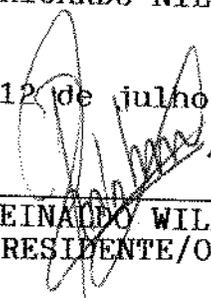


Este exemplar corresponde à versão final da tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia do médico RICARDO NILSSON SGARBIERI.

Campinas, 12 de julho de 1995.



PROF.DR. REINALDO WILSON VIEIRA
PRESIDENTE/ORIENTADOR

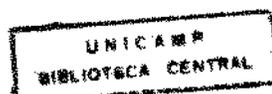
Ricardo Nilsson Sgarbieri

TRANSPLANTE CARDÍACO PEDIÁTRICO

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção do
Título de Mestre em Cirurgia.**

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

Campinas UNICAMP 1995



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	Sg 16 T
V. Ex.	
TOMBO BC	25227
PROC.	433/95
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	08/28/95
N.º CPD	

CM-00073511-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Sgarbieri, Ricardo Nilsson

~~S16r~~
Sg 16r

Transplante cardíaco pediátrico / Nilsson Ricardo Sgarbieri.
Campinas, S.P. : [s.n.], 1995.

Orientador: Reinaldo Wilson Vieira

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

1. Cirurgia cardíaca. 2. Transplante. I. Vieira, Reinaldo Wilsson.
- II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
- III. Título

Campinas, 12 de Julho de 1995

Orientador:

Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

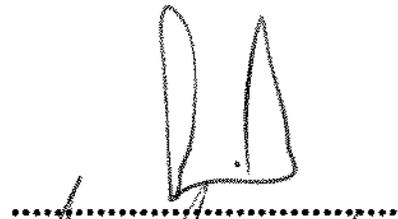


.....

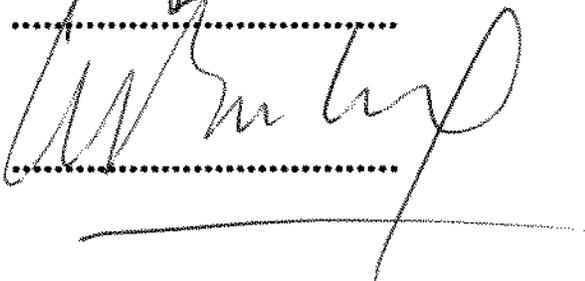
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

Prof. Dr. Miguel Barbero-Marcial



.....



.....

DEDICATÓRIA:

Dedico o presente trabalho a meus pais que, com seu exemplo de vida, me ensinaram a trabalhar sempre, sem descanso, para conquistar os meus objetivos.

EPIGRAFE:

“ Medicine is an art, not a trade; a calling, not a business. A calling in which your heart will be equally used as your head. Medicine should begin with the patient, continue with the patient and end with the patient.”

SUMÁRIO

RESUMO	01
I. INTRODUÇÃO	03
II. DADOS DA LITERATURA	
II.1. Aspectos históricos	04
II.2. Indicações	07
II.3. Contra-indicações	14
II.4. Técnica cirúrgica	19
II.5. Imunossupressão	36
II.6. Rejeição	42
II.7. Infecção	48
II.8. Crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor	54
III. OBJETIVO	56
IV. CASUÍSTICA E MÉTODO	
IV.1 Casuística	57
IV.2. Método	
IV.2.1. Retirada do órgão do doador e transporte	69
IV.2.2. Assistência circulatória mecânica	71
IV.2.3. Técnica cirúrgica para o transplante cardíaco	73
IV.2.4. Modificações técnicas em situações especiais	74
IV.2.5. Cuidados pós-operatórios	101

V. RESULTADOS	
V.1. Mortalidade	103
V.2. Hospitalização	105
V.3. Seguimento	105
V.4. Rejeição	105
V.5. Infecção	106
V.6. Efeitos secundários das drogas imunossupressoras	107
V.7. Desenvolvimento pândero-estatural	108
V.8. Desenvolvimeto psicomotor	108
V.9. Situações especiais	109
VI. DISCUSSÃO	111
VII. CONCLUSÕES	118
VIII. SUMMARY	119
IX. BIBLIOGRAFIA	121

RESUMO

A cirurgia cardíaca pediátrica apresentou grandes progressos nos últimos 50 anos. Um grande número de cardiopatias, congênitas ou adquiridas, podem ser corrigidas cirurgicamente, muitas delas, nos primeiros meses de vida. Outras, necessitam de alguma forma de tratamento paliativo antes da cirurgia corretiva. Porém, existe um grupo de cardiopatias onde o tratamento convencional não apresenta bons resultados. O tratamento deste grupo de crianças constitui o desafio dos que trabalham com transplante cardíaco pediátrico. O objetivo do presente trabalho é o de avaliar os problemas técnicos, as complicações pós-operatórias e os resultados do transplante cardíaco na população pediátrica. Para tanto, estudamos um grupo de 24 pacientes, operados entre 1985 e 1991, e com seguimento variando de sete meses a sete anos e dois meses. A idade dos pacientes variou de dois dias a 21 anos, com média de 10,5 anos. A patologia inicial era miocardiopatia em 12 pacientes, cardiopatia congênita em 11 e um paciente apresentava tumor cardíaco. Dois pacientes foram, posteriormente, submetidos a retransplante por falência do órgão transplantado. A espera pelo transplante variou de dois a 156 dias, com média de 37,3 dias. Seis transplantes foram realizados de maneira eletiva, 14 pacientes encontravam-se internados em unidades de terapia intensiva com suporte de drogas inotrópicas intravenosas e seis necessitaram de assistência circulatória mecânica externa. Várias modificações técnicas foram empregadas para abordar problemas anatômicos nos pacientes portadores de cardiopatias congênitas complexas. Estas incluíram a correção de anomalias da drenagem venosa sistêmica, correção de anomalias causadas por cirurgias paliativas prévias e anomalias de posição e desenvolvimento dos grandes vasos da base. Os cuidados pós-operatórios envolveram um protocolo de imunossupressão baseado na associação de ciclosporina, azatioprina, corticóides (em baixas doses) e soro antilinfocitário, como terapêutica de indução. A mortalidade global foi de sete pacientes (29%), sendo cinco no período pós-operatório imediato e dois óbitos tardios. Dos óbitos pós-operatórios, três foram causados por falência de múltiplos órgãos e todos estes se encontravam sob suporte circulatório mecânico pré-operatório. Dos óbitos tardios, um foi por pancreatite e outro por infecção. O diagnóstico de rejeição aguda foi baseado em parâmetros clínicos e exames não-invasivos, recorrendo-se à biópsia endomiocárdica

apenas excepcionalmente. A média de episódios de rejeição aguda foi de 1,8 episódios / paciente, sendo que 78% ocorreram durante os três primeiros meses após o transplante. A incidência total de infecção foi de 58,8% nos pacientes seguidos, sendo apenas dois casos considerados graves (8,3%). As complicações relacionadas à imunossupressão mais frequentes foram as alterações da função renal (94%), o déficit de crescimento (88% das crianças abaixo de dez anos), a neutropenia (35%) e a hipertensão arterial (23%). A sobrevida global foi de 71%, após um seguimento médio de 29 meses. Concluímos que o transplante cardíaco é uma alternativa terapêutica atraente, que compara favoravelmente com as outras formas de tratamento disponíveis, para crianças portadoras de cardiopatias graves em estágio terminal. A recuperação e reintegração familiar e social destas crianças nos encoraja a prosseguir nesta forma de tratamento.

AGREDECIMENTOS:

A Ursula, minha esposa, que esteve ao meu lado em todos os momentos desta longa caminhada de formação profissional, que culmina com o presente trabalho, sempre incentivando, apoiando e consolando, nos momentos mais difíceis.

A Karina, minha filha, que deu uma nova dimensão a minha vida.

Aos meus sócios e companheiros de trabalho, Francisco, Brasil e Rubio, pela paciência e compreensão que tiveram comigo durante os períodos de ausência provocados por este trabalho.

A minha mãe, que zelou e ajudou em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Reinaldo W. Vieira, pelo constante incentivo e orientação, indispensáveis à realização deste trabalho.

Aos companheiros da Universidade de Lyon, que me permitiram conhecer os segredos do transplante cardíaco e coletar os dados do presente trabalho.

I. INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca pediátrica apresentou uma grande evolução nos últimos cinquenta anos, passando por várias fases. Inicialmente, a correção das lesões extracardíacas mais simples, posteriormente, as cirurgias paliativas para as cardiopatias mais complexas quando a correção definitiva não era possível, mas sempre com o receio da impossibilidade das lesões intracardíacas não poderem ser corrigidas. No começo dos anos cinquenta, com o advento da circulação cruzada e, posteriormente, da circulação extracorpórea, as lesões intracardíacas puderam ser abordadas de maneira mais conveniente. Com isto a cirurgia cardíaca pediátrica ganhou novo alento e, rapidamente, cada vez mais informações se produziram nesta área. Todo o período seguinte foi marcado pela determinação do melhor momento para a correção cirúrgica definitiva, buscando reduzir a morbidade e mortalidade. Para as cardiopatias complexas, este período de espera envolvia uma ou mais cirurgias paliativas. E restavam ainda, formas mais graves ou com manifestações em idade muito precoce para as quais ainda não havia recursos técnicos adequados e para os quais os resultados eram muito sombrios. Com a melhora dos equipamentos e técnicas de circulação extracorpórea, correções cada vez mais complexas e, em crianças cada vez menores, puderam ser realizadas com resultados satisfatórios. Esta evolução foi acompanhada de mudanças nos equipamentos e técnicas de diagnóstico que também proporcionaram a possibilidade da terapêutica mais adequada e mais precoce nestas crianças. E, finalmente, a criação de unidades de trabalho clínico-cirúrgico especializadas e comuns nos permitiram atingir o estado em que a grande maioria das cardiopatias congênicas são passíveis de correção cirúrgica precoce, levando à cura e reintegração da criança do ponto de vista social e familiar. Nem todas as cardiopatias são passíveis de cura completa, restando uma população de pacientes que permanecem com formas parciais de correção ou com patologias em que as formas de tratamento disponíveis hoje apresentam resultados a médio e longo prazos que não permitem uma vida normal. Para este grupo de pacientes o transplante cardíaco surge como uma nova esperança para atingir uma qualidade e expectativa de vida mais próximas do normal. O transplante, apesar de corrigir os defeitos anatômicos, restaurando uma anatomia e função cardíaca normal, traz consigo várias dúvidas sobre o futuro destas crianças.

II. DADOS DA LITERATURA

II.1. Aspectos históricos

Experiência clínica na área de transplante cardíaco só foi possível após trabalhos experimentais que começaram em 1905, com CARREL & GUTHRIE, anastomosando um coração aos vasos do pescoço de outro animal. Trabalho este que valeu a Carrel o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1912 (CARREL, 1907). Futuros desenvolvimentos nesta área vieram com os trabalhos de MANN e col.(1933) sobre uma nova técnica de transplante cervical que têm sido base para inúmeros trabalhos de pesquisa sobre drogas, denervação e resposta imunológica ao transplante (ABBOTT e col., 1965). Em 1946, Vladimir Demikhov, na União Soviética, começou os primeiros trabalhos com implante intratorácico de outro coração como bomba auxiliar em cães. Em 1951, o mesmo autor realizou a primeira tentativa de colocação de um novo coração em posição ortotópica. A técnica era muito complicada e de difícil realização, uma vez que, nesta época, ainda não se contava com nenhum método para auxiliar ou manter a circulação durante o procedimento. Mesmo assim ele conseguiu, em dois casos, manter os animais vivos por algumas horas apenas com a atividade do coração transplantado (DEMIKHOV, 1962).

O advento das técnicas de circulação extracorpórea durante os anos 50 (GIBBON, 1953) possibilitaram um suporte à circulação durante o procedimento do transplante cardíaco e vários laboratórios de pesquisa passaram a se dedicar a este assunto, notadamente na Universidade de Stanford (LOWER & SHUMWAY, 1960; LOWER e col., 1962). Os dados obtidos nestes trabalhos constituíram a base para o primeiro transplante cardíaco na espécie humana realizado por HARDY e col., em 1964, que transplantou um coração de chimpanzé em um homem de 68 anos, sem sucesso, conseqüente à discrepância de peso entre o doador e o receptor. Em 3 de dezembro de 1967, BARNARD, na Cidade do Cabo, África do Sul, relatou o primeiro transplante cardíaco com sucesso entre seres da espécie humana. Tratava-se de um homem de 57 anos, que sobreviveu à operação e ao período pós-operatório imediato, vindo a falecer 18 dias após o transplante de infecção pulmonar. Três dias após o sucesso inicial de Barnard, KANTROVITZ e col.

(1968), realizaram o primeiro transplante cardíaco em um paciente pediátrico. O paciente, um recém-nascido de 18 dias de idade, portador de uma atrésia tricúspide, que veio a falecer algumas horas após o transplante. O grande entusiasmo com esta técnica fomentou no mesmo ano, outros centros a começarem seus programas de transplante (SHUMWAY e col., 1969; LOWER e col., 1976; COOLEY e col., 1968.) e, em nosso meio, ZERBINI & DECOURT (1970). Em 1968, COOLEY e col., realizaram o primeiro transplante coração-pulmão em criança, para tratar um portador de defeito septal átrio-ventricular forma total, de dois anos de idade. O paciente apresentou recuperação satisfatória das funções respiratórias, mas, uma nova toracotomia foi necessária para o controle de sangramento, com posterior deterioração do estado geral e óbito, cerca de 14 horas após o transplante.

Na maioria dos centros, o entusiasmo inicial deu lugar ao ceticismo, face aos maus resultados. A elevada mortalidade era conseqüente, essencialmente, à falta de agentes imunossuppressores adequados e também à inexistência de métodos confiáveis para detecção precoce da rejeição cardíaca. Diante destas dificuldades, muitos dos centros interromperam seus programas de transplante alguns anos após o sucesso inicial de Barnard. Uma das poucas exceções foi o grupo da Universidade de Stanford, conduzido por Norman Shumway, que persistiu nas pesquisas básicas e clínicas ligadas ao transplante de maneira quase que isolada durante a década de 1970 (GRIEP e col., 1971).

Duas grandes descobertas foram as responsáveis pelo ressurgimento do transplante cardíaco no cenário médico mundial; o desenvolvimento de uma técnica segura e eficaz para a realização e a avaliação de biópsias endomiocárdica pelo grupo de Stanford (CAVES e col., 1973; CAVES e col., 1973; BILLINGHAM, 1979) sendo eles responsáveis por grande parte do conhecimento que temos hoje sobre a imunologia e patologia da rejeição aguda nos transplantes e, posteriormente, a descoberta da ciclosporina A e seus efeitos imunossuppressores por BOREL, em 1973.

Imediatamente, inúmeros centros retomaram suas atividades, neste campo, com resultados mais promissores que os anteriores (OYER e col., 1983). O transplante cardíaco pediátrico teve um reinício mais lento, provavelmente, pelos bons resultados obtidos

atualmente com cirurgias convencionais na maioria das cardiopatias congênitas e a dificuldades técnicas maiores no diagnóstico e controle da rejeição em crianças. Em 1984, COOLEY e col. realizaram com sucesso um transplante cardíaco em uma menina de oito meses, portadora de fibroelastose endocárdica. Mesmo assim, uns poucos grupos com grande experiência em transplante de adultos se dedicavam ao transplante pediátrico no início dos anos 80 (FRICKER e col., 1987; STARNES e col., 1989). Somente em novembro de 1985, ou seja, quase vinte anos após a experiência inicial de Kantrovitz, BAILEY e col. realizaram com sucesso o primeiro transplante cardíaco neonatal em Loma Linda, Califórnia. Após estes primeiros relatos de sucesso, a atividade na área de transplante cardíaco pediátrico têm crescido de maneira vertiginosa e, vários centros passaram a relatar bons resultados (ADDONIZIO & ROSE,1987; MAYER e col.,1990; BACKER e col.,1992).

Para demonstrar o crescimento nesta área, vale mencionar que até 1980 apenas 12 pacientes, com idade menor de 18 anos, haviam sido transplantados no mundo todo. Nos dez anos seguintes, este número cresceu para 874, em um total de 105 centros (KAYE & KREITT,1991). E entre 1990 e 1993, este número chegou a 1190 transplantes realizados em 135 centros (HOSENPUD e col.,1994). Apesar do crescimento do número total de centros de transplante e de transplantados, é interessante ressaltar que a maioria dos grupos atuantes nesta área têm um número relativamente pequeno de casos (KAYE,1993, FIGURA 1).

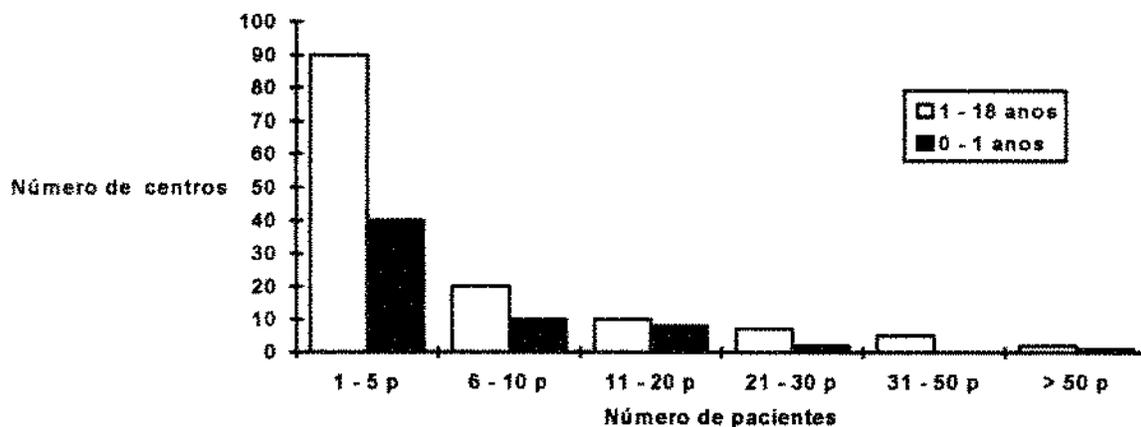


FIGURA 1: Número de pacientes, por faixa etária, em relação ao número de centros que realizam transplante cardíaco pediátrico no mundo. (J.Heart Lung Transplant. 12: 542, 1993)

II.2. Indicações

O primeiro grupo de patologias a ser considerado para o transplante e de indicação mais freqüente, somando-se toda a experiência até o presente momento, é o grupo das miocardiopatias (MC). No passado, o diagnóstico de miocardiopatia era feito por exclusão após terem sido afastadas as outras causas conhecidas. Em 1968, a Organização Mundial da Saúde adotou uma classificação internacional, proposta por Goodwin, em que as miocardiopatias foram definidas como doenças primárias do músculo cardíaco de etiologia desconhecida e classificadas em formas hipertrófica, restritiva e dilatada (WHO: ISFC TASK FORCE, 1980). Este grupo de patologias foi separado das doenças miocárdicas resultantes de causas ou doenças específicas como hemocromatose, deficiência de tiamina, amiloidose, distrofias musculares e outras que podem ter quadro clínico e tratamento muitas vezes semelhantes, mas que não constituem indicação para transplante.

A etiologia da miocardiopatia (MC) é atualmente aceita como sendo multifatorial (ABELMAN, 1984) e sua incidência na população pediátrica não está bem estabelecida. Na Universidade de Toronto, BENSON (1991), relatou que 0,94% das crianças vistas no Hospital for Sick Children, durante um período de 30 anos, foram diagnosticadas como portadoras de miocardiopatias. A incidência anual de miocardiopatias, baseada na experiência com pacientes adultos, é de 7 a 7,5 casos por 100.000 habitantes, sendo que a miocardiopatia dilatada constitui cerca de 90% do total (ABELMAN, 1985). Esta última afirmativa é particularmente verdadeira para o grupo pediátrico.

A miocardiopatia hipertrófica é classicamente caracterizada por um aumento da massa ventricular. Pode ou não estar acompanhada de obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo, podendo estar manifesta em repouso ou apenas induzida com esforço (WIGLE e col., 1985). O tratamento principal desta forma de miocardiopatia têm sido clínico com especial atenção a possibilidades farmacológicas que melhoram o relaxamento do miocárdio. Dentre estes, os betabloqueadores têm sido os mais utilizados. Porém, outros agentes como os bloqueadores dos canais de cálcio têm demonstrado melhora no relaxamento ventricular esquerdo nas formas obstrutivas e não-obstrutivas (WIGLE, 1987).

A miocardiopatia restritiva é a forma mais rara e, geralmente, está manifesta com quadro de insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de área cardíaca normal ou discretamente aumentada. A anormalidade responsável é a função diastólica alterada causada por distensibilidade miocárdica diminuída com conseqüente restrição ao enchimento ventricular. Estes pacientes devem ser sempre submetidos à biópsia endomiocárdica para excluir doenças infiltrativas sistêmicas (Síndrome de Hurler, Doença de Depósito de Glicogênio e outras). Pacientes com estas doenças não seriam candidatos a transplante, uma vez que existe a possibilidade de recorrência da patologia no órgão doado. O manuseio desses pacientes é muito difícil com o tratamento clínico, pois as alterações da volemia induzidas por vasodilatadores e diuréticos podem reduzir as pressões de enchimento ventricular necessárias para manter um débito cardíaco adequado (BENSON,1991).

A miocardiopatia dilatada (MCD) têm como substrato fisiopatológico a disfunção sistólica de ambos os ventrículos, sendo que esta pode ser inicialmente predominante em um ou outro ventrículo. A maioria destes casos é diagnosticada com o aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, mas as arritmias, os distúrbios de condução, os fenômenos embólicos e até mesmo a morte súbita podem ser a primeira manifestação, podendo ocorrer mesmo antes do aumento da área cardíaca, característica dessa forma de miocardiopatia. A história natural é função da precocidade do diagnóstico, podendo a mortalidade anual variar de 7,5%, nos casos diagnosticados precocemente (KUHN e col.,1982), até relatos de mortalidade de 23% no primeiro ano e 48% em dois anos para adultos com insuficiência cardíaca avançada (FRANCIOSA e col.,1983). Poucos estudos existem sobre a história natural das miocardiopatias em crianças. GREENWOOD e col. (1976) em um grupo de 161 crianças com doenças miocárdicas, incluindo miocardite, observaram uma mortalidade global de 35%, sendo que 56% dos óbitos ocorreram no primeiro mês após o diagnóstico e 77% ocorreram antes do final do primeiro ano. A Mayo Clinic relatou uma mortalidade de 49% em cinco anos para um grupo de 33 crianças com miocardiopatia dilatada (TALIERCIO e col.,1989). A idade no momento do diagnóstico parece ter influência na história natural (GRIFFIN e col.,1988), sendo esta pior para as

crianças acima de dois anos (FIGURA 2). Achados histológicos de degeneração do sarcômero na biópsia endomiocárdica parecem estar relacionados com o pior prognóstico, contrapondo-se ao achado de hipertrofia miocárdica no mesmo exame (BENJAMIN e col.,1981). O impacto do tratamento farmacológico agressivo nestes pacientes pediátricos, com vasodilatadores, diuréticos, betabloqueadores e pulsos intravenosos de drogas inotrópicas, ainda não foi descrito. Mas se nos basearmos na experiência com adultos, observaremos que a história clínica de muitos desses pacientes melhorou com o uso destas drogas e, portanto, elas devem ser tentadas antes de se considerar o transplante cardíaco. Também vale lembrar que o uso de anticoagulantes, precocemente, nos casos com dilatação cardíaca acentuada evita o risco de fenômenos trombo-embólicos.

