

Alterações do Perfil Lipídico na Evolução Tardia Após Transplante Cardíaco

Giovanni Bellotti, Edimar Alcides Bocchi, Marco Antônio Coelho Goiato, Fernando Bacal, Noedir Stolf, Fulvio Pileggi, Adib Jatene
São Paulo, SP

Objetivo - Estudar o perfil lipídico após transplante cardíaco.

Métodos - Em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico e sem tratamento específico para dislipidemia foram determinados de forma seriada os níveis no soro (em mg/dL) de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides. Estas análises foram realizadas após um mês (33 pacientes), seis meses (32), um ano (26), dois anos (22) e três anos (19) após o transplante.

Resultados - Após o transplante cardíaco houve aumento nos níveis de colesterol total (215 ± 53 no 1º mês, 229 ± 57 no 6º mês, 239 ± 52 no 1º ano, 260 ± 53 no 2º ano e 278 ± 63 no 3º ano, $p=0,0006$), LDL-colesterol (137 ± 46 no 1º mês, 152 ± 47 no 6º mês, 156 ± 45 no 1º ano, 164 ± 43 no 2º ano e 180 ± 58 no 3º ano, $p=0,03$), VLDL-colesterol (35 ± 15 no 1º mês, 37 ± 14 no 6º mês, 42 ± 14 no 1º ano, 42 ± 15 no 2º ano e 45 ± 17 no 3º ano, $p=0,01$) e triglicérides (169 ± 75 no 1º mês, 188 ± 75 no 6º mês, 216 ± 70 no 1º ano, 218 ± 89 no 2º ano e 255 ± 103 no 3º ano, $p=0,001$). Não houve alteração nos níveis de HDL-colesterol (44 ± 15 no 1º mês, 41 ± 12 no 6º mês, 41 ± 12 no 1º ano, 44 ± 14 no 2º ano e 45 ± 15 no 3º ano, $p=ns$).

Conclusão - Observou-se aumento progressivo dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides durante os primeiros 3 anos após o transplante cardíaco.

Palavras-chave: transplante cardíaco, perfil lipídico, colesterol

Lipid Profile During the Late Follow-up After Heart Transplantation

Purpose - The aim of this study was to determine the lipid profile after heart transplantation.

Methods - We performed sequential analyses in serum (in mg/dL) of total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triglycerides in patients who underwent orthotopic heart transplantation. These analyses were performed at one month (33 patients), six months (32), one year (26), two years (22) and three years (19) after the transplantation.

Results - After the heart transplantation there was a progressive elevation in the serum levels of total cholesterol (215 ± 53 at the 1st month, 229 ± 57 at the 6th month, 239 ± 52 at the 1st year, 250 ± 53 at the 2nd year and 278 ± 63 at the 3rd year, $p=0.0006$), LDL-cholesterol (137 ± 46 at the 1st month, 152 ± 47 at the 6th month, 156 ± 45 at the 1st year, 164 ± 43 at the 2nd year and 180 ± 58 at the 3rd year, $p=0.03$), VLDL-cholesterol (35 ± 15 at the 1st month, 37 ± 14 at the 6th month, 42 ± 14 at the 1st year, 42 ± 15 at the 2nd year and 45 ± 17 at the 3rd year, $p=0.01$) and triglycerides (169 ± 75 at the 1st month, 188 ± 75 at the 6th month, 216 ± 70 at the 1st year, 218 ± 89 at the 2nd year and 255 ± 103 at the 3rd year, $p=0.001$). There were no changes in HDL-cholesterol levels (44 ± 15 at the 1st month, 41 ± 12 at the 6th month, 41 ± 12 at the 1st year, 44 ± 14 at the 2nd year and 45 ± 15 at the 3rd year, $p=ns$).

Conclusion - We observed a progressive elevation in the levels of total cholesterol, LDL, VLDL and triglycerides during the 1st three years after heart transplantation.

Key-words: heart transplantation, lipid profile, cholesterol

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº5), 263-266, 1996

O transplante cardíaco persiste como a opção terapêutica de escolha para pacientes com insuficiência cardíaca em fase avançada¹. Até o ano de 1994, 26704 transplantes cardíacos e 1567 transplantes cardiopulmonares haviam

sido realizados em 251 centros do mundo, sendo que a sobrevivência nos primeiros três anos após o transplante tem melhorado sensivelmente, atingindo taxas superiores a 70%². No INCOR foram realizados 145 transplantes a partir do ano de 1985, e um número significativo de pacientes encontra-se em fila de espera aguardando doador para a cirurgia. As drogas imunossupressoras que são utilizadas para profilaxia e tratamento dos episódios de rejeição podem desencadear efeitos indesejáveis, tais como predisposição a infecções, influência no aparecimento de neoplasias

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Giovanni Bellotti - Incor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 16/1/96

Aceito em 28/2/96

e alterações no metabolismo, em especial o lipídico. A doença coronariana do enxerto apresenta incidência elevada a partir do 2º ano após o transplante e é a principal complicação tardia que determina o óbito. Mecanismos imunológicos e não imunológicos têm sido relacionados com o aparecimento da doença, porém a influência de fatores, tais como hipertensão e dislipidemia, decorrentes da utilização da medicação imunossupressora tem sido proposta.