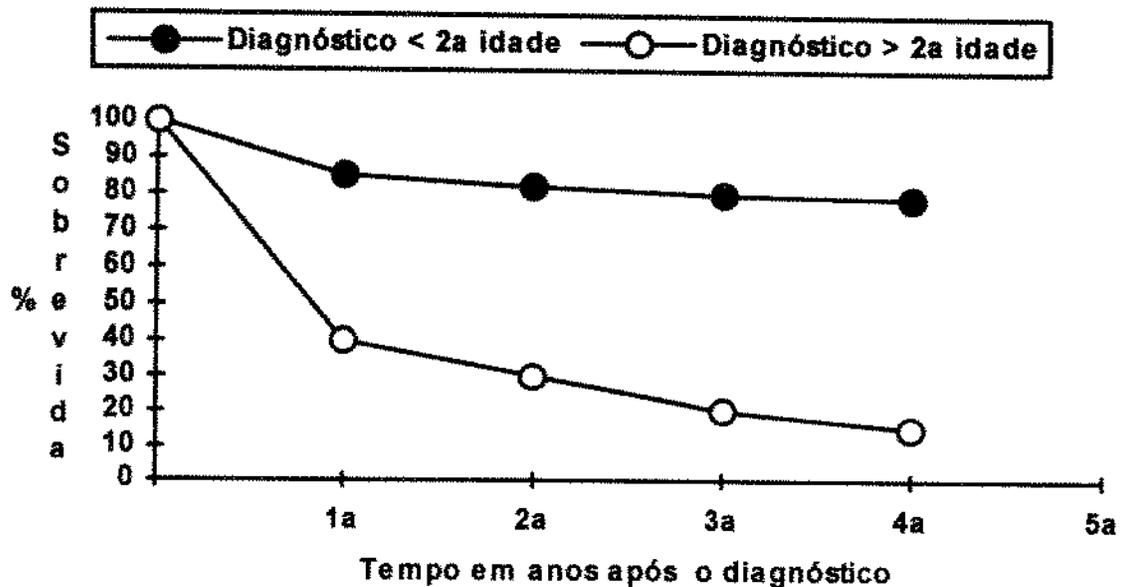


FIGURA 2: Curvas de sobrevivência em 4 anos de pacientes com miocardiopatia dilatada, de acordo com a idade no momento do diagnóstico. (J. Heart Lung Transplant. 10: S794, 1991)

Permanece uma tarefa difícil, para aqueles que trabalham com este grupo de pacientes, a escolha do melhor momento para o transplante, tentando prever a evolução natural, embasado no grau funcional e, comparando-a com a sobrevivência do transplante. Porém, ainda permanece um grupo de pacientes que deterioram seu estado funcional muito rapidamente ou que apresentam morte súbita. Para estes, é ainda mais difícil identificar o melhor momento para o transplante, sendo o maior desafio, para os que tratam desta

patologia, descobrir indicadores de risco para descompensação ou morte súbita que permitam otimizar a indicação de transplante nas miocardiopatias (BENSON,1991).

O transplante cardíaco é uma alternativa terapêutica com uma aceitação cada vez maior no grupo das cardiopatias congênitas. Sua indicação têm sido estendida a neonatos e lactentes portadores de cardiopatias complexas que não são passíveis de correção convencional ou para um grupo de pacientes que, uma vez submetidos a cirurgias convencionais, evoluem com falência ventricular e insuficiência cardíaca congestiva.

Dentre as cardiopatias congênitas complexas em que a substituição cardíaca aparece como terapêutica inicial, a mais freqüentemente aceita é a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, na sua forma clássica com atresia mitral e aórtica e cavidade ventricular esquerda apenas rudimentar (NOONAN & NADAS,1958). A circulação sistêmica é mantida pelo ventrículo direito através do canal arterial patente e existe sempre mistura sangüínea ao nível atrial através do forame oval ou de uma comunicação interatrial. Esta é uma malformação relativamente freqüente, acometendo de 7 a 9% dos neonatos diagnosticados com cardiopatia (FYLER & NADAS,1980) e sendo responsável por 25% dos óbitos de causa cardíaca na primeira semana de vida (WATSON & ROWE,1962). A evolução, sem tratamento, leva inevitavelmente ao óbito.

O tratamento médico pós-natal, para manutenção da vida exige alguns cuidados especiais e é fundamental para o sucesso de alguma forma de terapêutica cirúrgica. Este tratamento envolve o diagnóstico anatômico preciso através da ecocardiografia, com especial atenção ao fluxo através do canal arterial e ao tamanho da comunicação interatrial. A átrioseptostomia pode ser necessária para melhorar a oxigenação, caso exista uma comunicação interatrial restritiva. Os objetivos do tratamento médico são manter o canal arterial permeável e manipular a resistência vascular pulmonar e sistêmica para manter o débito cardíaco sistêmico adequado. Isto é feito mantendo-se uma infusão contínua de prostaglandina E₁ a 0,05 microgramos/kg/min e ventilação controlada com concentração parcial de oxigênio no gás inspirado de 18 a 21%, para manter a saturação periférica de oxigênio entre 75 e 80%. Isto é conseguido através da adição de nitrogênio ao

ar comprimido do respirador. Mantém-se o paciente sedado com fentanil e discretamente hipoventilado, para manter uma tensão parcial de CO₂ no sangue arterial entre 45 e 55 mmHg. Outras medicações como inotrópicos intravenosos, diuréticos e antibióticos são administrados conforme as necessidades (EMERY, 1993).

Outra forma de tratamento cirúrgico paliativo para esta malformação foi inicialmente descrita por NORWOOD e col., em 1981. Trata-se de um protocolo incluindo duas etapas de correção; a primeira envolvendo fechamento do canal arterial, reconstrução do arco aórtico hipoplásico, anastomose da artéria pulmonar no arco aórtico reconstruído e confecção de uma anastomose sistêmico-pulmonar central entre a aorta e a artéria pulmonar com uma prótese tubular de politetrafluoretileno de 4 mm de diâmetro. A segunda fase consiste na separação do sangue das circulações sistêmica e pulmonar utilizando uma cirurgia tipo Fontan ou suas modificações (NORWOOD e col.,1983). Os resultados com este tipo de procedimento não têm sido bons, observando-se como resultados da primeira fase paliativa, uma mortalidade hospitalar de 28% e tardia de 5% em um grupo de 151 crianças operadas entre 1989 e 1991 (NORWOOD,1991). Outros grupos têm conseguindo resultados semelhantes (PIGOTT e col.,1988; MELIONES e col.,1990). Os resultados com as fases seguintes também não têm sido animadores com CHANG e col. (1991), da Philadelphia, mostrando uma mortalidade total para este grupo inicial de 50 pacientes de 42%, semelhante aos 41% encontrados por MAYER e col. (1992), de Boston, para um grupo de 17 pacientes.

Outras cardiopatias congênitas complexas que são candidatas a transplante ainda no primeiro ano de vida podem incluir a atresia pulmonar com septo interventricular íntegro e alterações coronárias, formas complexas de "truncus arteriosus", defeito septal átrio-ventricular forma total com anatomia muito desbalanceada e formas complexas de arco aórtico interrompido com obstrução subaórtica (BOUCEK e col.,1993). Todas estas patologias têm resultados bastante desalentadores com as formas de tratamento cirúrgico convencional (HANLEY,1993; HANLEY e col.,1993; JONAS,1994).

Além das cardiopatias congênitas acima, mencionadas, podem ser candidatas à substituição cardíaca, em geral após os primeiros anos de vida, cardiopatias complexas como ventrículo único e conexão átrioventricular única, associados ou não à estenose pulmonar que tenham beneficiado no período neonatal de um procedimento paliativo tipo cerclagem da artéria pulmonar ou anastomose sistêmico-pulmonar. Estas cardiopatias podem assumir formas anatômicas as mais diversas, com associação de anomalias da drenagem venosa sistêmica e pulmonar que podem requerer manobras técnicas especiais durante o transplante.

Outro grupo a ser considerado é o das cardiopatias congênitas que foram corrigidas pelas técnicas clássicas com sucesso na infância mas que desenvolvem falência do ventrículo sistêmico após vários anos. Neste grupo, podemos incluir as correções atriais da transposição das grandes artérias (SENNING,1959; MUSTARD,1964), a Tetralogia de Fallot corrigida e a transposição corrigida dos grandes vasos, entre outras (WALWORK & GRAHAM,1994).

Por último, indicações menos freqüentes podem envolver os tumores primariamente cardíacos, dependendo da sua localização, extensão e possibilidade de ressecção (WALWORK & GRAHAM,1994), as miocardiopatias induzidas por drogas (e.g. Doxorubicina), as arritmias, a doença valvar reumática e as hiperlipidemias com doença arterial coronária (KAYE & KREITT,1991).

As indicações para transplante cardíaco na população pediátrica têm mudado ao longo dos últimos anos com um aumento das indicações por cardiopatias congênitas, especialmente nas faixas etárias mais jovens, e uma queda relativa das indicações por miocardiopatia. Podemos observar que até 1990, as indicações por miocardiopatia representavam 57% do total de transplantes pediátricos, e que, hoje, elas representam apenas 45%. As indicações por cardiopatias congênitas, entretanto, aumentaram de 35% em 1990 para 46% em 1994 (FIGURA 3). Este crescimento está representado na FIGURA 4.

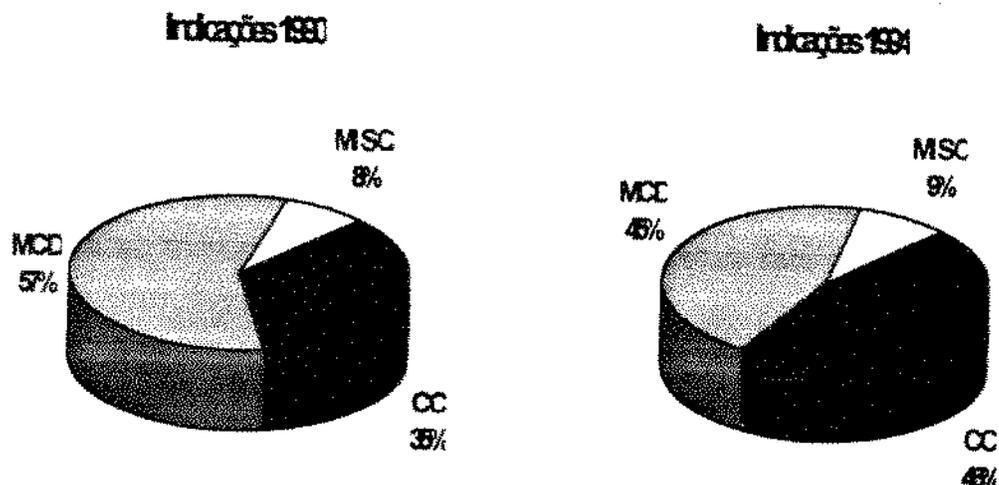


FIGURA 3: Retrata as mudanças nas indicações para transplante cardíaco na população pediátrica, em todo o mundo, de 1990 a 1994, com aumento proporcional das indicações por cardiopatias congênitas (CC) e decréscimo proporcional das indicações por miocardiopatias (MCD). (J. Heart Lung Transplant. 10: S857,1991 e J. Heart Lung Transplant. 13: 569, 1994)

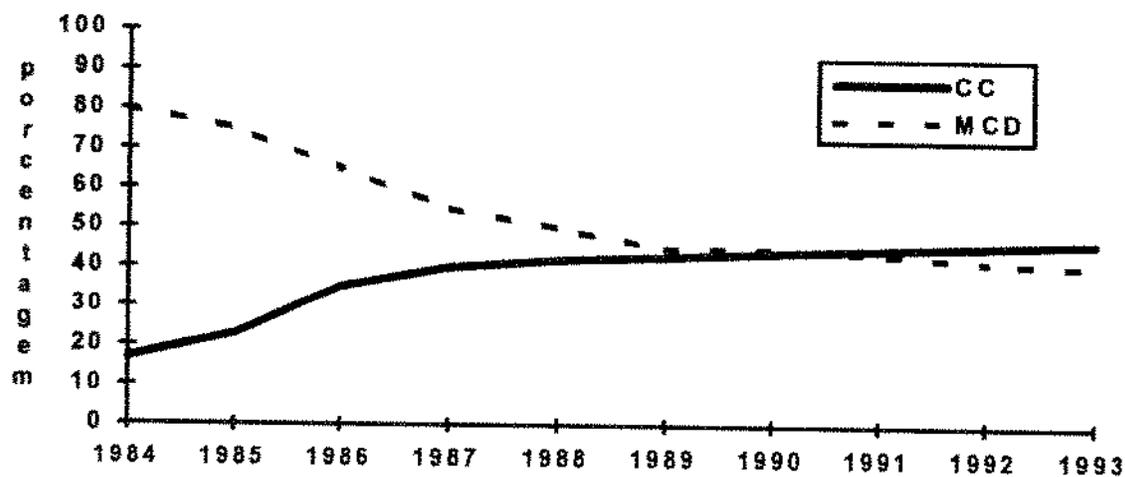


FIGURA 4: Indicações para transplante em pacientes pediátricos ao longo dos últimos dez anos. Estatísticas mundiais. (Modificado do J. Heart Lung Transplant. 10: S857,1991)

II.3. Contra-indicações

A contra-indicação de um paciente para transplante se deve, em geral, à análise detalhada do risco ligado a vários aspectos como anatomia, resistência vascular pulmonar, falência de outros órgãos ou sistemas, outras patologias sistêmicas coexistentes, infecções em atividade ou em tratamento, embolias pulmonares prévias e contexto psicossocial e familiar. A análise cuidadosa de cada um destas variáveis poderá nos dar uma idéia do risco envolvido e dos benefícios esperados com o transplante para cada caso. A comparação destes dados com as outras possibilidades de terapêutica é que nos levarão à indicação ou contra-indicação do procedimento para este paciente.

O aspecto anatômico, apenas excepcionalmente, constitui uma contra-indicação ao transplante. Algumas destas, seriam as malformações que envolvem hipoplasia muito acentuada das artérias pulmonares, que se estendam para dentro do parênquima pulmonar e as anomalias complexas da drenagem venosa pulmonar. Estes casos são melhor tratados com transplante coração-pulmão. A reconstrução de deformidades das artérias pulmonares, como estenoses provocadas por cirurgias anteriores, podem ser realizadas com sucesso durante o transplante com tecido do doador ou material heterólogo. Uma mortalidade elevada em pacientes com cardiopatia congênita, submetidos a transplante e apresentando uma anatomia desfavorável das artérias pulmonares, foi relatada por TRENTO e col. (1989). Em 1991, GERSONY relatou sete crianças que necessitaram de reconstrução das artérias pulmonares na Columbia University sem mortalidade. Porém, dois destes pacientes apresentaram falência ventricular direita transitória no pós-operatório e um deles necessitou de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). Anomalias do retorno venoso sistêmico e dos grandes vasos não têm sido fator de contra-indicação do transplante, assim como as cirurgias corretivas ao nível atrial, como a cirurgia de Mustard ou Senning (CHARTRAND, 1989). Na idade pediátrica, a discrepância de tamanho entre doador e receptor é um problema em potencial devido à grande variabilidade de peso e tamanho nesta faixa etária que, associado ao pequeno número de doadores disponíveis, pode levar a situações de desproporção maiores. Apesar de ser possível aceitar corações de doadores com peso até três vezes maior que o do receptor, o fechamento da esternotomia

pode ser difícil, por vezes necessitando fechamento em dois tempos (MAVROUDIS e col.,1988). Em algumas circunstâncias, com resistência vascular pulmonar elevada, um coração de tamanho maior pode ser benéfico. A ecocardiografia pode dar informações precisas dos tamanhos das cavidades ventriculares e dos grandes vasos, auxiliando na decisão em determinadas situações (GERSONY, 1991).

A resistência vascular pulmonar elevada pode ser uma contra-indicação ao transplante, pelo risco maior de falência ventricular direita, fatal no pós-operatório imediato (THOMPSON,1984). Não existe consenso sobre os níveis de resistência máxima aceitáveis para o transplante ortotópico. Estudos têm demonstrado que resistências vasculares pulmonares indexadas (RVPI), acima de seis unidades (mmHg/L/min/m^2), estão associadas com risco aumentado de falência ventricular direita (ADONIZIO e col.,1987). Na experiência da Columbia University, entre os 82 transplantados, nenhum paciente com resistência vascular pulmonar indexada (RVPI), menor que seis unidades, desenvolveu insuficiência cardíaca direita. Uma análise dos fatores de risco para óbito neste grupo demonstrou que a combinação de resistência vascular pulmonar indexada elevada e dependência de drogas inotrópicas intravenosas se correlacionavam com uma mortalidade aumentada. Atualmente, se a RVPI for menor que seis unidades, mesmo com o uso de vasodilatadores, o paciente será aceito como candidato ao transplante ortotópico. Se a RVPI for maior que oito unidades, a terapêutica com vasodilatadores e inotrópicos intravenosos é estabelecida por uma ou duas semanas e a RVPI medida novamente. Se permanecer elevada deve-se considerar a possibilidade de transplante cardiopulmonar ou transplante cardíaco heterotópico. Se permanecer entre seis e oito unidades, o transplante cardíaco ortotópico poderá ser realizado, porém com um risco aumentado (GERSONY,1991).

A presença de disfunção de outros órgãos ou sistemas é freqüente nos pacientes com insuficiência cardíaca terminal, podendo constituir-se em contra-indicação para o transplante. Merecem especial atenção as disfunções hepática e renal, uma vez que estas afetam diretamente o tratamento com ciclosporina, parte fundamental do tratamento imunossupresor pós-operatório. A ciclosporina é metabolizada no fígado e seus níveis

circulantes afetam diretamente a função renal. Em alguns casos, é muito difícil determinar a irreversibilidade das lesões destes órgãos, dificultando a indicação do transplante. Por exemplo, um grupo de 18 pacientes adultos, com insuficiência cardíaca terminal e indicação para transplante cardíaco ortotópico, necessitou de suporte circulatório mecânico na Universidade de Lyon. Destes, um faleceu enquanto aguardava um órgão compatível e 17 foram transplantados. Sete pacientes faleceram após o transplante (Grupo I) e dez receberam alta hospitalar (Grupo II). A análise retrospectiva destes dois grupos de pacientes mostrou que apesar das condições hemodinâmicas serem semelhantes, havia diferenças significativas na disfunção de outros órgãos (TABELA I e II), que podem ser responsabilizadas pela diferença de resultado nestes dois grupos. Isto demonstra a dificuldade de decidir quanto à irreversibilidade das lesões em outros órgãos ou sistemas (CHAMPSAUR, 1992).

TABELA I

Parâmetros antes da assistência circulatória

Parâmetro	Grupo I (N = 10)	Grupo II (N = 7)	P
Índice cardíaco (L/min/m ²)	1,6 ± 0,33	1,56 ± 0,21	NS
Parada cardiorrespiratória	0 / 10	5 / 7	< 0,05
TGO (UI / L)	105 ± 114	567 ± 514	< 0,05
TGP (UI / L)	138 ± 134	513 ± 506	< 0,05
AP (%)	64 ± 18	46 ± 16	< 0,05
Fibrinogênio	4,125 ± 1,55	1,59 ± 1,76	< 0,05

TABELA II

Parâmetros no segundo dia de assistência circulatória

Parâmetro	Grupo I (N = 10)	Grupo II (N = 7)	P
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,46 ± 0,33	2,48 ± 0,38	NS
Uréia (mmol/L)	12,7 ± 6	22,4 ± 14	< 0,05
Creatinina (mmol/L)	123 ± 46	258 ± 190	< 0,05
AP (%)	64 ± 9	46 ± 9	< 0,05
DHL (UI / L)	1134 ± 342	3753 ± 2940	< 0,05

Pacientes com lesões neurológicas graves, com seqüelas que impeçam uma vida normal, não devem ser candidatos a transplante. Acidente vascular cerebral prévio ou convulsões não são motivos de contra-indicação formal. Devendo ser lembrado que o uso de anticonvulsivantes pode representar problemas no manejo pós-operatório por causa de suas interações com o metabolismo hepático da ciclosporina (GERSONY,1991).

A maioria dos centros de transplante contra-indica o procedimento para indivíduos portadores de doenças sistêmicas, incluindo doenças degenerativas do sistema nervoso central, doenças do colágeno que afetem múltiplos órgãos ou sistemas. Doenças pulmonares obstrutivas como fibrose cística ou displasia broncopulmonar, assim como outras doenças resultantes de infecção pulmonar crônica seriam melhor tratadas com transplante cardio-pulmonar, uma vez que a imunossupressão predisporia a infecções mais severas. Neoplasias em atividade são uma forte contra-indicação ao transplante, porém, uma criança com uma neoplasia presumivelmente curada pode ser aceita para o procedimento, com o conhecimento prévio de que este paciente pode ter um risco maior de desenvolver outro tumor como consequência da terapêutica imunossupressora. Na experiência da Columbia University duas crianças com neoplasias previamente tratadas (leucemia mieloblástica aguda e neuroblastoma) foram submetidas a transplante com sucesso e não apresentaram recorrência após 18 e 30 meses de seguimento (GERSONY,1991). Crianças com alterações cromossômicas importantes não são atualmente aceitas para transplante.

Infecção ativa, bacteriana, fúngica ou viral, constitui contra-indicação formal para o transplante cardíaco. O procedimento deve ser adiado até que a infecção esteja adequadamente tratada, uma vez que a imunossupressão após o transplante pode causar a rápida progressão do processo infeccioso com óbito. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana constitui atualmente contra-indicação ao transplante cardíaco, pela possibilidade de aceleração da doença pela imunossupressão e a maior propensão para infecções sistêmicas graves.

Embolia pulmonar com infarto foi, durante muito tempo, considerada contra-indicação ao transplante cardíaco, devido ao risco aumentado de infecção no segmento infartado durante o período pós-operatório. Recomendava-se aguardar seis semanas até a resolução do processo, antes de indicar o transplante. Porém, muitos destes pacientes estavam em estado terminal de insuficiência cardíaca e faleciam durante este período. Embolias sistêmicas, não envolvendo órgãos vitais ou deixando seqüelas importantes, não constituem motivo para contra-indicação do transplante. HSU e col. (1989) relataram uma incidência de 17% de complicações trombo-embólicas em uma série de 66 pacientes aguardando transplante e recomendam que todas as crianças com função ventricular severamente deprimida sejam medicadas com anticoagulantes para evitar estes fenômenos. No mesmo trabalho, os autores relatam que quatro entre seis crianças que apresentaram embolia pulmonar, na Columbia University, faleceram durante as seis semanas após o início do tratamento anticoagulante e advogam uma política mais agressiva para o tratamento destes casos graves como a realização da ressecção do segmento infartado durante o ato cirúrgico do transplante. Outros relatos de transplante com sucesso, em pacientes com embolia pulmonar recente, têm sido publicados (CAVAROCCHI e col., 1989).

Finalmente, em alguns casos, limitações de caráter psicossocial podem influir na contra-indicação do transplante cardíaco. Distúrbios psiquiátricos que sejam incompatíveis com o tratamento médico intensivo e prolongado, necessários após o transplante, podem ser motivo para contra-indicação. Pacientes com história de não aderência a tratamentos anteriores devem ser avaliados com mais cuidado, uma vez que este tipo de comportamento pode ser fatal após o transplante. O comportamento de um paciente pode ser de difícil previsão, em especial durante a adolescência, por isso uma criança candidata ao transplante necessita ter pais ou responsáveis, confiáveis e bem-preparados uma vez que o tratamento médico e regime de seguimento após o transplante podem ser muito exigentes. Em geral, uma estrutura familiar desajustada ou instável é uma contra-indicação ao transplante cardíaco.

II.4. Técnica cirúrgica

A técnica cirúrgica para o transplante cardíaco ortotópico foi estabelecida em 1960 por LOWER & SHUMWAY e, praticamente, não têm sofrido modificações desde então. A cirurgia é realizada através de incisão mediana longitudinal transesternal. Sua característica principal é a excisão do coração do receptor ao nível do sulco átrioventricular, deixando a quase totalidade do tecido atrial na sua posição natural. A excisão ao nível dos vasos da base se faz logo acima das valvas semilunares (FIGURA 5A). Desta forma, o implante do coração do doador consiste, essencialmente, da realização de quatro suturas: a anastomose dos átrios esquerdos, a anastomose dos átrios direitos, a anastomose do tronco da artéria pulmonar e da aorta.

A retirada do coração do doador é realizada através de incisão semelhante, e se inicia com a mobilização e dissecação dos vasos da base e da veia cava superior até a junção do tronco venoso braquiocefálico esquerdo e da veia jugular interna direita. Duas ligaduras são passadas na veia cava superior, acima da veia ázigos, para permitir sua secção longe do nó sinusal. O doador é heparinizado e uma cânula para infusão de solução cardioplégica gelada é colocada na aorta ascendente. A veia cava superior é ligada e a veia cava inferior pinçada junto ao diafragma, completando a oclusão venosa do coração direito. A veia cava inferior é seccionada acima da pinça para permitir a descompressão do coração. A aorta ascendente é pinçada próximo ao tronco braquiocefálico e a infusão da solução cardioplégica é iniciada. Ao mesmo tempo, é iniciada a infusão de solução salina gelada no pericárdio, visando completar a hipotermia iniciada com a solução cardioplégica. A veia pulmonar inferior direita também é seccionada para permitir a descompressão das cavidades esquerdas. Uma vez completada a infusão de solução cardioplégica e estando o coração completamente parado, hipotérmico e vazio, completa-se a retirada do mesmo através da secção das veias pulmonares, do ramo esquerdo da artéria pulmonar, da aorta, do ramo direito da artéria pulmonar e da veia cava superior sucessivamente. O coração retirado é colocado em uma bacia estéril, contendo solução fisiológica gelada onde é preparado para o implante. Esta preparação consiste na ampliação do orifício das veias pulmonares, formando uma abertura única na parede posterior do átrio esquerdo e na

abertura do átrio direito desde o orifício da veia cava inferior até o apêndice atrial direito, deste modo, mantendo-se distante do nó sinusal (FIGURA 5B). Uma vez preparado, o coração é imerso em solução salina gelada para conservação durante o transporte (COOPER & NOVITZKY,1990).

O implante do coração do doador tem início pela sutura atrial esquerda ao nível da veia pulmonar superior esquerda (FIGURA 5C). A partir deste ponto, realiza-se uma sutura contínua em direção caudal até atingir o septo interatrial. Do mesmo modo, e à partir do mesmo ponto realiza-se a sutura contínua do teto do átrio esquerdo e, posteriormente, do septo interatrial (FIGURA 5D). Uma vez completada a sutura do átrio esquerdo um catéter é introduzido pelo apêndice atrial esquerdo para permitir a drenagem das cavidades esquerdas e a infusão de solução salina gelada para manter a hipotermia do órgão durante o implante. A anastomose atrial direita é iniciada ao nível do septo interatrial, onde um segundo plano de sutura é realizado, e continuada por toda a volta do átrio direito, terminando na parede livre desta cavidade (FIGURA 5E). Neste momento, os grandes vasos são medidos para adequar seu comprimento ao receptor e são seccionados. A anastomose entre o tronco da artéria pulmonar do receptor e do doador é, então, realizada (FIGURA 5F). A anastomose da aorta do doador e receptor é o passo final da operação (FIGURA 5G). Uma vez completada, procede-se à retirada meticolosa do ar das cavidades esquerdas através do catéter do apêndice atrial esquerdo e o pinçamento aórtico é retirado (COOPER & NOVITZKY,1990).

Esta técnica pode ser utilizada na quase totalidade dos casos com indicação de transplante por miocardiopatia, uma vez que a anatomia do doador é semelhante à do receptor. Porém, com o número crescente de indicações por cardiopatias congênitas complexas, foram necessárias outras modificações da técnica original que pudessem melhor adequar o procedimento cirúrgico às variações anatômicas existentes. Existem atualmente algumas modificações propostas para casos envolvendo anomalias de drenagem venosa sistêmica, "situs anômalo", cirurgias paliativas prévias e hipoplasia do coração esquerdo.

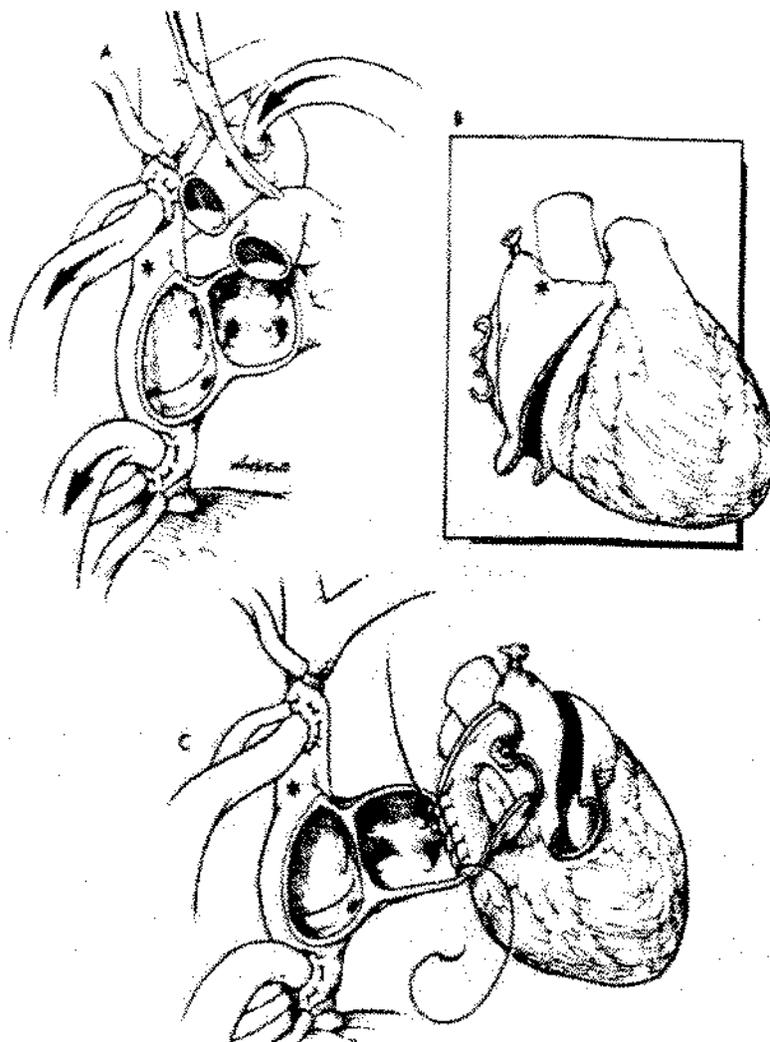


FIGURA 5: Técnica do transplante cardíaco ortotópico. A. Excisão do coração do receptor. B. Preparo do coração do doador. C. Início do implante pela sutura artial esquerda.

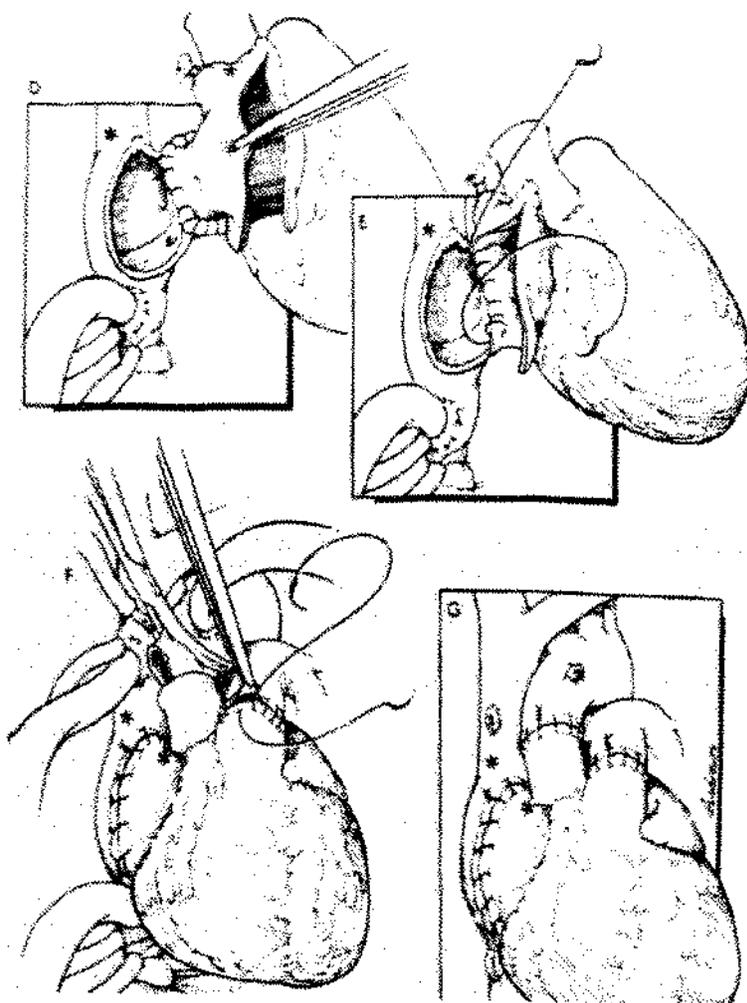


FIGURA 5: Técnica do transplante cardíaco ortotópico. D. Final da anastomose atrial esquerda. E. Anastomose atrial direita. F. Anastomose do tronco da artéria pulmonar. G. Aspecto final após a anastomose da aorta.

Em cada uma destas situações é importante o planejamento pré-operatório, uma vez que o tecido necessário para a reconstrução deve ser obtido quando da retirada do órgão do doador (VOUHÉ,1991; TURRENTINE e col.,1994).

Nos casos com “situs sólitus”, a técnica utilizada é a mesma descrita acima, podendo ser acrescida de certos detalhes, dependendo da variação anatômica presente. Os casos que apresentam veia cava superior esquerda, drenando para o seio coronário, exigem que se preserve o seio coronário no momento da retirada do coração do receptor. Caso a veia cava esquerda drene diretamente no átrio esquerdo, existe a possibilidade de se construir um túnel com tecido do receptor para encaminhar o sangue ao átrio direito. O restante do procedimento pode ser realizado da maneira convencional. A presença de transposição dos grandes vasos pode ser abordada apenas com a dissecação mais ampla do arco aórtico e das artérias pulmonares. A retirada de uma extensão maior de aorta e artéria pulmonar do doador também é recomendada (VOUHÉ,1991).

Nos casos com “situs ambíguos”, as anomalias de drenagem venosa sistêmica são mais freqüentes e mais complexas. Estes pacientes, freqüentemente têm um átrio único e necessitam de manobras de redirecionamento do sangue com um selo de tecido sintético. Alguns casos mais complexos apresentam ainda interrupção da veia cava inferior supra-hepática, associada à drenagem do sangue do sistema da veia cava inferior, na veia cava superior esquerda, através da veia hemiazigos. Nestes casos, é necessário construir também um túnel para derivar o sangue desta veia até o átrio direito. Devido à complexidade destas situações, que podem exigir canulações múltiplas, recomenda-se realizar o transplante em hipotermia profunda e parada circulatória total (VOUHÉ,1991).

Os pacientes com “situs inversus” apresentam ainda um desafio maior. A possibilidade de se encontrar um doador nas mesmas condições é muito remota. Existem, portanto, manobras descritas para a inversão atrial que permitem, então, o transplante de um coração em “situs sólitus” (DOTY e col.,1990; MAYER e col.,1990). Foi idealizada uma manobra tendo em mente a cirurgia proposta por SENNING para a transposição dos grandes vasos da base. Consiste em se realizar uma derivação do sangue venoso pulmonar e sistêmico, utilizando-se tecido do septo interatrial. Deste modo, a abertura do átrio

venoso pulmonar ficaria à esquerda e a abertura do átrio venoso sistêmico à direita, permitindo o transplante de um coração com "situs solitus" com a técnica convencional (FIGURA 6). Outra solução envolve a dissecação do septo interatrial e a verdadeira inversão dos átrios, após extensa dissecação e mobilização das veias cavas. Isto é facilitado pela secção da veia hemiázigos. Deste modo, o átrio venoso sistêmico pode ser mobilizado e posicionado à direita do átrio venoso pulmonar. Neste momento, se reconstrói o septo interatrial e o transplante pode ser realizado com a técnica convencional (FIGURA 7). Outra maneira de abordar este problema foi utilizada por BAILEY e col. (1993) consistindo na retirada do coração do doador em bloco, com todo o tecido atrial esquerdo e direito e preservação de toda veia cava superior e veia braquiocefálica esquerda e conservando ainda o máximo possível de tecido da artéria pulmonar e arco aórtico. A cirurgia no receptor envolve a retirada do coração, deixando uma ampla área de tecido atrial adjacente à veia cava inferior. Este tecido atrial é utilizado para fazer um prolongamento da veia cava inferior, trazendo-a para o lado direito. A veia cava superior é seccionada antes da sua entrada no átrio direito. A maior parte do tecido atrial direito do receptor é removido. A artéria pulmonar é seccionada ao nível da bifurcação e parte desta abertura é fechada por sutura direta, da direita para a esquerda, deixando um orifício à esquerda para a anastomose da artéria pulmonar do doador (FIGURA 8A). O coração do doador é, então, implantado, iniciando-se o procedimento pela anastomose atrial esquerda. Ressalta-se que a abertura no átrio esquerdo do doador é apenas entre as veias pulmonares direitas, mais próximas do septo interatrial. A próxima etapa é a anastomose entre a veia cava do doador e a veia cava ampliada do receptor. A anastomose da veia cava superior do receptor é feita com o tronco venoso braquiocefálico esquerdo do doador, após o fechamento da porção distal da veia cava superior do coração doado. Deste modo, a veia cava superior, que se encontrava à esquerda, no receptor, drena para o átrio direito do doador, por meio desta veia que cruza o seio transversal, posteriormente aos grandes vasos da base. Finalmente, a anastomose da aorta e da artéria pulmonar são realizadas (FIGURA 8B). O pericárdio do lado esquerdo é removido para permitir uma orientação mais adequada do coração. Esta técnica foi utilizada em cinco casos com resultados satisfatórios até o momento (BAILEY,1993).

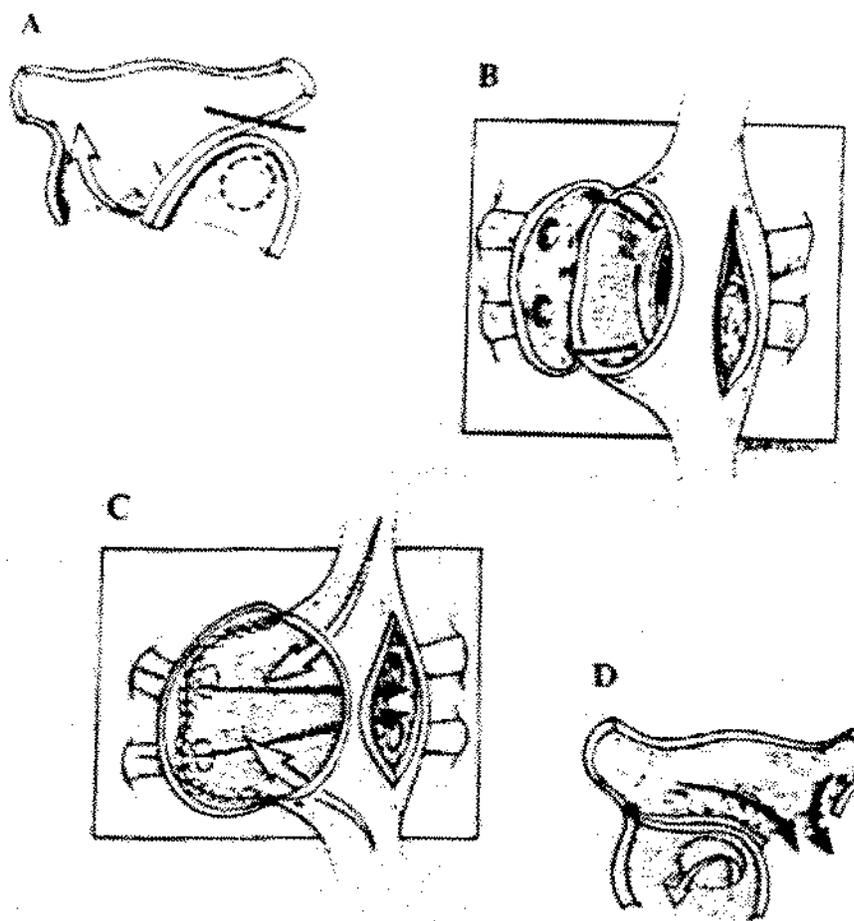


FIGURA 6: A. Incisão no atrio esquerdo e retalho de tecido do septo inter-atrial rebatido. B. Confeção de novo teto para o atrio esquerdo. C e D. Redirecionamento do sangue venoso pulmonar e sistêmico.

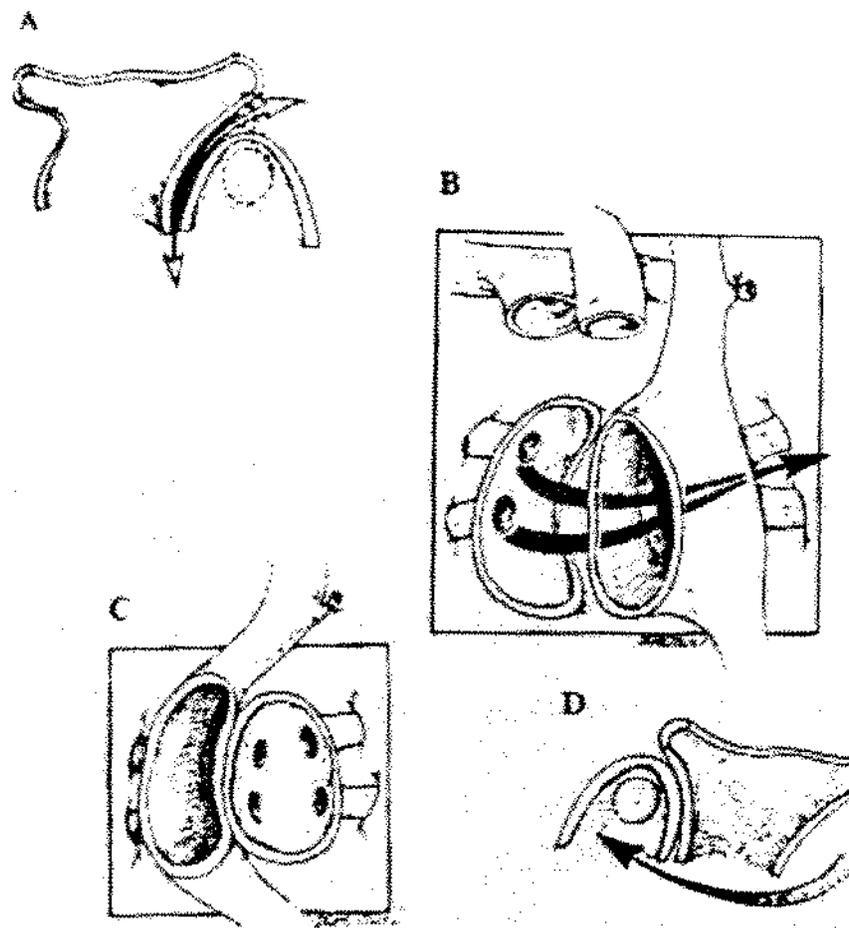


FIGURA 7: A. Dissecção do septo inter-atrial. B. Inversão atrial após dissecção das veias cavas. C e D. Inversão atrial completada permitindo o transplante com técnica convencional.