A presente investigação teve como objetivo estudar a incidência de distúrbios lipídicos após a realização de transplante cardíaco ortotópico e seu comportamento ao longo de 3 anos, em pacientes que não receberam tratamento farmacológico específico para dislipidemia.

Métodos

No período compreendido entre março/85 e março/91 foram estudados 33 pacientes submetidos a transplante cardíaco, com idades que variaram de 35 a 50 anos, sendo 28 do sexo masculino e cinco do feminino. A indicação de transplante foi miocardiopatia dilatada idiopática em 14 pacientes, isquêmica em 11, chagásica em cinco, reumática em dois e hipertensiva em um. Apenas um paciente apresentava antecedente prévio de hipercolesterolemia. Após o transplante, os pacientes seguiram a rotina do protocolo de transplante cardíaco do INCOR. A medicação imunodepressora de manutenção utilizada foi: ciclosporina (4 a 6mg/kg/dia objetivando atingir nível sérico de 150 a 300ng/mL), prednisona (0,15mg/kg/dia) e azatioprina (1,5 a 3mg/kg/dia). Outras medicações incluíram, quando necessários, o uso de anti-hipertensivos (bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, vasodilatadores, vasodiladores de ação central e diuréticos), antibióticos, benzonidazol, ranitidina, antiácidos e ácido acetil salicílico. Os pacientes foram orientados pelo serviço de nutrição de nossa Instituição para dieta pobre em colesterol e triglicérides, bem como a prática de exercícios físicos regulares. Medicações orais para redução dos níveis de lipídeos não foram utilizadas pelos pacientes. Doze pacientes evoluíram a óbito (seis por causas infecciosas, três por causas vasculares, dois por rejeição e um por hemorragia digestiva baixa) e dois doentes perderam seguimento.

As determinações do perfil lipídico foram realizadas no soro total através da coleta de amostras de sangue um mês, seis meses, um ano, dois anos e três anos após a realização do transplante cardíaco, estando os pacientes em jejum por período superior a 12h. O número de pacientes estudados respectivamente nestes períodos foram 33, 32, 26, 22 e 19.

O método laboratorial utilizado para determinação das concentrações plasmáticas de colesterol total foi o calorimétrico-enzimático, para triglicérides o enzimático e para o HDL-colesterol, VLDL-colesterol, LDL-colesterol a técnica de separação com cloreto de magnésio e ácido fosfotungstíco seguido do enzimático (Böhringer-

Ingelheim, Brasil). O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald [LDL= colesterol total-(HDL + triglicérides/5)] para valores de triglicérides até 400.

Os valores foram expressos em médias e desvios padrão dos valores pertencentes a cada amostra e a análise estatística foi determinada por teste T pareado e análise de variância comparando-se as amostras entre si e considerando como significantes valores de p até 0,05.

Resultados

Os dados obtidos da análise do perfil lipídico dos pacientes encontram-se na tabela I. Pode-se observar um aumento nos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides, enquanto os níveis de HDL-colesterol não sofreram alterações significativas (fig. 1). Observou-se também que o aumento se dá de forma progressiva em função do tempo após o transplante.

Os níveis de colesterol total elevaram-se tornando-se significativos em relação à 1ª amostra a partir da 4ª amostra (p<0,03), equivalente ao 2º ano após o transplante e mantiveram-se elevados ao fim do 3º ano (p<0,001). O aumento dos níveis de VLDL-colesterol tornou-se significativo a partir da 3ª amostra (p=0,01), equivalente ao 1º ano de transplante e também manteve-se significativamente elevados ao fim de três anos após o transplante (p=0,01). Os níveis de triglicérides aumentaram a partir da 3ª amostra (p=0,05) e mantiveram-se após três anos do transplante (p=0,001). No entanto, os níveis de LDL-colesterol, embora com evolução crescente, tornam-se significativos apenas a partir da 5ª amostra (p=0,03), equivalente ao 3º ano de transplante. Os níveis de HDL-colesterol não apresentaram alterações significativas.