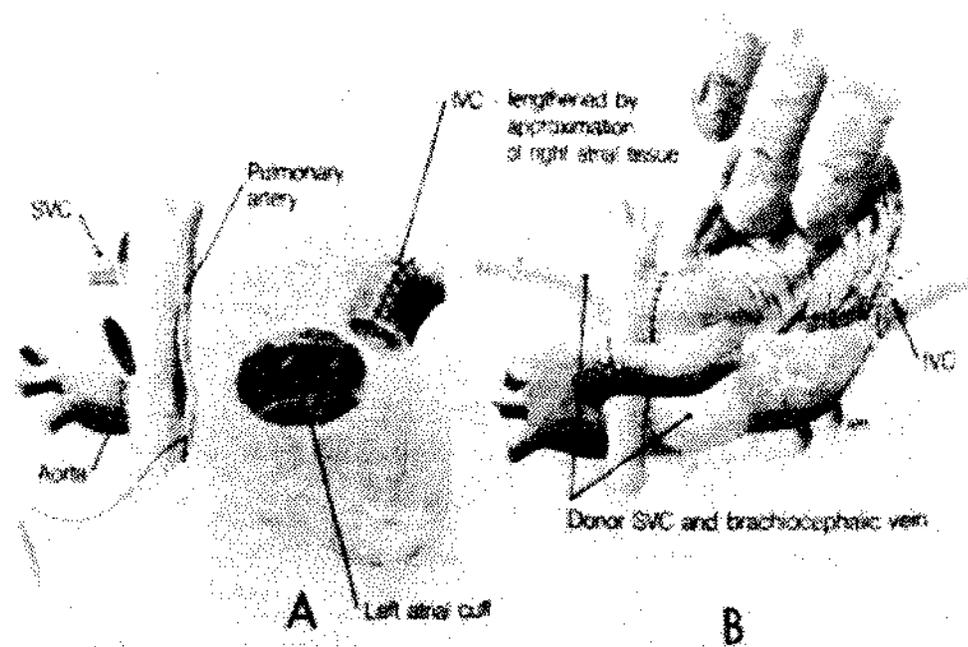


FIGURA 8: A. Preparo do receptor de “situs inversus” para implante de um coração em “situs sólitus”. B. Aspecto final do transplante em paciente com “situs inversus”.

No grupo de pacientes com indicação para transplante cardíaco por cardiopatias congênitas complexas, a incidência de procedimentos cirúrgicos prévios, paliativos ou curativos, é muito grande. YACOUB, em 1991, relatou a experiência do Harefield Hospital com 72 crianças transplantadas, sendo 1/3 destas por cardiopatias congênitas complexas, das quais 50% apresentavam entre uma e cinco cirurgias prévias. Os problemas gerados por anastomoses sistêmico-pulmonares ou bandagem da artéria pulmonar, que tinham resultado em distorções das artérias pulmonares, foram solucionados com procedimentos reconstrutivos das mesmas, utilizando tecido retirado do doador. Mais uma vez, enfatiza-se a necessidade de planejamento prévio destes procedimentos reconstrutivos para que quantidades adequadas de tecido possam ser obtidos quando da retirada do órgão do doador. Os pacientes submetidos a cirurgias de derivação cavopulmonar, total ou parcial, também representam um grupo particular que exige especial atenção à anatomia do sistema venoso da veia cava superior e das artérias pulmonares. Frequentemente a solução para estes casos envolve a reconstrução de toda a artéria pulmonar direita, até o nível do hilo pulmonar, e de todo o sistema venoso da veia cava superior, ambos com tecido obtido na retirada do coração do doador. Em casos mais complexos, como os de atresia pulmonar, submetidos a diversos procedimentos paliativos prévios, ou os casos de cirurgia de Fontan e suas modificações, pode ser necessária a retirada de todo o coração do receptor, incluindo o tecido atrial direito, a veia cava superior e as artérias pulmonares até o hilo pulmonar de ambos os lados, deixando-se apenas um colarinho de tecido atrial esquerdo, em torno das veias pulmonares e a aorta de tecido do receptor. O implante do coração transplantado é iniciado pela anastomose atrial esquerda, que segue a técnica clássica. Em seguida, realizam-se as anastomoses da artéria pulmonar esquerda e direita, sucessivamente. Seguem-se as anastomoses da veia cava inferior e da veia cava superior separadamente, e, finalmente, da aorta (FIGURA 9). Nestes casos, recomenda-se o uso de hipotermia profunda com parada circulatória para permitir a reconstrução dos átrios, da drenagem venosa e das artérias pulmonares (BAILEY, 1993).

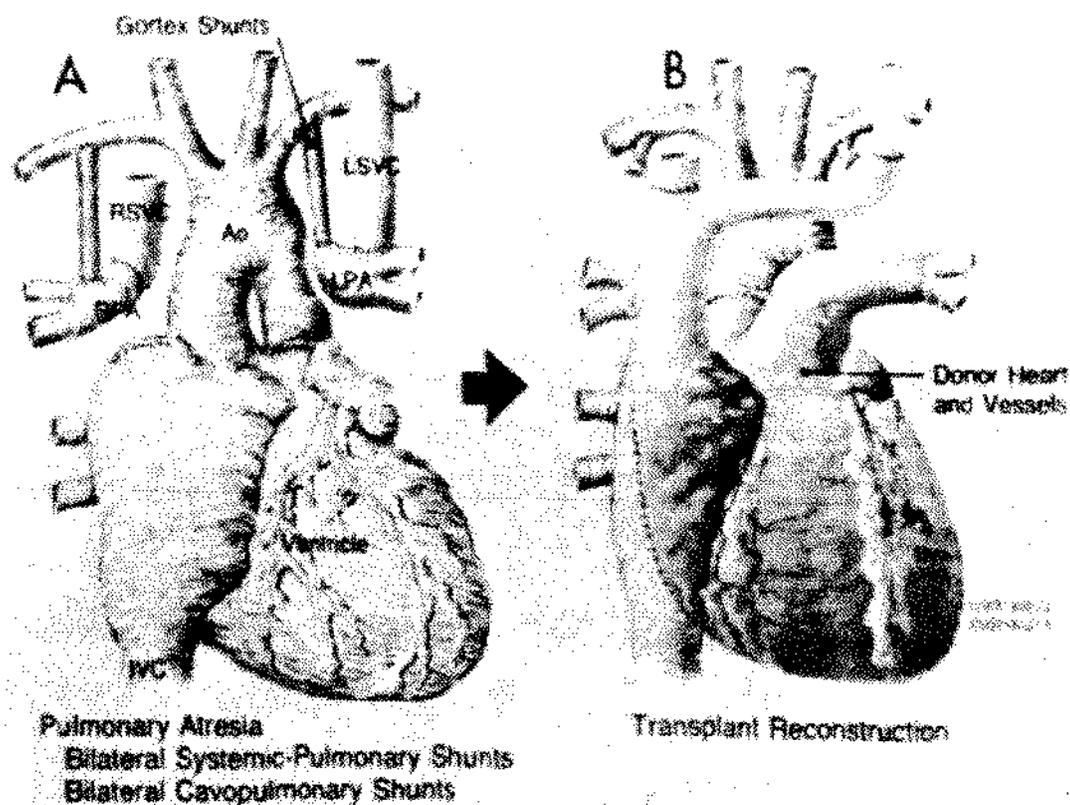


FIGURA 9: A. Exemplo de cardiopatia congênita complexa com atresia pulmonar, ventrículo único e diversas cirurgias paliativas prévias. B. Reconstrução das artérias pulmonares até o hilo pulmonar bilateralmente e da drenagem venosa sistêmica incluindo a veia cava superior esquerda.

Outro grupo de pacientes que merece atenção especial, do ponto de vista da técnica cirúrgica do transplante ortotópico, é o das crianças portadoras de transposição dos grandes vasos da base, previamente tratadas com cirurgias de correção atrial, tipo SENNING ou MUSTARD. No caso da cirurgia de Mustard, pode-se apenas retirar o selo colocado para redirecionar o sangue venoso pulmonar e sistêmico e realizar nova septação com tecido sintético, separando o átrio direito do esquerdo. Com isto, pode-se realizar o transplante ortotópico com a técnica convencional. Nos casos corrigidos pela técnica de Senning, é muito mais difícil de ser desfeita a cirurgia anterior e uma alternativa é a retirada completa de todo o tecido cardíaco e a realização de um transplante com anastomose do átrio esquerdo, anastomose direta das veias cava superior e inferior e anastomose das grandes artérias (YACOUB,1991).

Nos casos de transposição dos grandes vasos da base tratadas inicialmente com correção anatômica, na qual a manobra de Lecompte foi utilizada, pode-se realizar o transplante ortotópico com a técnica clássica desde que se proceda à dissecação ampla da aorta e da artéria pulmonar, e que a manobra seja desfeita (VOUHÉ e col.,1993).

Os portadores da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo são um grupo crescente com indicação primária para transplante cardíaco ortotópico como forma de tratamento. Neste grupo de patologias, técnicas especiais são fundamentais para lidar com o variado grau de malformação encontrado. A técnica inicial, descrita por BAILEY e col. (1986), com canulação venosa única do átrio direito e canulação da artéria pulmonar, acompanhada de oclusão por torniquetes dos ramos da artéria pulmonar, para indução de hipotermia profunda e parada circulatória total. O implante do coração se inicia pela anastomose atrial esquerda, seguida pela anastomose atrial direita e pela reconstrução do arco aórtico e aorta ascendente. Esta é feita com tecido do doador que é anastomosado em uma incisão feita na face inferior do arco aórtico do receptor, desde a aorta descendente até o tronco braquiocefálico. A anastomose da artéria pulmonar é a última etapa do procedimento. Finalmente, a aorta reconstruída e o átrio direito são recanulados e a reperfusão e reaquecimento iniciados. Os períodos de reperfusão utilizados nos corações de neonatos e lactentes têm sido significativamente maiores (60 a 90 min) que aqueles

utilizados para crianças maiores e adultos (BAILEY e col.,1993). Preocupados com os longos períodos de parada circulatória total, MAVROUDIS e col. (1988, 1991) propõem o uso de canulação direta das cavas e hipotermia profunda com fluxo sistêmico reduzido para a realização de todo o procedimento, com exceção da reconstrução do arco aórtico. A retirada do coração do receptor é discretamente modificada, deixando-se a cânula de perfusão na artéria pulmonar, que é pinçada proximalmente e a aorta ascendente ocluída por meio de uma ligadura (FIGURA 10). A anastomose atrial esquerda é realizada ainda durante a fase de resfriamento (FIGURA 11). Terminada a anastomose, a circulação é interrompida e o canal arterial do receptor dissecado, ligado e seccionado. O arco aórtico é preparado para a reconstrução, que é realizada do mesmo modo (FIGURA 12). Completada a reconstrução do arco aórtico a aorta ascendente é canulada e a reperfusão iniciada (FIGURA 13). As anastomoses atrial direita e da artéria pulmonar são feitas durante o reaquecimento. Esta técnica permite um período significativamente mais curto de parada circulatória total.

A associação de interrupção do arco aórtico requer algumas modificações especiais. A canulação arterial para indução de hipotermia profunda deve ser feita tanto na aorta ascendente quanto na artéria pulmonar. Desta forma, obtém-se o resfriamento uniforme do território cerebral e do restante do corpo. A reconstrução do arco aórtico exige um período de parada circulatória total. Esta reconstrução é realizada anastomosando a aorta descendente proximal do doador à aorta descendente distal do receptor. Neste momento, a origem anômala das artérias subclávias pode exigir um pouco de atenção. Artérias subclávias direitas anômalas, com origem na aorta descendente e curso retroesofágico devem ser ligadas e seccionadas para evitar síndromes compressivas pela formação de anéis vasculares. As artérias subclávias esquerdas originárias da aorta descendente não requerem tratamento especial. As demais artérias do arco aórtico são, então, implantadas em bloco sobre o arco aórtico do doador, em posição anatômica. A aorta ascendente é recanulada e a reperfusão iniciada. O restante do procedimento é realizado à semelhança dos outros transplantes ortotópicos (BAILEY,1993).

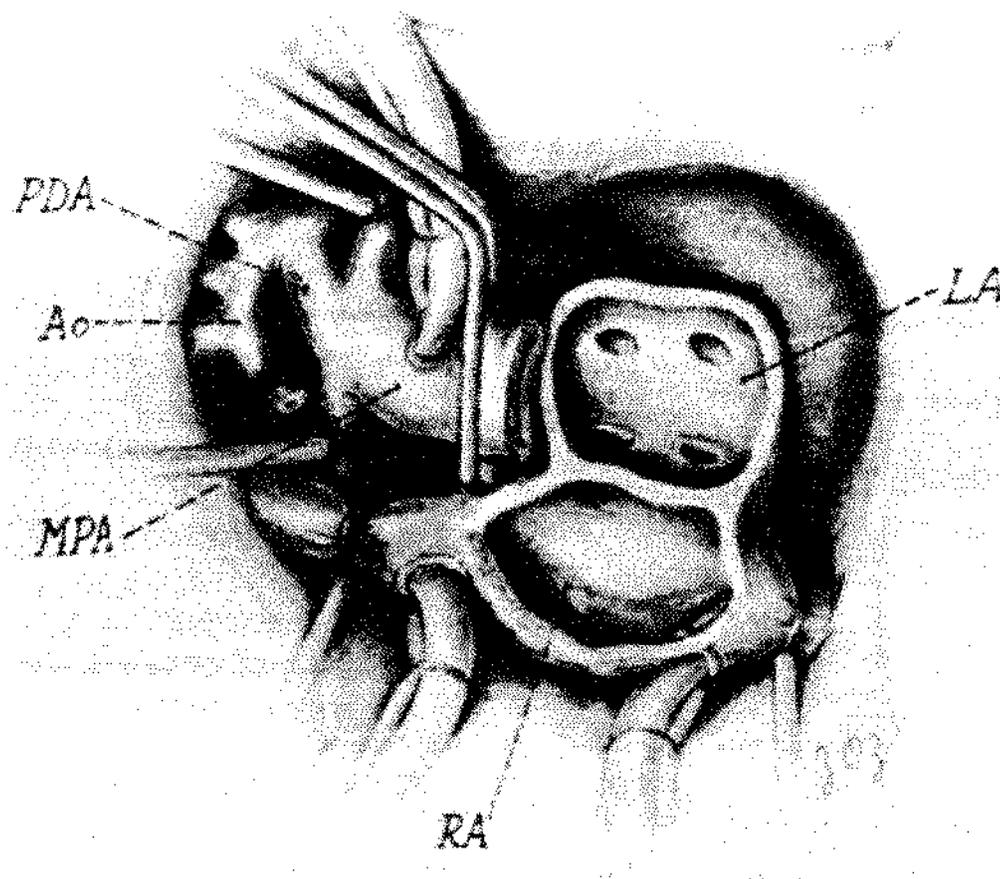


FIGURA 10: Transplante em paciente portador da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. A canulação da artéria pulmonar e ligadura da aorta proximal. Retirada do coração do receptor durante o período de resfriamento.

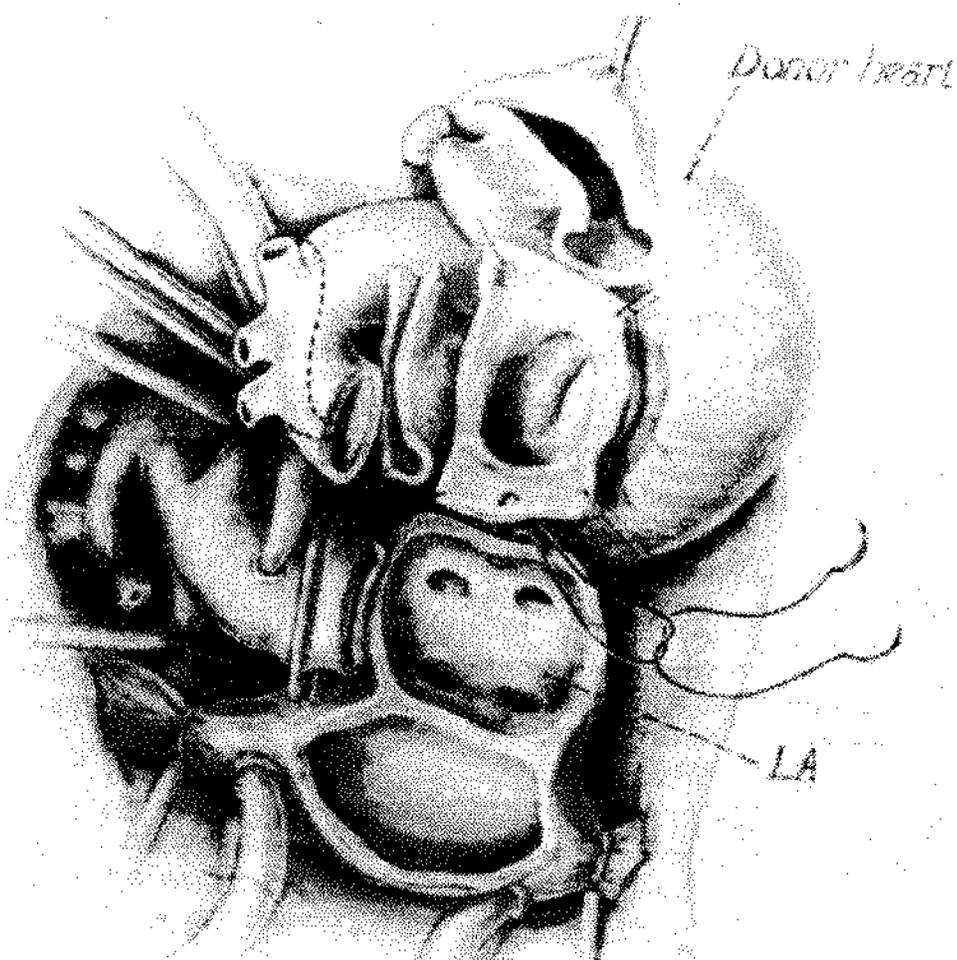


FIGURA 11: Início do implante do coração do doador pela sutura atrial esquerda. Preparo do arco aórtico para a reconstrução.

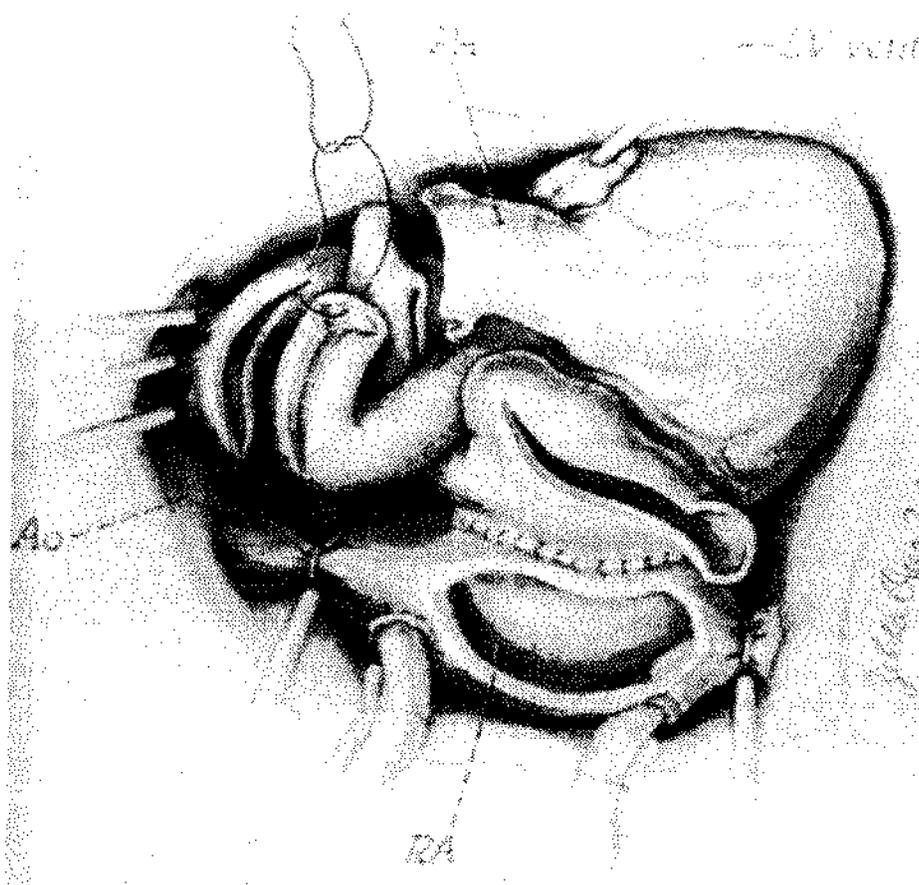


FIGURA 12: Reconstrução do arco aórtico do receptor, após a parada circulatória e retirada da cânula arterial.

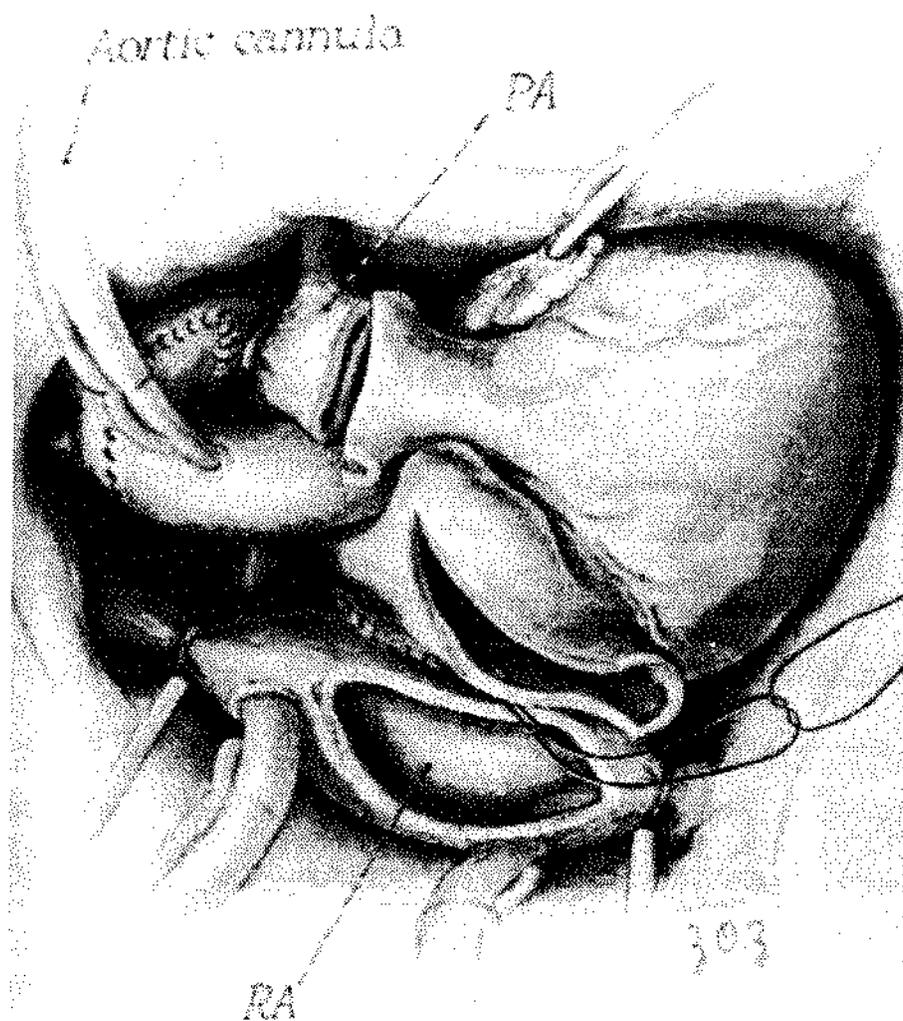


FIGURA 13: Canulação da aorta ascendente do doador e início do reaquecimento. Realização das anastomoses do tronco da artéria pulmonar e do átrio direito.

II.5. Imunossupressão

No início da atividade clínica com transplante cardíaco, vários centros já tinham serviços ativos de transplante renal e, portanto, foi natural, que os primeiros protocolos de imunossupressão fossem baseados nos protocolos utilizados para o transplante renal. Todos os esquemas nesta época eram baseados na combinação de Azatioprina (IMURAN) e corticosteróides. Foi somente em 1976, que o grupo de Stanford introduziu o uso da globulina antilinfocitária (SAL) produzida a partir de soro de coelho (BIEBER e col.,1976).

No protocolo inicial de Stanford, a Azatioprina (IMURAN) era iniciada, por via intravenosa, na dose de 2 mg / kg de peso corpóreo, imediatamente antes da cirurgia e o tratamento continuado por via oral, assim que possível, em doses variando de 1 a 2 mg / kg de peso corpóreo / dia, de acordo com a contagem de plaquetas e de leucócitos. Leucopenia e trombocitopenia deveriam ser evitadas. Metilprednisolona (SOLU-MEDROL) era iniciada imediatamente após a cirurgia, na dose de 500 mg, por via intravenosa e continuada na dose de 125 mg / dia até que a ingestão oral fosse possível. Neste momento, a Prednisona (METICORTEM) era iniciada, na dose de 1,5 mg / kg de peso corpóreo / dia e reduzida, gradualmente, até atingir doses de 1 mg / kg de peso corpóreo / dia, após os dois primeiros meses. Posteriormente, a dose era gradualmente reduzida ainda mais até atingir 0,5 mg / kg de peso corpóreo / dia cerca de um ano após o transplante. O terceiro componente do tratamento imunossupressor, a globulina antilinfocitária (SAL), era dada por via intramuscular, na dose de 2,5 mg / kg de peso corpóreo / dia durante os três primeiros dias e, subseqüentemente, em dias alternados, visando reduzir a população de linfócitos T, que geralmente representam 60% do total dos linfócitos circulantes, a cerca de 5% e mantê-la nestes valores durante as primeiras três semanas após o transplante (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994).

As propriedades imunossupressoras da globulina antilinfocitária (SAL) foram descritas inicialmente, em 1963, por WOODRUFF & ANDERSON e sua primeira utilização em transplantes foi em 1967, por STARZL e col. A fonte antigênica inicial era

sangue periférico ou células de baço introduzidos em uma série de animais como cavalo, coelho e cabra. As imunizações com estes tecidos produziam soros fortemente contaminados com anticorpos anti-hemácias e plaquetas, sendo necessária sua adsorção, por diversas vezes, para remover estes produtos indesejáveis. Este problema só foi solucionado com o uso de células tímicas humanas como fonte antigênica. Atualmente o mais comum é a utilização de soros derivados de coelhos ou cavalos. A globulina antitimocitária (ATG) (THYMOGLOBULINE) é utilizada essencialmente como terapêutica de indução, imediatamente após o transplante, porém, seu benefício permanece questionável. Estudos multicêntricos demonstraram um retardo no aparecimento do primeiro episódio de rejeição aguda em transplantados renais, porém, não conseguiram demonstrar que isto produzisse um aumento na sobrevida a longo prazo. Seu valor em transplante cardíaco permanece sem uma comprovação formal (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994). A utilização da ATG requer monitorização diária das subpopulações de linfócitos circulantes e, quando em uso prolongado, monitorização dos níveis de anticorpos espécie dependentes. Títulos elevados destes anticorpos tornam o tratamento com a ATG ineficaz uma vez estes anticorpos que retiram a ATG de circulação antes que este possa se ligar às células alvo. Neste caso, deve-se providenciar a troca da espécie animal com a qual a ATG é produzida. Uma alternativa terapêutica com toxicidade menor, disponível atualmente, é o uso de anticorpos monoclonais específicos contra o antígeno CD3 dos linfócitos T, conhecidos como OKT3 (ORTHOCLONE). Os resultados iniciais com esta droga têm revelado resultados conflitantes, com alguns grupos encontrando até um risco aumentado de rejeição aguda e, não obtendo vantagens com relação aos efeitos colaterais descritos com a ATG (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994).

A azatioprina (IMURAN) é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina, que inibe a replicação do DNA celular e, portanto, têm aplicação na prevenção da resposta imune primária, porém, têm pouco ou nenhum efeito no tratamento da rejeição aguda. Ela têm uma ação não-específica e, além de evitar a proliferação de linfócitos, também impede a proliferação de promielócitos na medula óssea e reduz o número de granulócitos e monócitos circulantes, aumentando, assim, o risco de infecção. Os principais efeitos

secundários da droga são de ordem hematológica como anemia, trombocitopenia e leucopenia, que, em geral, regridem com a suspensão ou redução das doses do medicamento. Distúrbios gastrointestinais como diarreia, vômitos ou náusea, têm sido descritos. A azatioprina têm ainda um efeito hepatotóxico que justifica a monitorização das enzimas hepáticas durante o uso prolongado desta droga. Mais grave têm sido os relatos de pancreatite como efeito secundário da droga que, infelizmente, não parece ser dose dependente ou melhorar com a suspensão do tratamento. O metabolismo da azatioprina envolve a xantina-oxidase e inibidores da atividade desta enzima, como alopurinol, devem ser utilizados com cautela nos pacientes transplantados (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994).

A ciclosporina (SANDIMMUM), um pequeno peptídeo circular, de origem fúngica (*Tolyplocardium inflatum*), foi inicialmente descrito em 1973 e constitui o maior avanço na imunossupressão pós-transplante das últimas décadas, sendo responsável por um aumento significativo observado na sobrevivência destes pacientes. Sua ação é a de bloquear a produção e liberação de interleucina-2, a partir dos macrófagos. Agindo em uma fase muito inicial da ativação celular, ela impede a proliferação de linfócitos T, a liberação de interferon- γ , que ativa a resposta de macrófagos, e a liberação de fatores ativadores dos linfócitos B. Desta forma, ela têm efeito importante na prevenção da resposta imune primária, porém, não é eficaz no tratamento da rejeição aguda. Como todos os imunossupressores, a ciclosporina reduz a resposta natural do organismo às agressões do meio externo, aumentando a suscetibilidade às infecções. Entretanto, como a ciclosporina bloqueia seletivamente a resposta mediada por linfócitos T, este efeito é menor que com as outras drogas imunossupressoras, uma vez que as defesas através de anticorpos humorais e linfócitos B está preservada. O principal efeito secundário da ciclosporina é a nefrotoxicidade e a maioria dos protocolos leva isto em consideração, iniciando a droga apenas quando a função renal está normalizada e associando outros agentes imunossupressores como a globulina antitimocitária (ATG) ou o OKT3 durante este período inicial em que as doses de ciclosporina ainda não atingiram os níveis ideais. Uma vez iniciada a administração da ciclosporina, é fundamental controlar as doses e a função renal do paciente. Outras drogas, com efeito nefrotóxico conhecido devem ser empregadas cuidadosamente quando em

conjunto com a ciclosporina, como o acyclovir, o trimetoprim, os antibióticos aminoglicosídeos e a anfotericina B. Com a experiência adquirida ao longo do tempo, tem sido demonstrado, que é possível a redução gradual das doses, sem comprometer o efeito imunossupressor e, assim, reduzir os efeitos nefrotóxicos. O controle dos níveis séricos da ciclosporina pode ser realizado através de dois métodos: um por radioimunoensaio, utilizando anticorpos monoclonais e dosagens feitas com sangue total, em que níveis séricos tardios de 300 a 600 ng / ml são apropriados para a imunossupressão inicial, podendo, posteriormente, ser reduzido para atingir níveis de manutenção de 150 a 250 ng / ml; a outra metodologia envolve o uso da cromatografia líquida de alta pressão, que é mais sensível, porém, mais complexa. Com este método, os níveis séricos recomendados variam de 150 a 300 ng / ml na fase inicial e de 75 a 150 ng / ml na fase de manutenção. Outros efeitos secundários da ciclosporina incluem hipertensão arterial, hiperuricemia, hiperkalemia, hirsutismo, hipertrofia gengival, fibroadenomas de mama e convulsões. O metabolismo da ciclosporina é essencialmente hepático, envolvendo, principalmente, o sistema do citocromo P-450. Deste modo, as drogas que induzem o aumento da atividade deste sistema, como fenobarbital, fenitoína e rifampicina, quando usadas, devem implicar em monitorização mais cuidadosa dos níveis séricos da ciclosporina. Assim, como as drogas que competem pela mesma via de metabolismo como o ketoconazol, a eritromicina e a furosemida podem retardar a eliminação da ciclosporina, resultando em elevação da concentração sérica. Apesar de todos os efeitos secundários, a ciclosporina permanece como a melhor opção para prevenir rejeição com um baixo índice risco/benefício para o paciente (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994).

Os corticosteróides têm um mecanismo de ação complexo que inclui atividade antiinflamatória, inibição da síntese de interleucina-1, bloqueio da ativação do gene para produção de interleucina-6 e alteração da função de migração dos monócitos. Desta forma, a liberação de interleucina-1 e interleucina-6 pelos macrófagos está bloqueada o que, indiretamente, previne a liberação de interleucina-2. Pelo seu mecanismo de ação amplo, os corticosteróides têm efeito tanto no controle da resposta imune primária como no tratamento das crises de rejeição aguda, onde têm sido usados na forma de pulsoterapia, em altas doses. Apesar de seus efeitos benéficos estarem ligados às suas propriedades

glicocorticóides, seus efeitos colaterais refletem também seus efeitos mineralocorticóides. Os efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular incluem hipertensão arterial, resultado da retenção de sódio e água, e hiperlipemia, podendo contribuir para a arteriosclerose acelerada do enxerto cardíaco. O trato gastrointestinal pode ser sede de ulcerações e sangramento, particularmente do esôfago e estômago. O sistema endócrino pode ser afetado, levando ao aparecimento de diabetes mellitus ou, menos freqüentemente, insuficiência adrenal. Alterações corporais com o desenvolvimento de fácies “cushingóide” podem ocorrer com o uso prolongado. Alterações músculo-esqueléticas, como necrose asséptica da cabeça do fêmur têm sido descritas em até 2% dos pacientes e alterações do crescimento são muito comuns em pacientes pediátricos. Até distúrbios psicológicos têm sido imputados como efeito colateral da terapêutica com corticosteróides, podendo variar desde simples alterações de humor até crises francas de psicose (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994). A maioria destas alterações, no entanto, responde bem à redução das doses ou suspensão temporária do medicamento.

Uma vez que cada um dos agentes imunossuppressores disponíveis age em pontos diferentes da cascata de ativação da reação imune, parece razoável pensar que sua utilização conjunta possa resultar em um efeito sinérgico que permitiria utilizar doses menores de cada um dos agentes, reduzindo, assim, seus efeitos colaterais sem, no entanto, reduzir o grau de imunossupressão. Esta é a base sobre a qual está edificado o conceito da terapia triplíce, atualmente empregada pela maioria dos centros envolvidos com transplante cardíaco. Os resultados com estes esquemas têm sido encorajadores, porém, ainda estamos longe de termos um protocolo ideal. O efeito destas drogas não está dirigido apenas para a pequena população de linfócitos T, responsáveis pela resposta imune contra um órgão transplantado, mas também contra outras subpopulações linfocitárias tornando deficientes os mecanismos naturais de defesa do organismo. Isto se traduz por uma suscetibilidade aumentada destes pacientes a infecções e a um risco aumentado do desenvolvimento de doenças neoplásicas, em especial, das doenças linfoproliferativas.

A imunossupressão crônica pode ser complicada pelo aparecimento de doenças neoplásicas com uma freqüência que tem sido descrita como até três vezes maior que a da

população normal. Mais alarmante é a mudança do perfil das neoplasias nos imunossuprimidos. Enquanto na população normal as neoplasias mais freqüentes são as de pulmão, próstata, cólon e reto, mama e útero, estas não se encontram aumentadas na população transplantada. Ao invés disto, neoplasias muito menos freqüentes como doenças linfoproliferativas, câncer de pele e lábios, Sarcoma de Kaposi e neoplasias de vulva e períneo, são as que surgem como as mais freqüentes entre os imunossuprimidos. Outro dado interessante, ligando a imunossupressão à incidência de câncer, está na constatação de que transplantados cardíacos têm mais doenças neoplásicas que os transplantados renais, por exemplo, o que pode refletir o maior grau de imunossupressão a que são submetidos os transplantados cardíacos. A agressividade das doenças neoplásicas nestes pacientes também parece aumentada. Enquanto a mortalidade por câncer de pele na população normal é de apenas 1 a 2%, na população de transplantados este número chega a cerca de 7%. As doenças linfoproliferativas constituem os tumores mais freqüentes entre os transplantados, chegando a 20% de todos os tumores em pacientes receptores de órgãos sólidos. A patogênese destes tumores parece estar ligada à infecção pelo vírus de Epstein-Barr, que invade os linfócitos B do paciente e assume um estado latente, incorporado ao genoma da célula, mas com expressão de antígenos de superfície celular que permitem sua identificação pelos linfócitos T do hospedeiro. Em um indivíduo imunocompetente, a multiplicação destas células infectadas pelo vírus é controlada pelos linfócitos T citotóxicos. Em um indivíduo imunossuprimido, este mecanismo está suprimido e a multiplicação das células B caminha, passando de uma hiperplasia benigna policlonal a um linfoma monoclonal maligno com uma velocidade que depende do grau de imunossupressão. Isto tem sido bem documentado a partir dos relatos de melhora com a redução das doses dos medicamentos imunossupressores (DUNNING J. & WALLWORK J., 1994).

Seria correto, portanto, afirmar que os pacientes transplantados e submetidos a imunossupressão vivem no constante equilíbrio entre a imunossupressão insuficiente, com os riscos da rejeição e suas conseqüências sobre a função do órgão transplantado, e a imunossupressão demasiada, expondo-os aos riscos das infecções e neoplasias. Com vistas

a oferecer a melhor proteção, com o menor risco, é fundamental a monitorização cuidadosa das doses dos imunossuppressores e de seus efeitos.

Devido aos efeitos colaterais dos corticosteróides vários grupos têm feito tentativas de reduzir ou abandonar o seu uso criando regimes de imunossupressão baseados em ciclosporina e azatioprina apenas. Os primeiros a demonstrar sucesso com este conceito foram YACOUB e col., em 1985, comparando os resultados obtidos com esta nova abordagem com aqueles de pacientes tratados com esquema tríplice clássico. Outros centros também obtiveram bons resultados na retirada dos corticosteróides de até 85% dos pacientes submetidos a transplante cardíaco (RENLUND e col.,1987; MILLER e col.,1990). Equipes, como a da Universidade de Loma Linda, têm adotado esquemas de imunossupressão que não incluem os corticosteróides crônicos com excelentes resultados em crianças (CHINNOCK e col.,1993).

II.6. Rejeição

O fenômeno da rejeição foi reconhecido desde os primórdios dos transplantes, tendo sido notado por MANN e col., em 1933, que estudaram técnicas para transplante de corações de cães no sistema carotídeo-jugular com uma sobrevida média de quatro dias, como: "... a falência do coração homotransplantado em sobreviver não se deve à técnica do transplante mas a algum fator biológico que, provavelmente, é idêntico ao que evita a sobrevivência de outros tecidos ou órgãos homotransplantados". GIBSON & MEDAWAR, em 1943, trabalhando com enxertos de pele, demonstraram que o processo de necrose do tecido transplantado entre indivíduos geneticamente diferentes dispunha de especificidade e memória para o tecido enxertado e se acompanhava de intenso infiltrado leucocitário. DOWNIE, em 1953, trabalhando com as técnicas descritas por Mann e conseguindo resultados expressivos com sobrevida de até dez dias, concluiu: "... na tentativa de transplantar tecidos com sucesso de um animal de experimentação a outro, provavelmente, está faltando alguma peça fundamental de conhecimento ... não sabemos por que uma célula convida à destruição quando ela deveria sobreviver". SNELL, em 1953, demonstrou que as diferenças entre os antígenos da superfície celular, codificados pelo complexo maior

de histocompatibilidade do doador e do receptor, causavam uma reação de rejeição mais rápida em enxertos de pele ou tecido do que as diferenças antigênicas codificadas por outros "loci" genéticos. LOWER & SHUMWAY, em 1960, estabeleceram as bases técnicas para o transplante cardíaco ortotópico em cães e conseguiram sobrevida entre seis e 21 dias. O exame histológico dos corações transplantados revelou hemorragia intersticial e infiltrado maciço de células arredondadas. Eles concluíram: "... se o processo imunológico do hospedeiro fosse impedido de destruir o enxerto, com toda probabilidade este continuaria a funcionar adequadamente por todo o tempo de sobrevida normal do animal". GOULMY, em 1985, demonstrou que enxertos antigênicamente idênticos nos "loci" do complexo maior de histocompatibilidade também podem sofrer rejeição por diferenças dos antígenos do chamado complexo menor de histocompatibilidade. A estrutura e distribuição destes antígenos têm sido de difícil estudo, principalmente, pela nossa incapacidade de criar anticorpos específicos contra estas proteínas (DALLMAN & MORRIS,1989).

Os genes do complexo maior de histocompatibilidade contêm os códigos para glicoproteínas da superfície celular de dois tipos. Os antígenos de classe I, que são formados por duas cadeias de peso molecular diferentes, sendo uma cadeia pesada variável e uma cadeia leve não-variável, tipo B₂ microglobulina. Estas glicoproteínas são capazes de ativar diretamente os linfócitos T de fenótipo CD8 (citotóxicos) e estão presentes em quase todas as células nucleadas do organismo. Os antígenos de classe II são glicoproteínas capazes de ativar diretamente os linfócitos T, tipo CD4 (auxiliares), sendo compostos por duas cadeias de peso molecular semelhantes. Sua distribuição tecidual é bem mais limitada que a dos antígenos de classe I, estando presentes apenas na superfície dos linfócitos B, células dendríticas e algumas células endoteliais. Porém, durante a resposta imune a maioria das outras células pode ser estimulada a exibir antígenos de classe II (DALLMAN & MASON,1984). A incompatibilidade de antígenos de classe I ou II, em conjunto ou separadamente, pode determinar reações de rejeição contra órgãos ou tecidos transplantados, conforme já foi bem demonstrado em estudos experimentais utilizando animais geneticamente conhecidos, diferentes apenas em regiões bem conhecidas do complexo maior de histocompatibilidade (KLEIN,1977).

Quando um antígeno, proveniente da célula de um órgão transplantado, é processado por um macrófago do receptor, seus peptídeos de maior importância antigênica são apresentados às células T auxiliares (CD4), através da sua ligação às moléculas classe II do complexo maior de histocompatibilidade presentes na superfície do macrófago. Isto se acompanha da produção e liberação de interleucina-1 pelo macrófago. A proteína CD3, ligada ao receptor dos linfócitos T, transmite uma mensagem de ativação ao linfócito quando este receptor entra em contato com a proteína de classe II do complexo maior de histocompatibilidade do macrófago. Este sinal de ativação desencadeia a produção e liberação de interleucina-2 que, por sua vez, ativa outras células da resposta imune, ampliando o processo. Um dos grupos celulares ativado pela interleucina-2 é o dos precursores dos linfócitos T citotóxicos. Estes sofrem um processo de diferenciação, uma vez ativados, e são os responsáveis diretos pela destruição celular no processo de rejeição do tecido transplantado. Os linfócitos T atingem as células cardíacas do doador por migração a partir de capilares intersticiais. No início, a reação é multifocal, constituída de pequenos infiltrados linfocitários pericapilares espalhados por todo o miocárdio que, posteriormente, evoluem com hemorragia intersticial e necrose celular. Nem todos os focos têm o mesmo grau de atividade e alguns podem estar em franca evolução enquanto outros já estão regredindo. Edema intersticial é frequentemente visto, porém, a destruição celular só ocorre tardiamente no processo. A manifestação clínica deste quadro histopatológico é a insuficiência cardíaca, porém, é de extrema importância o diagnóstico precoce e acurado, antes do aparecimento das manifestações clínicas, pois o tratamento, antes da necrose celular, pode levar à regressão completa do quadro inflamatório com preservação da função normal do órgão (DUNNING J. & WALLWORK J., 1994).

As alterações imunológicas que fazem parte do processo da rejeição aguda envolvem subpopulações celulares e substâncias químicas diferentes. Vários métodos imunológicos têm sido testados para facilitar o reconhecimento destas células ou substâncias e permitir o reconhecimento das diferentes etapas da reação de rejeição. Cada subpopulação de linfócitos têm marcadores distintos, que podem ser marcados com anticorpos específicos identificados com fluoresceína. Por exemplo, os linfócitos T

auxiliares exibem marcadores CD2, CD3 e CD4, enquanto os linfócitos T supressores e citotóxicos exibem marcadores CD2, CD3 e CD8. Após a lise dos eritrócitos, as células tratadas com anticorpos monoclonais marcados com fluoresceína podem ser analisadas e contadas através da citometria de fluxo. No paciente tratado com ciclosporina, a relação entre as células T supressoras e T auxiliares é de 1:1, enquanto que na pessoa normal é de 2:1. Este método serve, portanto, para verificar a eficácia do tratamento imunossupressor farmacológico. Os marcadores celulares podem ainda ser úteis na avaliação da eficácia de determinadas preparações de anticorpos usados no tratamento da rejeição aguda. Por exemplo, estudos com o uso de anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3) têm demonstrado que estes compostos não levam à destruição celular, como os soros antilinfocitários, mas apenas à inativação destas células pelo bloqueio temporário da expressão dos marcadores CD3. Estes achados explicam por que vários trabalhos têm encontrado recorrência elevada de rejeição aguda após a interrupção do tratamento com OKT3 (KAHAN, 1991).

Os mediadores humorais secretados durante a resposta imune como interferon γ , interleucina 1 (IL-1) e interleucina 2 (IL-2) também podem ser usados para avaliar a adequação da terapêutica imunossupressora. As concentrações de IL-2 são muito pequenas e dosagens diretas são, portanto, pouco confiáveis. No entanto, ensaios indiretos para testar a capacidade do soro em estimular a proliferação de linfócitos T citotóxicos IL-2 dependentes existem. Seus resultados demoram vários dias, e são de limitada aplicação clínica. Uma vez estimulados, os linfócitos passam a exibir, na superfície celular, receptores para IL-2, que podem ser identificados através do uso de anticorpos monoclonais marcados e citometria de fluxo. Concentrações baixas de receptor para IL-2 estão presentes nos pacientes adequadamente imunossuprimidos, enquanto concentrações elevadas parecem estar correlacionadas com infecção ou rejeição (KAHAN, 1991).