Precocemente após o transplante cardíaco (1º mês) os níveis médios de colesterol total (em mg/dL) foram de 215±53 (57,6% dos pacientes com dosagem >200) e ao fim do 3º ano a média foi de 278±63 (94,7% dos pacientes com nível >200) com um aumento de 28,9% entre os valores médios. Para o LDL-colesterol (mg/dL) a média do 1º mês foi de 137±46 (42,4% dos pacientes com dosagem >130) e após três anos a média foi de 180±58 (84,2% com nível >130), notando-se aumento de 31,5% entre os valores médios. O valor do VLDL-colesterol (em mg/dL) no 1º mês foi de 34±15 (18,1% com nível >40) e após 3 anos a média foi de 45±17 (47,4% dos pacientes com valor >40) o que sig-

Tabela I - Perfil lipídico após o transplante cardíaco

	1º mês	6º mês	1º ano	2º ano	3º ano
Colesterol	215±53	229±57	239±53	250±53	278±63
HDL-c	44±15	41±12	41±12	45±14	45±15
VLDL-c	35±15	37±14	43±14	42±15	45±17
LDL-c	137±46	152±48	156±45	164±43	180±58
Triglicérides	169±75	188±75	216±70	218±89	255±103

Dosagens em mg/dl, c = colesterol

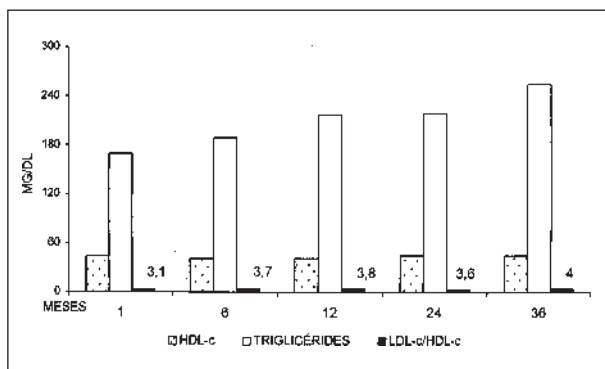


Fig. 1 - Níveis de HDL-colesterol (HDL-c), triglicérides e a proporção (valores incluídos na figura) entre LDL-colesterol (LDL-c) e HDL-colesterol (HDL-c).

nificou aumento de 31,2% entre os valores médios. Para os triglicérides (em mg/dL) a média do 1º mês foi de 168 ± 74 (18,1% dos pacientes com valor >200) e ao fim de três anos o valor médio foi de 254 ± 103 (57,8% dos pacientes com valor >200) correspondendo a um aumento de 50,8% em relação ao primeiro valor.

Na figura 1 observa-se que a relação LDL-c/HDL-c elevou-se nos primeiros meses e depois manteve-se estável até os 36 meses de evolução, em contraste com a não modificação do HDL-c e elevação progressiva do triglicérides.

Discussão

As alterações do perfil lipídico são comuns nos pacientes submetidos a transplante cardíaco^{3,4}. Nossos resultados demonstraram que ocorre elevação nos níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides nos pacientes submetidos a transplante cardíaco e sem tratamento medicamentoso específico para hipercolesterolemia. Esta elevação ocorreu de forma progressiva durante os 3 anos de estudo.

As alterações do perfil lipídico podem ser devidas à melhoria do estado geral, da alimentação^{5,6}, da perfusão gastrointestinal com conseqüente melhor absorção de alimentos⁵, ganho de peso após o transplante⁵⁻⁷, o uso de medicações anti-hipertensivas (diuréticos, tiazídicos, furosemida e betabloqueadores)⁸ e principalmente a terapia imunossupressora, especialmente os corticosteróides e a ciclosporina. A azatioprina não parece ter influência sobre o perfil lipídico. Os corticosteróides geralmente são implicados na hipercolesterolemia^{6,7}, através de mecanismos não completamente estabelecidos (resistência insulínica e hiperinsulinemia, inibição da captação de LDL-colesterol ou redução do catabolismo de VLDL-colesterol por redução da atividade da lipase lipoprotéica)⁹. A ciclosporina também pode contribuir para a hipercolesterolemia^{5,10} embora os mecanismos também não sejam completamente elucidados. Admite-se que alterações na membrana celu-

lar possam resultar na diminuição do clareamento de LDL-colesterol pelos hepatócitos⁶.

A elevação progressiva dos níveis lipídicos (exceto HDL-colesterol) observada ao longo dos três anos de estudo foi provavelmente em decorrência da associação de fatores que atuam sinergicamente ou até mesmo de forma acumulativa (efeito da ciclosporina sobre os receptores de LDL localizados nos hepatócitos ou redução da atividade da lipase lipoprotéica¹¹). Esta característica de aumento progressivo nos três anos não havia sido previamente estudada, sendo que os trabalhos publicados têm descrito a progressão apenas nos primeiros três meses⁴. Este fato pode apresentar implicações terapêuticas e prognósticas em relação aos valores e a possível correlação com doença coronariana.