No início da experiência clínica com o transplante cardíaco, em 1967, os únicos métodos disponíveis para monitorizar o processo de rejeição eram o exame clínico e o eletrocardiograma, e ambos se mostraram, posteriormente, pouco sensíveis. Foi somente em 1973 que CAVES e col. introduziram a biópsia endomiocárdica por via percutânea, que

provou ser uma técnica mais sensível, permitindo o diagnóstico da rejeição até quatro dias antes das manifestações clínicas. A técnica consiste na punção da veia jugular interna direita e na passagem do biótomo até a cavidade ventricular direita, onde são retirados vários pequenos fragmentos do septo interventricular ou parede livre. Estes fragmentos são analisados por microscopia óptica convencional em cortes de congelação e inclusões em parafina, podendo ainda ser submetidos à microscopia eletrônica ou estudos com técnicas imunohistoquímicas. A biópsia endomiocárdica têm sido considerada como o padrão contra a qual as outras técnicas para diagnóstico de rejeição são comparadas. Desde a sua introdução, reconheceu-se a necessidade de um sistema de classificação para a biópsia endomiocárdica. A primeira foi feita em 1974, por BILLINGHAM, que, posteriormente, realizou revisões em 1979 e 1990. Atualmente, aceitam-se cinco categorias baseadas no grau de resposta inflamatória: mínima, leve, moderada, severa e “em resolução”. O exame histológico dos fragmentos obtidos costuma mostrar um espectro que se inicia com infiltrado linfomononuclear na região perivascular dos pequenos capilares associado a edema intersticial, mais intenso na mesma região. As alterações progridem com aumento do edema e infiltrado linfocitário intersticial associadas a alterações que refletem dano vascular e dos miócitos. São encontrados, freqüentemente, trombose dos capilares teciduais e edema intersticial importante, evidenciado pela grande distância entre os miócitos que antes eram justapostos. Finalmente, nos casos mais severos, há sinais de degeneração celular como edema citoplasmático, vacuolização e necrose coagulativa. A miocitólise se caracteriza pela presença da perda do conteúdo citoplasmático e nuclear, restando apenas o esqueleto de sarcolema e hemorragia intersticial nestas áreas. Nos processos em resolução, que tenham levado à necrose e a perda celular, é comum encontrarmos áreas de fibrose perivascular (ROSE & UYS,1990).

Existem algumas diferenças concernentes à biópsia endomiocárdica praticada em adultos e em crianças. Nestas últimas, é freqüente a necessidade do uso de anestesia geral, o que torna o procedimento mais complexo. Devido ao tamanho do biótomo utilizado, que geralmente é menor que o de adulto, um maior número de fragmentos deve ser obtido para se reduzir os riscos de um diagnóstico falso negativo e, ainda, devido à menor espessura do ventrículo direito, a chance de complicações como perfuração e tamponamento são

maiores nas crianças. A própria análise histopatológica do material obtido deve ser feita levando-se em conta diferenças entre o tecido do adulto e da criança. A celularidade do miocárdio de lactentes e crianças é maior, se comparado ao de adultos. Este aspecto se deve ao tamanho menor do núcleo dos miócitos nesta faixa etária, que os aproxima muito do tamanho das células linfomononucleares do infiltrado intersticial presente na rejeição. Em consequência deste fato, técnicas especiais de imunofluorescência e imunohistoquímica são utilizadas para melhor identificar as células imunes ativadas. Outro detalhe que têm sido identificado é que o aspecto multifocal do infiltrado celular presente na rejeição é mais evidente em crianças que em adultos. Devido a estas características especiais, a biópsia endomiocárdica deve ser realizada em crianças e lactentes apenas quando clinicamente indicada e não como método de vigilância rotineira, aos moldes do que é proposto para adultos (BILLINGHAM,1991).

As dificuldades expostas com relação à biópsia endomiocárdica justificam a busca de outros métodos menos invasivos para o diagnóstico da rejeição. A monitorização citoimunológica têm sido de alguma valia, porém, suas alterações podem ser confundidas com quadros infecciosos do pós-operatório imediato. A ressonância magnética nuclear têm demonstrando ser eficaz na detecção do aumento da quantidade de água intersticial, correlacionando-se bem com a presença do edema que acompanha os fenômenos de rejeição. Porém, seus maiores problemas são o de exigir sedação ou anestesia geral para sua realização, assim como sua incapacidade de diferenciar a rejeição do conteúdo normal de água do período pós-operatório imediato. Por isto, sua aplicação clínica permanece reservada. Dentre os métodos não-invasivos, o mais investigado tem sido a ecocardiografia. Vários parâmetros ecocardiográficos têm sido estudados e correlacionados com resultados de biópsia endomiocárdica. Os parâmetros que medem a função diastólica do ventrículo esquerdo parecem ser os mais preditivos de rejeição aguda e incluem o tempo de relaxamento isovolumétrico, a velocidade do fluxo diastólico mitral e a espessura da parede posterior na diástole (DAWKINS e col.,1984; PAULSEN e col.,1985 e HSU & SPONITZ,1990). Vários estudos especificamente dirigidos ao diagnóstico ecocardiográfico da rejeição em crianças submetidas a transplante cardíaco já foram conduzidos, usando vários parâmetros como massa ventricular esquerda, volume ventricular esquerdo, relação

massa/volume do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e velocidade de relaxamento da parede posterior do ventrículo esquerdo. Este último parece ser o mais sensível para o diagnóstico da rejeição (LOKER e col.,1994). Estudos comparativos com a biópsia endomiocárdica têm mostrado sensibilidade para os parâmetros ecocardiográficos da ordem de 88 a 93% (BOUCEK,1991; TANTENGCO e col.,1993).

II.7. Infecção

Desde os primeiros relatos, a infecção têm sido uma das complicações mais importantes e freqüentes após o transplante cardíaco. No entanto, a mortalidade por infecção diminuiu muito se compararmos os resultados atuais com os obtidos nas décadas passadas (BAUMGARTNER,1983; LAUFER e col.,1989; REID e col.,1991). Esta melhora deve-se a vários fatores como o desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais seletivas (ciclosporina), um conhecimento maior das doses necessárias das drogas imunossupressoras (em especial dos corticosteróides), uma melhora nos meios de diagnóstico e tratamento dos episódios de rejeição, uma melhora nos métodos diagnósticos para diagnosticar infecção e um maior número de drogas para tratamento e profilaxia das infecções.

A incidência exata de complicações infecciosas após transplante cardíaco têm sido difícil de determinar tendo em vista a diversidade de critérios utilizados para definir um episódio infeccioso. Assim sendo, existem grupos que consideram como infecção todos os episódios, mesmo os de seroconversão assintomática, detectados durante exames rotineiros de vigilância, enquanto outros tratam de infecção apenas aqueles episódios que tenham necessitado de internação e tratamento intravenoso. Recentemente dois estudos multicêntricos utilizaram a mesma definição para analisar a incidência de infecções graves em pacientes transplantados cardíacos. Definiram infecção grave como sendo aquela que requer tratamento antimicrobiano intravenoso ou, mesmo que tratada com medicação por via oral, representava potencialmente um risco de vida para o paciente (WGTC,1990; MILLER e col.,1994). Ambos os estudos analisaram dados de um grande número de

pacientes e verificaram uma incidência média de 0,68 e 0,50 episódios infecciosos por paciente, respectivamente, durante o primeiro ano pós-transplante. O número de pacientes livres de infecção também tem aumentado com o tempo. Chegava a ser de apenas 20% nos relatos iniciais de Stanford (STINSON e col.,1971; REMINGTON e col.,1972), aumentando para 69% nos relatos recentes (MILLER e col.,1994). No mesmo artigo de MILLER e col., 22% dos pacientes apresentaram apenas um episódio de infecção, enquanto apenas 9% apresentaram dois ou mais episódios.

O período de maior incidência de infecções são os primeiros seis meses após o transplante. Depois desta fase, a incidência de novos episódios é pequena (MILLER e col.,1994). Vários autores identificaram dois períodos distintos de “risco” para infecção após transplante cardíaco. Um período inicial, que se estende até o final do primeiro mês, que é dominada por infecções nosocomiais. Na sua maioria, estas são de etiologia bacteriana, principalmente, gram-negativos e *stafilococcus sp.* (YOUNG,1981; MILLER e col.,1994). Outro período, mais tardio, que se estende do primeiro até o quinto mês, é dominado pelas infecções oportunistas como citomegalovírus, *pneumocistis carinii* e fungos (LOVE,1988).

DUMMER (1990) descreveu a ocorrência temporal de cada agente infeccioso mais comum após transplante cardíaco. As bactérias foram mais comuns do terceiro ao 28º dia e os vírus mais comuns após o 30º dia. Exceção feita ao Herpes simples, vírus que frequentemente está presente entre a primeira e a segunda semana pós-transplante. Infecções oportunistas são raras no primeiro mês, tendo como pico de incidência entre 45 e 50 dias para o citomegalovírus, entre 30 e 60 dias para os fungos e de 60 a 150 dias para o *pneumocistis carinii*. Toxoplasmose pode ser encontrada nas primeiras semanas, porém, geralmente, incide em torno do terceiro mês (HORN & BARLETT,1990).

MILLER e col. (1994) também encontraram dados semelhantes em um grupo de 814 pacientes, de um estudo multicêntrico, e construíram curvas representando o risco instantâneo de aquisição de uma infecção por um determinado agente (FIGURA 5). O risco para infecções bacterianas era máximo imediatamente após o transplante, caindo

rapidamente até atingir níveis muito baixos próximo do quinto mês e permanecendo deste modo. O risco para as infecções fúngicas era máximo durante o primeiro mês e o risco de infecção viral era máximo entre o primeiro e segundo mês pós-transplante. O risco para aquisição de infecções por protozoários era máximo em torno de três meses e meio após o transplante. Vale ainda notar que o risco para infecções bacterianas e virais é muito maior que para os outros tipos de agentes causais. Nesta série, as infecções bacterianas e virais foram responsáveis por 88% do total de infecções (47% bacterianas, 41% virais), sendo que infecções por fungos representaram 7% do total e infecções por protozoários apenas 5%. Estes dados são semelhantes aos encontrados no estudo do WORKING GROUP OF TRANSPLANT CARDIOLOGISTS (WGTC,1990) onde as infecções por bactérias foram responsáveis por 43% dos episódios e as infecções virais por 42%. Infecções por fungos representaram 10% e por protozoários apenas 5%.

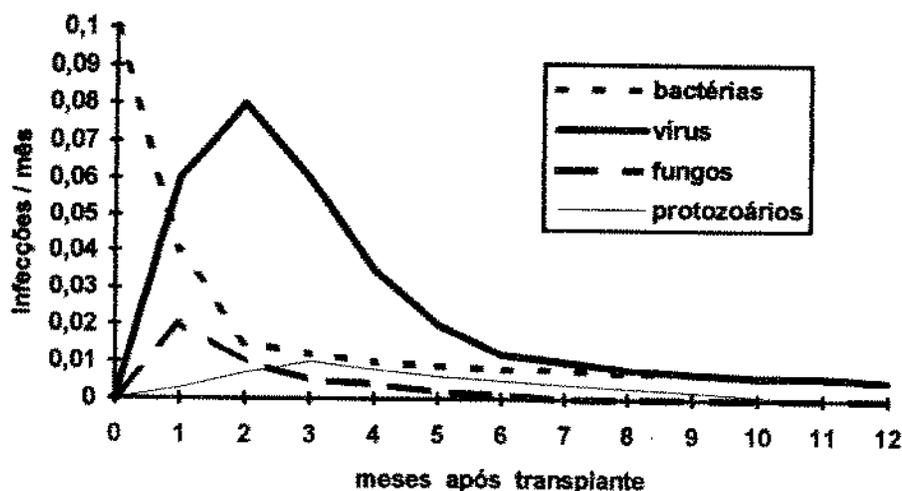


FIGURA 5: Risco instantâneo de infecção após transplante cardíaco, de acordo com o tipo de microrganismo envolvido e o tempo. (J. Heart Lung Transplant. 13: 384, 1994)

Durante a análise de fatores de risco para infecção após transplante cardíaco, MILLER e col. (1994), encontraram apenas dois fatores independentes de risco. Estes foram o uso de terapêutica imunossupressora de indução com soro antilinfocitário (policlonal ou monoclonal) e suporte ventilatório mecânico prévio ao transplante. Os pacientes que se encontravam em uso de suporte ventilatório antes do transplante apresentaram incidência de 50% de infecção em quatro meses enquanto os que não necessitavam suporte ventilatório tiveram apenas 30% de infecção. Estes dados, apesar de

bem distintos, não atingiram significância estatística ($p = 0,08$), provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com assistência ventilatória ($n = 29$). No entanto, para o uso de terapêutica imunossupressora de indução houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) entre os pacientes que receberam ou não. No grupo de pacientes que utilizou tratamento imunossupressor de indução com drogas linfocíticas, apenas 67% estavam livres de infecção aos três meses contra 76% do grupo que não recebeu tal tratamento. Além da incidência aumentada de infecção, este grupo apresentou uma incidência aumentada de infecção por citomegalovírus. Estes dados estão de acordo com o demonstrado pelo estudo do WGTC (1990), em que infecções por citomegalovírus foram mais comuns no grupo tratado com drogas linfocíticas, 63% contra 37% no grupo não tratado com esta medicação. Observações semelhantes foram vistas em estudos com tratamento de indução com drogas linfocíticas em pacientes submetidos a transplante renal e hepático (PASS e col.,1980; SINGH e col.,1988).

Ainda em relação às infecções por citomegalovírus, MILLER e col. (1994) demonstraram que este foi o agente causal isolado mais freqüente, sendo responsável por 26% de todas as infecções e 66% das infecções virais. O fator de risco mais importante encontrado foi a diferença entre o estado sorológico do doador e receptor. Este fato já havia sido documentado por outros autores (PASS e col.,1980; SINGH e col.,1988) em outros tipos de transplante de órgão sólido. Várias medidas têm sido recomendadas para se reduzir este risco e incluem desde a utilização de órgãos de doadores com sorologia semelhante à do receptor, o que limita muito a possibilidade de transplante; a utilização de filtros leucocitários para os derivados sanguíneos, uma vez que a transmissão pode ser feita por derivados sanguíneos, em especial pelos leucócitos; o uso apenas de sangue e derivados com sorologia compatível com o receptor e o uso de drogas profiláticas como o Acyclovir ou o Gancyclovir. Acyclovir, por via oral durante os primeiros meses após o transplante, têm sido utilizado por vários grupos e têm demonstrado a capacidade de reduzir a incidência e a gravidade das infecções por citomegalovírus (BALFOUR e col.,1989). Outra alternativa têm sido o uso profilático de globulina hiperimune humana contra citomegalovírus, também durante as primeiras semanas após o transplante (SNYDMAN e col.,1987). Permanecem dúvidas quanto à duração e às dosagens destes tratamentos

profiláticos, sendo que cada centro têm adotado a conduta que lhe parece mais adequada, não existindo ainda consenso sobre o assunto.

Quanto ao local mais freqüente para infecção após o transplante cardíaco, este parece ser o pulmão, em 28% dos casos, seguido do sangue em 26%, trato gastrintestinal em 17% e do trato urinário em 12%. As infecções da ferida cirúrgica são raras, representando apenas 3% do total de infecções (MILLER e col.,1994).

Felizmente, a maioria das infecções sérias é resolvida com tratamento (87%), porém, existe ainda uma mortalidade relativamente alta (13%) relacionada com infecção após o transplante cardíaco (MILLER e col.,1994). O sucesso do tratamento depende em muito do agente causal e da localização. As infecções por fungos representaram apenas 7% do total de infecções, porém, foram responsáveis por 36% dos óbitos, enquanto as infecções bacterianas, que foram responsáveis por 43% do total das infecções, representaram apenas 13% dos óbitos. O mesmo se pode dizer da localização, quando os episódios de endocardite, que foram menos de 2% do total de infecções, tiveram uma mortalidade associada de 43%. As infecções de ferida cirúrgica, responsáveis por apenas 3% do total, tiveram uma mortalidade associada alta (22%) e as infecções pulmonares, além de serem as mais freqüentes, também tiveram uma mortalidade associada elevada (23%). Se olharmos com mais detalhe para a associação de agente causal e local acometido, veremos, por exemplo, que infecção fúngica pulmonar esteve associada a 62% de mortalidade nesta série (MILLER e col.,1994).

Várias medidas de profilaxia e controle de infecção após transplante cardíaco têm sido recomendadas. Estas incluem o uso de Acyclovir, por via oral, para prevenção do citomegalovírus, o uso de sulfá e trimetoprim para prevenção de *Pneumocystis carinii*, o uso de vacinas ou gamaglobulina hiperimune e a realização de vigilância epidemiológica rigorosa. Sorologias para citomegalovírus, herpes simples, vírus de Epstein-Barr, toxoplasmose, hepatite e HIV devem ser obtidas antes do transplante e repetidas regularmente. Aumento de quatro ou mais vezes nos títulos pré-operatórios sugerem infecção pelo agente em questão. O uso de isolamento não têm se mostrado útil na redução

dos episódios de infecção em pacientes receptores de transplante (GAMBERG e col.,1987) e o uso de medidas normais para prevenção de infecções nosocomiais parece ser suficiente (MILLER,1991).

Alguns aspectos merecem consideração especial em se tratando de transplante cardíaco na população pediátrica. Estudos têm demonstrado que as crianças transplantadas apresentam incidência de infecções comuns da infância como otite média, infecções virais do trato respiratório superior, gastroenterite viral e bronquiolite semelhantes à população normal (CUTLER,1991). O mesmo estudo não mostrou efeitos adversos e comprovou a eficácia das imunizações rotineiras da infância, desde que realizadas com vacinas inativas. Atualmente, o protocolo da Universidade de Loma Linda inclui a imunização dos pacientes transplantados com vacinas inativas para poliomielite, difteria, pertusis, tétano, haemófilus influenzae tipo B, hepatite tipo B e pneumococo. As vacinas para rubéola, caxúmba, sarampo e varicela não são dadas rotineiramente por se tratarem de vacinas de vírus atenuados e que mostraram resultados negativos em pacientes leucêmicos. Nestes casos, gamaglobulina hiperimmune é utilizada quando existe a suspeita de exposição ao vírus. Além das vacinas, a profilaxia infecciosa nestas crianças inclui a administração de Acyclovir oral durante os primeiros três meses para profilaxia do citomegalovírus. Este protocolo não inclui nenhum tipo de profilaxia para *Pneumocistis carinii*. Sorologia para toxoplasmose, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr, hepatite B e C e HIV são obtidos antes do transplante e, regularmente, durante o seguimento pós-operatório (BORK e col.,1993). A incidência de infecções graves (53%), nesta população de pacientes transplantados com menos de um ano de idade, foi um pouco mais elevada que em outras séries, entretanto, a mortalidade por causas infecciosas foi semelhante (17%). O pulmão continuou a ser o local mais acometido, sendo as mais freqüentes, as infecções pelo vírus sincicial respiratório (BORK e col.,1993).

II.8. Crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor

Antes do advento do transplante cardíaco, várias das formas de cardiopatia congênita complexa evoluíam inexoravelmente ao óbito. Diversas tentativas de palição ou correção existiam, porém, seus resultados eram desalentadores. Com a possibilidade de uma sobrevida cada vez maior, proporcionada pelo transplante, surgiram preocupações com o crescimento e desenvolvimento neuromotor destas crianças, submetidas a um procedimento de tal magnitude e a tratamento medicamentoso continuado, desde os primeiros meses de vida.

Vários estudos existem sobre crescimento antes e depois de cirurgias corretivas para outros defeitos cardíacos. A maioria destes demonstra uma retomada do crescimento, dentro dos parâmetros normais, após o tratamento cirúrgico (FELDT e col.,1969; LEVY e col.,1978; WEINTRAUB & MENAHEM,1991). Outros estudos demonstram alterações neurológicas importantes associadas a patologias mais graves, como a hipoplasia do coração esquerdo (GLAUSER e col.,1990). Existem ainda as alterações neurológicas conseqüentes à cirurgia cardíaca, em especial nas situações onde se emprega hipotermia profunda e parada circulatória total, que podem variar desde convulsões, dificuldades de aprendizado, retardo de desenvolvimento, dificuldades de fala e até casos de paralisia cerebral (BRUNBERG e col.,1974; FERRY,1990). Um estudo recente avaliou o desenvolvimento neuromotor de crianças com hipoplasia do coração esquerdo submetidas à cirurgia corretiva do tipo Norwood e Fontan. Encontraram sinais de retardo mental em 73% dos sobreviventes e déficit de crescimento em 45% em relação ao peso e 73% em relação à altura (ROGERS e col.,1993). Poucos estudos, porém, existem avaliando o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças submetidas ao transplante cardíaco.

BAUM e col. (1991) estudaram crianças submetidas ao transplante cardíaco, com idade inferior a seis meses, seguindo-as entre seis meses e dois anos. Foram analisados o crescimento linear, a velocidade de crescimento e a idade óssea. Os resultados mostraram que a maioria das 42 crianças estudadas se encontravam dentro da faixa normal de crescimento (até dois desvios-padrão da média para idade) e, aquelas que se encontravam

abaixo das expectativas normais no momento da cirurgia, apresentaram tendência a retornar gradativamente para dentro da faixa normal. Apenas seis crianças (14%) se mantiveram abaixo das expectativas de crescimento normal. Destas, quatro estavam em uso crônico de corticosteróides por apresentarem rejeição de difícil controle. Os estudos de velocidade de crescimento demonstraram que entre 80 e 90% das crianças apresentavam velocidade de crescimento normal para a idade. Naquelas em que a velocidade de crescimento era anormal, encontrou-se forte correlação estatística ($p = 0,01$) com a administração de corticosteróides por períodos cumulativos maiores que um mês. Dez pacientes, com padrão de crescimento anormal, relacionados ao uso de corticosteróides, foram seguidos e em seis deles foi possível a retirada da corticoterapia. Destes, quatro apresentaram fenômeno de rebote, passando de abaixo do percentil cinco para acima do percentil noventa e cinco nos seis meses que se seguiram à retirada da corticoterapia. Vinte e três pacientes apresentavam idade suficiente para se submeterem a estudos de idade óssea. Dezesete deles apresentavam idade óssea compatível com a idade cronológica. Em cinco casos, a idade óssea se encontrava defasada. Todos os cinco casos haviam tomado corticosteróides por mais de um mês.

Neste mesmo estudo, os autores estudaram o desenvolvimento neuromotor através de exames neurológicos seriados, ultra-sonografia de crânio e testes de atividade auditiva e de desenvolvimento mental e psicomotor. A maioria (89%) foi considerada neurologicamente normal até 14 meses após o transplante. Anomalias encontradas nos 11% restantes foram hipertonia ou hipotonia leves, na maioria. Apenas um paciente apresentava alterações neurológicas sérias. Convulsões foram relatadas no período pós-operatório em 17% dos casos, porém, nenhum deles necessitou de medicação anticonvulsivante, após um ano de seguimento e nenhuma criança apresentou convulsão fora do período peri-operatório. Ultra-sonografia de crânio não revelou alterações significativas em nenhuma das crianças examinadas. Avaliações auditivas foram normais em 90% das crianças avaliadas. Os resultados dos testes de desenvolvimento psicomotor se mostraram dentro da normalidade para a média do grupo estudado.

O mesmo grupo estudou 110 crianças submetidas a transplante cardíaco em outro trabalho recente (BAUM e col.,1993) e encontrou, novamente, que a maioria das crianças submetidas a transplante cardíaco têm demonstrado crescimento dentro dos limites normais. Quanto ao desenvolvimento neurológico, foram encontradas anormalidades no exame neurológico de 19% das crianças. Hipotonia leve foi o achado mais comum. Retardo de desenvolvimento foi encontrado em dois pacientes. Nas avaliações de testes de desenvolvimento mental e psicomotor, 67% tinham índices dentro da normalidade, 10% apresentavam índices considerados suspeitos de anormalidade e 23% apresentavam índices considerados anormais. Convulsões novamente foram encontradas em 21% das crianças no período peri-operatório tendo desaparecido em quase todas até um mês após a cirurgia. Anormalidades eletroencefalográficas, no entanto, foram encontradas na maioria das crianças em que o exame foi realizado.

III. OBJETIVO

Do exposto e, desta forma, o presente trabalho tem por objetivo analisar os problemas técnicos, as complicações pós-operatórias e a evolução clínica de um grupo de 24 pacientes submetidos a transplante cardíaco entre 1985 e 1991, com um período de seguimento variando de sete meses a sete anos e dois meses.

IV. CASUÍSTICA E MÉTODO

IV.1. Casuística

Entre dezembro de 1984 e dezembro de 1991, 400 transplantes cardíacos ortotópicos foram realizados no Hospital Cardiológico da Universidade de Lyon. Dentre estes, 24 pacientes foram operados e seguidos pelas equipes de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca Pediátrica e constituem nosso grupo de estudo (TABELA III). São 13 pacientes do sexo masculino e 11 pacientes do sexo feminino. Dois pacientes foram submetidos a retransplante, perfazendo um total de 26 transplantes pediátricos neste período (FIGURA 14).

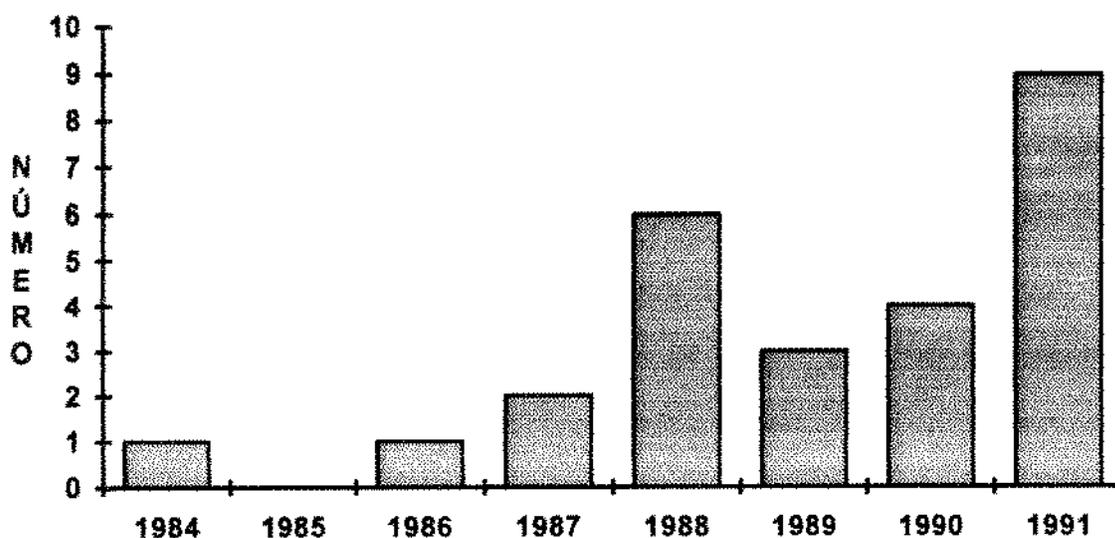


FIGURA 14: Distribuição do número de transplantes na Universidade de Lyon durante o período do estudo.

Tabela III: Pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco entre 1986 e 1991

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
1 (A.L.)	16a	M	França - outra região	MCD		20 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Infeção por E. Coli após 7 anos.
2 (F.H.D.)	10a	F	França - Lyon	MCD		53 dias	Ambulatorial	Rotineira	
3 (B.H.)	11a	F	Argélia	MCD		18 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira + plastia dos grandes vasos por incongruência	Reoperado após 3 anos por An. Aorta torácica
4 (R.A.T.)	17a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ est. pulmonar, átrio único, VCSE, DSAV total	Blalock - Taussig à esquerda.	28 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Tunelização da veia cava superior esquerda e septação atrial	
5 (C.M.G.)	6a	F	França - outra região	MCD		58 dias	Ambulatorial	Rotineira	Três anos depois teve rejeição aguda, assistência circulatória mecânica e retransplante. Óbito tardio - pancreatite.
6 (R.G.F.)	21a	F	França - outra região	CC- Atresia tricúspide	Glenn clássico Fontan com tubo valvado AD - AP	74 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Reconstrução da veia cava superior e artéria pulmonar direita c/ tecido doador	
7 (C.D.)	4a	M	Argélia	MC Restritiva		156 dias	Ambulatorial	Rotineira	

MCD - miocardiopatia dilatada. CC - cardiopatia congênita. VCSE - veia cava superior esquerda. DSAV - defeito septal atrio-ventricular. AD - átrio direito. AP - artéria pulmonar. MC - miocardiopatia. IV - intravenoso

Tabela III: Pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco entre 1986 e 1991 (cont.)

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
8 (D.P.)	1a	M	França - outra região	CC - Atresia pulmonar c/ septo íntegro	Blalock - Taussig a direita.	16 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Tórax permaneceu aberto por 72 horas, fechado posteriormente c/ sucesso.
9 (F.A.C.)	9m	F	França - outra região	MCD		7 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Anastomose direta das veias cavas e pulmonares	Óbito tardio - infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> .
10 (P.D.C.)	13a	M	Marrocos	MCD		5 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	
11 (P.G.)	12a	M	França - outra região	CC - TGA c/ CIV e estenose pulmonar	Blalock - Taussig à esquerda. Correção total c/ tubo VD - AP	3 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito por falência de múltiplos órgãos
12 (A.D.)	16a	F	Marrocos	MC Secundária	Troca valvar aórtica e mitral	18 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Falência coração no PO imediato c/ retransplante
13 (D.M)	13a	M	França - outra região	CC - Ventriculo único, atresia mitral, DVSVD	Cerclagem artéria pulmonar	5 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito pos-operatório por hipertensão pulmonar

MCD - miocardiopatia dilatada. CC - cardiopatia congênita. VD - ventrículo direito. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. DVSVD - dupla via de saída de ventrículo direito. IV - intravenoso

Tabela III: Pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco entre 1986 e 1991 (cont.)

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
14 (M.C.V.)	17a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ est. pulmonar e TGA	Blalock - Taussig bilateral	72 dias	Ambulatorial	Plastia das artérias pulmonares e aorta	
15 (J.P.F.)	8a	F	Itália	MCD		30 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	BAV total após 25 dias com MP definitivo
16 (J.C.B.)	15a	F	França - outra região	CC- Atresia pulmonar c/ septo íntegro	Anastomose Potts	53 dias	Ambulatorial	Rotineira + hipotermia profunda c/ parada circulatória p/ fechamento Potts	
17 (G.A.C.)	14a	M	França - Lyon	CC- Displasia arritmogênica VD.		64 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	
18 (F.L.)	9a	F	França - outra região	MCD		5 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito por falência múltiplos órgãos
19 (C.A.F.)	2d	M	França - Lyon	CC- hipoplasia cor. esquerdo		2 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Reconstrução do arco aórtico com tecido do doador	Coarctação Aorta após 4 meses - dilatado c/ sucesso

MCD - miocardiopatia dilatada. CC - cardiopatia congênita. VD- ventrículo direito. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. DVSVSD - dupla via de saída de ventrículo direito. IV - intravenoso

Tabela III: Pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco entre 1986 e 1991 (cont.)

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
20 (M.V.)	13a	F	França - outra região	MCD		4 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito por falência múltiplos órgãos
21 (J.N.)	17a	M	França - outra região	Tumor recidivante	Retirada fibroma de VD	15 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	
22 (G.C.)	15a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ atresia pulmonar	Anastomose Potts	25 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira + hipotermia profunda c/ parada circulatória p/ fechamento Potts	Óbito pós-operatório por problemas cirúrgicos que resultaram em "crush syndrome" do hemicorpo inferior.
23 (P.A.T.)	3a	F	França - outra região	MCD		100 dias	Ambulatorial	Rotineira	
24 (G.L.)	12a	M	França - outra região	C. C.-Tetralogia de Fallot	Correção total de Tetralogia de Fallot	6 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	

MCD - miocardiopatia dilatada. CC - cardiopatia congênita. VD- ventriculo direito. IV - intravenoso

A idade dos pacientes, no momento do transplante, variou de dois dias a 21 anos, sendo este último incluído no programa de transplante cardíaco pediátrico por se tratar de uma cardiopatia congênita complexa e que já havia sido submetido a duas intervenções anteriores. A idade média do grupo foi de 10,5, anos sendo que 12,5% dos pacientes tinham menos de dois anos, 25% tinham entre dois e dez anos e 62,5% tinham idade superior a dez anos (FIGURA 15).

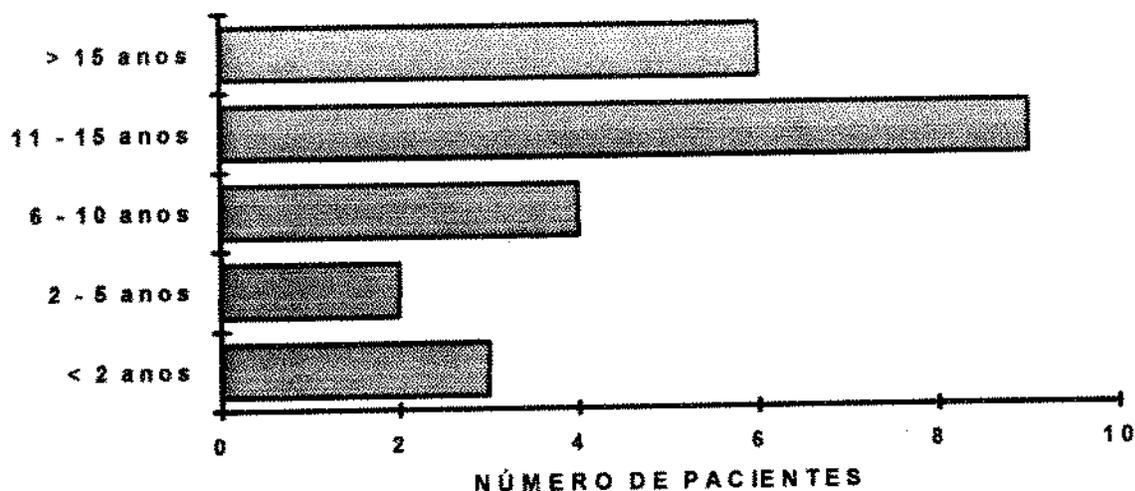


FIGURA 15: Número de pacientes conforme a faixa etária, na série estudada.

Quanto à procedência, 19 eram franceses (79,1%), entretanto, apenas três eram de Lyon, e cinco eram estrangeiros, sendo dois deles da Argélia, dois do Marrocos e um da Itália (FIGURA 16).

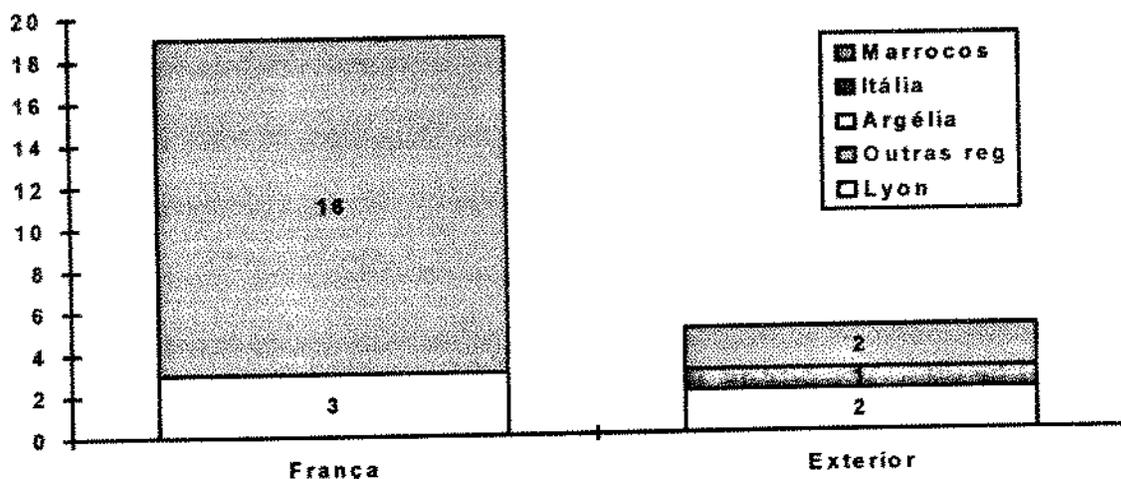


FIGURA 16: Pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco na Universidade de Lyon, segundo a procedência.

A indicação para transplante cardíaco foi devido a uma miocardiopatia (MCD), primária ou secundária, em 12 pacientes (50%), sendo oito casos de miocardiopatia dilatada idiopática, dois casos de miocardiopatia dilatada familiar, um de miocardiopatia restritiva e um de disfunção ventricular secundária, após troca valvar aórtica e mitral por doença valvar reumática (TABELA IV). Em 11 pacientes, a indicação se deveu a cardiopatias congênicas (CC) (45,8%), sendo sete pacientes portadores de cardiopatias congênicas complexas submetidas a intervenções paliativas prévias, dois pacientes apresentavam cardiopatias congênicas previamente corrigidas por técnicas convencionais, um paciente era portador de uma síndrome de hipoplasia do coração esquerdo e, um paciente com displasia arritmogênica do ventrículo direito com arritmias ventriculares severas e rebeldes a tratamento clínico (TABELA V). O último paciente era portador de um fibroma recidivante do ventrículo direito, três anos após a sua primeira retirada (FIGURA 17). As indicações nos dois pacientes retransplantados foram rejeição aguda severa, três anos após o primeiro transplante, e falência do coração transplantado no pós-operatório imediato.

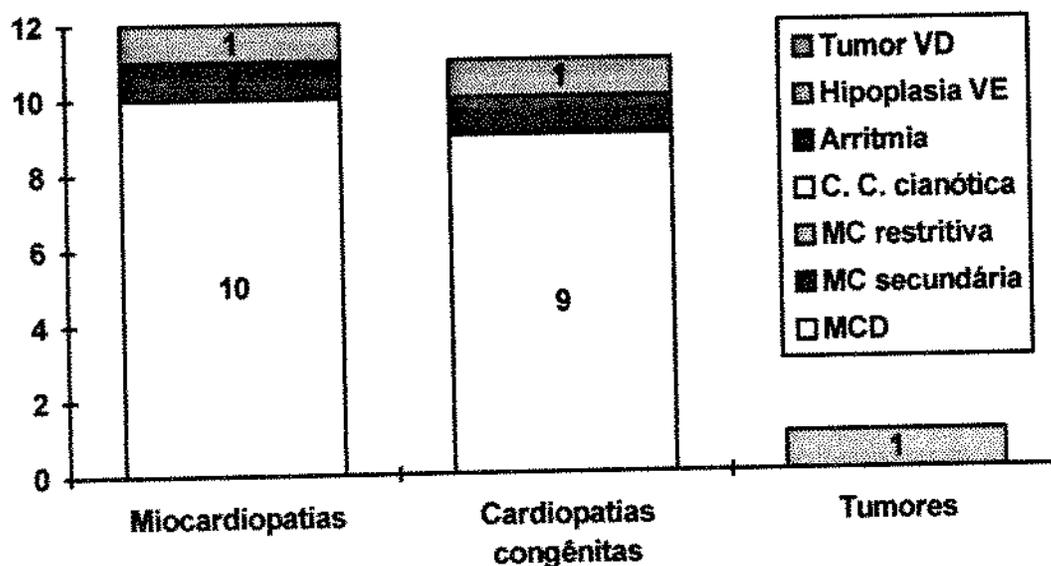


FIGURA 17: Indicações de transplante cardíaco pediátrico, nesta série da Universidade de Lyon.

Em 11 pacientes, ou seja, 45,8% dos casos, o transplante representou uma reoperação. A espera por um doador compatível variou de dois a 156 dias (5,2 meses), com média de 37,3 dias. Apenas seis transplantes (23%) foram realizados de maneira eletiva, isto é, com o paciente aguardando a cirurgia sob supervisão médica, em regime ambulatorial. Todas as outras 20 cirurgias foram realizadas com os pacientes estando internados, 14 em condição de urgência (sob tratamento com medicação inotrópica intravenosa) e seis em condição de extrema urgência (sob suporte de assistência circulatória mecânica).

Tabela IV: Pacientes transplantados por miocardiopatia

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
1 (A.L.)	16a	M	França - outra região	MCD		20 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Infecção por E. Coli após 7 anos.
2 (F.H.D.)	10a	F	França - Lyon	MCD		53 dias	Ambulatorial	Rotineira	
3 (B.H.)	11a	F	Argélia	MCD		18 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira + plastia dos grandes vasos por incongruência	Reoperado após 3 anos por An. Aorta torácica
5 (C.M.G.)	6a	F	França - outra região	MCD		58 dias	Ambulatorial	Rotineira	Três anos depois teve rejeição aguda, assistência circulatória mecânica e retransplante. Óbito tardio - pancreatite
7 (C.D.)	4a	M	Argélia	MC Restritiva		156 dias	Ambulatorial	Rotineira	
9 (F.A.C.)	9m	F	França - outra região	MCD		7 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Anastomose direta das veias cavas e pulmonares	Tórax permaneceu aberto por 72 horas, fechado posteriormente c/ sucesso

MCD - miocardiopatia dilatada. MC - miocardiopatia. IV - intravenoso.

Tabela IV: Pacientes transplantados por miocardiopatia (cont.)

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição Pré-transplante	Técnica de Transplante	Complicações
10 (P.D.C.)	13a	M	Marrocos	MCD		5 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Óbito tardio - infecção por Toxoplasma gondii.
12 (A.D.)	16a	F	Marrocos	MC Secundária	Troca valvar aórtica e mitral	18 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	Falência coração no PO imediato c/ retransplante
15 (J.P.F.)	8a	F	Itália	MCD		30 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	BAV total após 25 dias com MP definitivo
18 (F.L.)	9a	F	França - outra região	MCD		5 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito por falência múltiplos órgãos
20 (M.V.)	13a	F	França - outra região	MCD		4 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito por falência múltiplos órgãos
23 (P.A.T.)	3a	F	França - outra região	MCD		100 dias	Ambulatorial	Rotineira	

MCD - miocardiopatia dilatada. MC - miocardiopatia. IV - intravenoso.

Tabela V: Pacientes transplantados por cardiopatia congênita

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
4 (R.A.T.)	17a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ est. pulmonar, átrio único, VCSE, DSAV total	Blalock - Taussig à esquerda.	28 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Tunelização de veia cava superior esquerda e septação atrial	
6 (R.G.F.)	21a	F	França - outra região	CC- Atresia tricúspide	Glenn clássico Fontan com tubo valvado AD - AP	74 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Reconstrução da veia cava superior e artéria pulmonar direita c/ tecido doador	
8 (D.P.)	1a	M	França - outra região	CC - Atresia pulmonar c/ septo íntegro	Blalock - Taussig a direita.	16 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	
11 (P.G.)	12a	M	França - outra região	CC - TGA c/ CIV e estenose pulmonar	Blalock - Taussig à esquerda. Correção total c/ tubo VD - AP	3 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
13 (D.M.)	13a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único, atresia mitral, DVSVD	Cercagem artéria pulmonar	5 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	Óbito precoce por hipertensão pulmonar

CC - cardiopatia congênita. VD- ventriculo direito. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. DVSVD - dupla via de saída de ventriculo direito. IV - intravenoso. VCSE - veia cava superior esquerda. DSAV - defeito septal atrio-ventricular. AD - átrio direito.

Tabela V: Pacientes transplantados por cardiopatia congênita (cont.)

Paciente	Idade	Sexo	Procedência	Indicação	Cirurgias prévias	Tempo de espera	Condição pré-transplante	Técnica de transplante	Complicações
14 (M.C.V.)	17a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ est. pulmonar e TGA	Bialock - Taussig bilateral	72 dias	Ambulatorial	Plastia das artérias pulmonares e aorta	
16 (J.C.P.)	15a	F	França - outra região	CC- Atresia pulmonar c/ septo integro	Anastomose Potts	53 dias	Ambulatorial	Rotineira + hipotermia profunda c/ parada circulatória p/ fechamento Potts	
17 (G.A.C.)	14a	M	França - Lyon	CC- Displasia aritmogênica VD.		64 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira	
19 (C.A.F.)	2d	M	França - Lyon	CC- hipoplasia cor. esquerdo		2 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Reconstrução do arco aórtico com tecido do doador	Coarctação Aorta após 4 meses - dilatado c/ sucesso
22 (G.C.)	15a	M	França - outra região	CC- Ventriculo único c/ atresia pulmonar	Anastomose Potts	50 dias	Em UTI com suporte inotrópico IV	Rotineira + hipotermia profunda c/ parada circulatória p/ fechamento Potts	Óbito pós-operatório por problemas cirúrgicos que resultaram em "crush síndrome" do hemicorpo inferior.
24 (G.L.)	12a	M	França - outra região	C.C.-Tetralogia de Fallot	Correção total de Tetralogia de Fallot	6 dias	Suporte circulatório mecânico	Rotineira	

CC - cardiopatia congênita. VD- ventriculo direito. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. DVSVD - dupla via de saída de ventriculo direito. IV - intravenoso. VCSE - veta cava superior esquerda. DSAV - defeito septal atrio-ventricular. AD - átrio direito.