A hipercolesterolemia é considerada como fator de risco para a aterosclerose coronariana^{12,13}. No entanto, embora a doença coronariana seja uma complicação comum em indivíduos submetidos a transplante cardíaco, especialmente após o 2º ano, o papel do aumento dos níveis de lípidos não está bem definido. No desenvolvimento da doença coronariana do enxerto admite-se que haja importante participação de fenômenos imunológicos ou talvez infecciosos^{14,15}, associado a dislipidemia¹⁶⁻¹⁸ e níveis de lipoproteína (a)¹⁹. A associação entre os fatores responderia por esta grande incidência de doença coronariana nos pacientes após transplante cardíaco²⁰ que, por sua vez, é uma importante causa de morbidade e a principal da mortalidade tardia. Partindo-se deste princípio, postulamos que o controle dos níveis de lípidos possa atuar favoravelmente frente ao desenvolvimento de doença coronariana, quer seja através de dieta e atividade física ou por associação com tratamento farmacológico, como com a lovastatina²⁰ ou a simvastatina tentando melhorar metabolicamente o paciente²¹.

Recentemente, utilizando-se do ultra-som intracoronariano, demonstrou-se que já existem alterações precoces da espessura da íntima na ausência de doença coronariana e este aumento de espessura apresentou relação inversa com o HDL-colesterol e direta com o nível de triglicérides e proporção LDL-colesterol/HDL-colesterol²². Nossos resultados mostraram o caráter progressivo do aumento do triglicérides em contraste com o aumento inicial do LDL-c/HDL-c e estabilidade do HDL-c.

Concluindo, os níveis de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides apresentam aumento progressivo após a realização de transplante cardíaco, provavelmente em virtude de alterações fisiológicas e metabólicas desencadeadas por drogas imunodepressoras e da melhora clínica do paciente. Este aspecto deve receber atenção do clínico na profilaxia da doença coronariana do enxerto nesses pacientes.

Referências

1. Oconnell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR et al - Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement and medical follow-up. *Circulation* 1992; 86: 1061-77.
2. Hosenpud JD, Novick RJ, Brien TJ, Daily OP - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report - 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 561-70.
3. Becker DM, Markakis M, Sension M et al - Prevalence of hyperlipidemia in heart transplant recipients. *Transplantation* 1987; 44: 323-5.
4. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA - Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of a 6-year experience, with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1315-21.
5. Keogh A, Simons L, Spratt Pet al - Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 171-5.
6. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA et al - Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1268-72.
7. Kubo SH, Peters JR, Knutson KR et al - Factors influencing the development of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 520-6.
8. Lardinois CK, Neuman SL - The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1280-5.
9. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG et al - Hypercholesterolemia after heart transplantation: Amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplant* 1989; 8: 214-20.
10. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP et al - Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989; 262: 53-6.
11. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA et al - Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1268-72.
12. Grundy SM, Vega GL - Causes of high blood cholesterol. *Circulation* 1990; 81: 412-27.
13. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Larson EB - Cholesterol reduction and the risk for stroke in men: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 136-45.
14. Uretsky BF, Murali S, Reddy SP et al - Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
15. Griep RB, Stinson EB, Bieber CP et al - Control of graft atherosclerosis in human heart transplant recipients. *Surgery* 1977; 81: 262-5.
16. Alonso DR, Starek PK, Minick CR - Studies on the pathogenesis of atheroarteriosclerosis induced in rabbit cardiac allografts by the synergy of graft rejection and hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1977; 87: 415-42.
17. Bilodeau M, Fitchett DH, Guerraty A, Sniderman AD - Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: Potencial relation to accelerated graft arteriosclerosis. *J Heart Transplant* 1989; 8: 454-9.
18. Laufer G, Grablowitz V, Laczkovics A et al - The determinants of elevated total plasma cholesterol levels in cardiac transplant recipients administered low dose cyclosporine for immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 241-7.
19. Maranhão R, Santos RD, Furlaneto C et al - Lipoproteína (a), apolipoproteína e perfil lipídico em fase tardia após o transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 465-8.
20. Kuo PC, Kirshenbaum JM, Gordon J et al - Lovastatin therapy for hypercholesterolemia in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 631-5.
21. Pflugfelder PW, Huff M, Oskals R, Rudas L, Kostuk WJ - Cholesterol-lowering therapy after heart transplantation: A 12-month randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 613-22.
22. Valentine HA - Role of lipides in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transpl* 1995; 14: 234-7.