IV.2. Método

IV.2.1. Retirada do órgão do doador e transporte

A retirada do coração do doador foi sempre realizada por um cirurgião do Serviço que era deslocado até o hospital onde se encontrava o doador. A técnica utilizada consistiu sempre de uma esternotomia mediana longitudinal, colocação de um afastador de Finochietto, pericardiotomia longitudinal, suspensão do pericárdio à borda da incisão e exame do coração para identificação de áreas equimóticas ou alterações da contratilidade. Uma vez terminada a inspeção do coração e decidida sua aceitação para o transplante, realizamos uma sutura em bolsa com fio monofilamentar de polipropileno 4.0 na aorta ascendente para infusão de solução cardioplégica, seguida da dissecação das veias cavas inferior e superior reparando-se, com uma fita cardíaca, a veia cava superior. A incoagulabilidade do sangue do paciente foi obtida pela administração de heparina, na dose de 3mg/ kg de peso, por via intravenosa central seguida da retirada dos catéteres centrais. Punciona-se a aorta ascendente, com uma cânula de 16F ou 14F de calibre, no local previamente delimitado pelos fios de polipropileno 4.0 de uma sutura em bolsa, guarnecida com um torniquete para controle da hemostasia e conectada à solução cardioplégica do tipo ST. Thomas Hospital II. A veia cava superior é ligada com a fita cardíaca colocada anteriormente. A aorta ascendente é pinçada transversalmente e a proteção miocárdica é obtida através da infusão de solução cardioplégica cristalóide gelada na dose de 1.000 ml para um coração de adulto ou 30 ml/ kg de peso corpóreo, no caso de doadores abaixo de 30 kg de peso corpóreo. Durante a infusão da solução cardioplégica, a veia cava inferior e a veia pulmonar inferior direita são parcialmente seccionadas para evitar a distensão das câmaras cardíacas e complementa-se o resfriamento cardíaco com a irrigação contínua do pericárdio com solução fisiológica gelada. Uma vez terminada a infusão de solução cardioplégica, a ressecção do coração é completada, levantando-se a ponta do mesmo e seccionando-se totalmente a veia cava inferior e, em seguida, as veias pulmonares direitas e esquerdas e a artéria pulmonar esquerda. O coração é recolocado no saco pericárdico e a ressecção completada, seccionando-se a aorta ascendente logo abaixo da pinça, a veia cava superior e a artéria pulmonar direita. A cânula utilizada para infusão da cardioplegia é

retirada e a sutura em bolsa amarrada. O coração é removido da cavidade torácica e preparado para o transplante, abrindo-se o átrio direito, o mais posteriormente possível, entre o orifício de ambas as veias cavas, dissecando-se a aorta do tronco da artéria pulmonar, ressecando-se as quatro veias pulmonares, deixando, assim, uma ampla área para anastomose do átrio esquerdo e, finalmente, abrindo-se ampla comunicação entre ambos os ramos pulmonares. O órgão é, então, colocado em um saco plástico estéril contendo solução salina gelada. Este é envolto por novo saco plástico estéril e colocado dentro de um recipiente de isopor contendo gelo para o transporte.

A retirada do órgão do doador foi sempre realizada conforme a técnica acima, descrita exceto em três casos em que conformações especiais dos tecidos do doador eram necessárias para reparo da anatomia do receptor.

Em um, houve a necessidade da retirada de toda a aorta ascendente e arco aórtico, incluindo o início do tronco arterial braquiocefálico, a artéria carótida esquerda e a artéria subclávia esquerda para reconstrução do arco aórtico do receptor que apresentava uma síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. Em outro, houve a necessidade da retirada de toda a veia cava superior até a junção do tronco venoso braquiocefálico esquerdo com a veia jugular interna direita, além da artéria pulmonar direita até a sua bifurcação para reconstrução do conjunto venoso da veia cava superior e da artéria pulmonar direita, após a remoção de uma anastomose sistêmico-pulmonar venosa tipo Glenn clássico (GLENN, 1958). Por último, em um caso, apresentando ventrículo único com transposição dos grandes vasos da base (TGVB) acompanhado de estenose infundibular e de ramos pulmonares, em que a retirada do coração do doador incluiu a retirada de ambos os ramos da artéria pulmonar, até suas bifurcações, para plastia das estenoses dos ramos pulmonares nativos, e a retirada de todo o arco aórtico para permitir um maior comprimento da aorta que se encontrava em posição de transposição.

IV.2.2. Assistência circulatória mecânica

Quando necessário, foi utilizado suporte circulatório mecânico pré-operatório para melhorar as condições hemodinâmicas dos pacientes e, permitir um maior tempo para se encontrar um doador compatível (TABELA 6). A indicação para uso do suporte circulatório mecânico foi sempre o estado de baixo débito cardíaco, caracterizado por índice cardíaco menor que $1,5 \text{ L/ min/ m}^2$ de superfície corpórea, débito urinário menor que $0,5 \text{ ml/ kg/ hora}$, a despeito do uso de altas doses de drogas inotrópicas (dopamina e dobutamina $> 15 \text{ µg/ kg de peso / min}$). A assistência circulatória mecânica utilizada envolveu ventrículos pneumáticos paracorpóreos controlados por um console computadorizado (ABIOMED BVS System 5000 - Abiomed Cardiovascular Inc., Danvers, MA). O implante da assistência circulatória exigiu sempre uma esternotomia mediana, heparinização completa ($3 \text{ mg/ kg de peso corporal}$) e circulação extracorpórea parcial com canulação da veia e artéria femoral. A conexão dos ventrículos externos com o paciente foi realizada através da inserção de duas cânulas 46F nos átrios direito e esquerdo, nos espaços delimitados por suturas em bolsa com fio de mersilene 2.0 reforçadas com almofadas de "teflon", para drenagem venosa. O retorno do sangue foi feito por próteses de "dacron" de 14F suturadas na aorta e na artéria pulmonar. Estas cânulas foram conectadas a uma tubulação de $\frac{1}{2}$ polegada de diâmetro interno, através de conectores especiais, e ligadas aos ventrículos externos, colocados em posição vertical à beira do leito. Estes ventrículos possuem duas câmaras distintas (átrio e ventrículo), separadas por uma válvula composta de três folhetos de poliuretano (semelhante a uma prótese biológica). A câmara superior (atrial) enche por gravidade e quando cheia deflagra o sistema pneumático que aciona a ejeção da câmara ventricular. O sangue ejetado é impulsionado através da tubulação e uma outra válvula de poliuretano, colocada na saída da câmara ventricular, impede o seu retorno para dentro da câmara de bombeamento. O volume dos ventrículos é de 70 ou 100 ml e o controle do débito cardíaco é feito automaticamente, de acordo com o volume circulante do paciente. O console computadorizado mantém automaticamente o débito da assistência direita 10% menor que o do lado esquerdo, evitando, assim, sobrecarga da circulação pulmonar. Uma vez ligado o suporte circulatório, a circulação extracorpórea fêmoro-femoral era desligada, as cânulas retiradas, a heparinização revertida

com sulfato de protamina e o tórax fechado de forma convencional. Nova heparinização, em infusão contínua, era iniciada assim que o tempo de coagulação ativada, realizado a cada hora, estivesse abaixo de 150 segundos. A dose de heparina empregada era a necessária para manter um tempo de coagulação ativada entre 150 e 200 segundos. Os pacientes sob suporte circulatório apresentavam rápida melhora do quadro de baixo débito cardíaco, apresentando melhora da diurese e das condições ventilatórias, em geral, permitindo a redução das doses ou até a suspensão das drogas inotrópicas.

Tabela VI

Suporte circulatório mecânico pré-transplante

Paciente	Idade	Sexo	Indicação	Cirurgias prévias	Condição pré-transplante	Complicações
5 (C.M.G.)	6a	F	MCD		Ambulatorial	Três anos depois teve um episódio de rejeição aguda, necessitou suporte circulatório mecânico e retransplante . Óbito tardio por pancreatite.
11 (P.G.)	12a	M	CC - TGA c/ CIV e estenose pulmonar	Blalock - Taussig à esquerda Correção total c/ tubo VD - AP	Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
13 (D.M.)	13a	M	CC- Ventriculo único, atresia mitral, DVSVD	Cerclagem artéria pulmonar	Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por hipertensão pulmonar
18 (F.L.)	9a	F	MCD		Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
20 (M.V.)	13a	F	MCD		Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
24 (G.L.)	12a	M	C.C.- Tetralogia de Fallot	Correção total de Tetralogia de Fallot	Suporte circulatório mecânico	

MCD - miocardiopatia. CC - cardiopatia congênita. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. VD - ventrículo direito. AP - artéria pulmonar. DVSVD - dupla via de saída do ventrículo direito.

IV.2.3. Técnica cirúrgica para o transplante cardíaco

O acesso cirúrgico para o transplante foi sempre a esternotomia mediana longitudinal. A antibioticoterapia profilática utilizada, por um período de 48 horas, consistiu de uma cefalosporina de segunda geração associada a um aminoglicosídeo, por via intravenosa. A monitorização peri-operatória foi realizada com eletrocardiograma, saturação periférica de oxigênio, curva de pressão arterial invasiva obtida por punção de uma das artérias radiais (por vezes, artéria femoral em crianças pequenas), curva de pressão venosa central obtida por um catéter de triplo lúmen introduzido por punção da veia jugular interna direita e temperaturas retal e nasofaríngea (também timpânica quando foi utilizada hipotermia profunda e parada circulatória total). Em alguns casos foi trocado o catéter venoso de triplo lúmen por um catéter de "Swan-Ganz" para medidas de débito cardíaco e pressão arterial pulmonar. O posicionamento do catéter no coração transplantado era feito pela equipe cirúrgica durante o implante do mesmo.

A realização do transplante envolveu sempre o uso da circulação extracorpórea estabelecida através de canulação direta da veia cava superior, da veia cava inferior, através da porção inferior do átrio direito, e da aorta ascendente, pouco antes do tronco braquiocefálico. A oxigenação do sangue foi obtida com um oxigenador de membrana, hemodiluição moderada e hipotermia central, de indução interna, a 30° C. A hemodiluição foi obtida com perfusato de ringer simples ou sangue visando manter um hematócrito mínimo de 30%. A movimentação do sangue foi obtida por meio de uma bomba de rolete tipo "Debakey". Em seis casos, foi associado um sistema de hemofiltração (Amicon Corporation, Danvers, MA) e, em três casos, foi utilizada hipotermia profunda, de indução interna, a 18° C associada a parada circulatória total, que variou de 15 a 60 minutos, para reconstrução do arco aórtico ou para desfazer anastomoses sistêmico-pulmonar, tipo Potts (POTTS e col., 1946).

A técnica cirúrgica empregada para o transplante ortotópico foi baseada na técnica clássica descrita por Lower e Shumway, em 1960, realizando-se, primeiramente, a anastomose entre a porção remanescente do átrio esquerdo do receptor e a abertura no átrio

esquerdo do doador, produzida pela ressecção das quatro veias pulmonares. Esta sutura é iniciada no ângulo superior esquerdo, próximo à aurícula esquerda, de forma contínua, em um só plano, em sentido caudal para completar a parede posterior e inferior do átrio esquerdo e, com a outra parte do fio, realiza-se o teto do átrio esquerdo. As suturas são interrompidas ao nível do septo interatrial que é, então, suturado separadamente, da porção inferior para a superior, de maneira contínua e ancorada nas outras suturas do átrio esquerdo, superior e inferiormente. Esta sutura septal abrange toda a espessura do septo interatrial do doador em um plano único. Em seguida, completa-se a sutura do restante da anastomose dos átrios direitos do coração do receptor e do doador. Todas as suturas atriais são realizadas com fio monofilamentar de polipropileno 3.0. Uma vez completadas as suturas atriais, uma cânula de drenagem é colocada por punção da ponta do ventrículo esquerdo para evitar a distensão e o reaquecimento do coração. Com o coração em sua posição anatômica, são medidos e seccionados os grandes vasos da base. Inicia-se a anastomose entre a aorta do coração do doador e do receptor que é feita por meio de uma sutura contínua, em um único plano, com fio monofilamentar de polipropileno 4.0. O ar é retirado da aorta ascendente através de uma agulha conectada a um aspirador “intracardiaco” da bomba de circulação extracorpórea e o pinçamento da aorta é retirado. A anastomose da artéria pulmonar é realizada com a mesma técnica da aorta e com o coração batendo. O ar é retirado, exaustivamente, das cavidades esquerdas por aspiradores conectados à cânula na ponta do ventrículo esquerdo e à agulha colocada na aorta ascendente.

IV.2.4. Modificações técnicas em situações especiais

Nos casos de cardiopatias congênitas com detalhes anatômicos particulares, a técnica cirúrgica deve ser adequada a cada situação, exigindo da equipe cirúrgica maior preparo e conhecimento das variantes anatômicas. Nesta série, cinco casos exigiram modificações na técnica acima descrita (TABELA VII).

Tabela VII

Técnicas especiais no transplante cardíaco pediátrico

Paciente	Idade	Cardiopatia	Cirurgias anteriores	Modificações técnicas
4 (R.A.T.)	17a	Ventriculo único + átrio único c/ valva átrio-ventricular única e persistência da veia cava superior esquerda e ausência de veia cava inferior - continuidade com veia hemiazigos. Veias supra-hepáticas drenando diretamente do lado direito do átrio único. Arco aórtico à direita e estenose pulmonar severa.	Anastomose sistêmico-pulmonar tipo Blalock - Taussig à esquerda	Tunelização da veia cava superior até o lado direito do átrio único, com tecido do receptor. Septação atrial com Dacron para produzir átrios venosos sistêmico e pulmonar e posterior implante do coração doador pela técnica descrita.
6 (R.G.F.)	21a	Atresia tricúspide	Anastomose da veia cava superior com a artéria pulmonar direita (Glenn). Conexão átrio-pulmonar com tubo valvado e fechamento da comunicação interatrial. (Fontan).	Reconstrução das artérias pulmonares utilizando tecido do doador e reconstrução do sistema venoso da cava superior com tecido do doador.
9 (F.A.C.)	9m	Miocardiopatia dilatada		Retirada total do coração do receptor e anastomose direta das veias pulmonares e veias cava superior e inferior. Fechamento do tórax retardado por 72 horas.
14 (M.C.V.)	17a	Ventriculo único com transposição dos grandes vasos e estenose pulmonar.	Anastomoses sistêmico-pulmonares tipo Blalock-Taussig bilateralmente.	Reconstrução de áreas estenóticas das artérias pulmonares com tecido do doador. Plastia aórtica para permitir melhor congruência dos vasos transpostos.
19 (C.A.F.)	2d	Hipoplasia do coração esquerdo com atresia mitral e aórtica e hipoplasia acentuada da aorta ascendente e arco aórtico.		Reconstrução do arco aórtico com tecido do doador.

R.A.T., (paciente nº 4), portadora de cardiopatia congênita cianótica complexa, compreendendo ventrículo único, átrio único, válvula átrioventricular única, arco aórtico à direita e anomalias da drenagem venosa sistêmica consistindo de uma veia cava superior esquerda e ausência da veia cava inferior. O sangue do sistema porta drenava no átrio direito, no local habitual da veia cava inferior, e o sangue proveniente do restante do abdome e membros inferiores drenava na veia cava superior esquerda através da veia hemiazigos (FIGURA 18). A retirada e a preparação do coração do doador não exigiram cuidados especiais sendo realizada de maneira habitual. A circulação extracorpórea foi estabelecida utilizando-se duas cânulas venosas, uma na veia cava superior esquerda, próxima à sua entrada no átrio único à esquerda, e outra na veia comum do sistema porta através da porção inferior do átrio único à direita. A canulação da aorta foi rotineira. A ressecção do coração do receptor foi realizada rente ao sulco átrioventricular, deixando o máximo de tecido atrial possível para tunelização da veia cava superior esquerda (FIGURA 19). Antes do implante do coração do doador, foi necessário corrigir as anomalias da drenagem venosa sistêmica. Isto foi feito criando-se um túnel com tecido atrial acima das veias pulmonares esquerdas, que foi moldado utilizando-se uma cânula venosa 24F e confeccionado usando-se uma sutura contínua de fio monofilamentar de polipropileno 4.0, de tal forma que o túnel da veia cava superior terminasse no átrio direito, logo acima do orifício de drenagem do sangue do sistema porta (FIGURA 20). Um septo interatrial foi criado com um selo de dacron suturado acima das veias pulmonares direitas. Desta forma, o sangue venoso pulmonar e sistêmico estavam separados. O implante do coração do doador foi realizado de forma habitual, fazendo-se a anastomose do átrio esquerdo na borda lateral do túnel criado para a veia cava superior esquerda, no teto do átrio único e seguindo, então, pelo novo septo interatrial (FIGURA 21, 22 e 23). O restante do procedimento seguiu o padrão habitual.

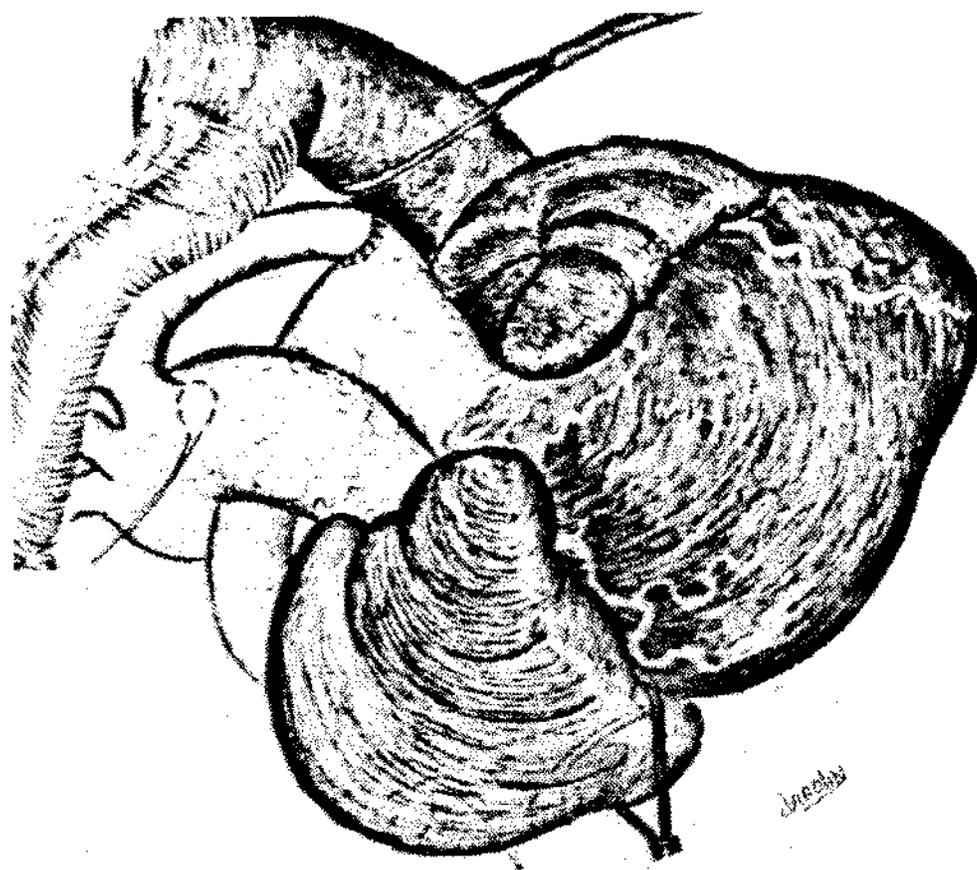


FIGURA 18: Cardiopatia congênita cianótica complexa compreendendo ventrículo único, átrio único, válvula atrioventricular única, arco aórtico à direita, persistência de veia cava superior esquerda, veia cava inferior interrompida drenando na veia cava superior esquerda pela veia hemiazigos. Submetida anteriormente a cirurgia paliativa do tipo Blalock-Taussig à esquerda.

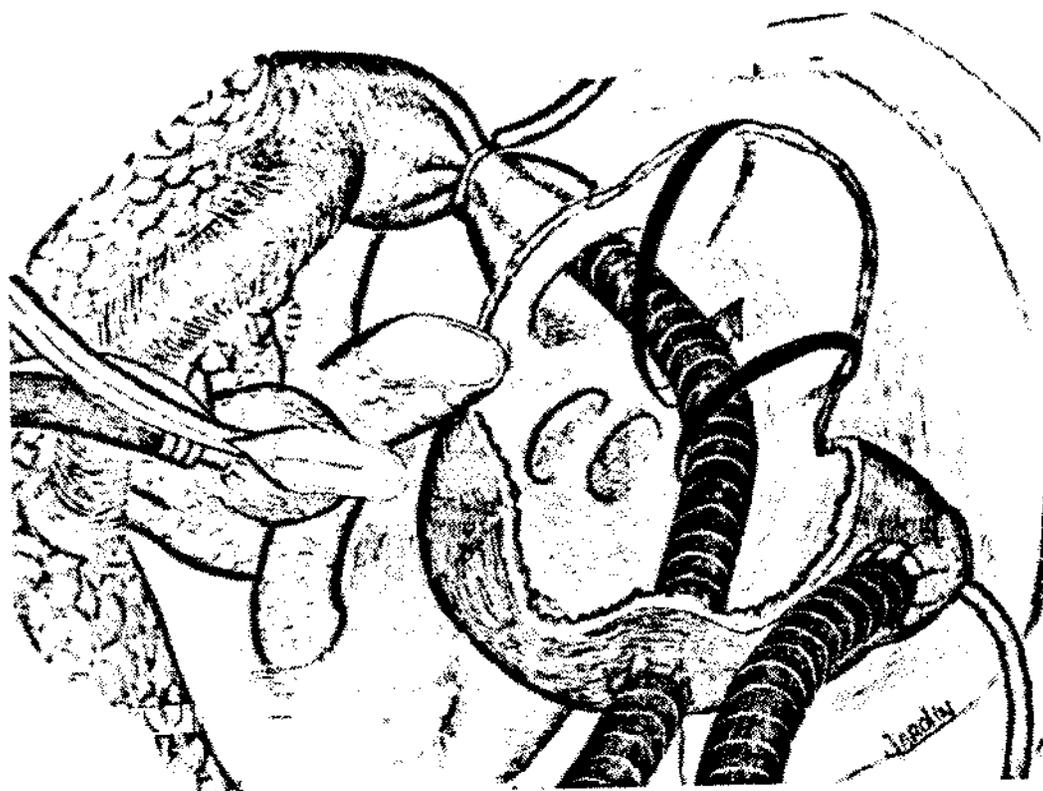


FIGURA 19: Retirado o coração do receptor deixando o máximo de tecido atrial para confecção do túnel para drenagem do sangue da veia cava superior esquerda. Canulação da aorta, da veia cava superior esquerda e da veia supra-hepática.

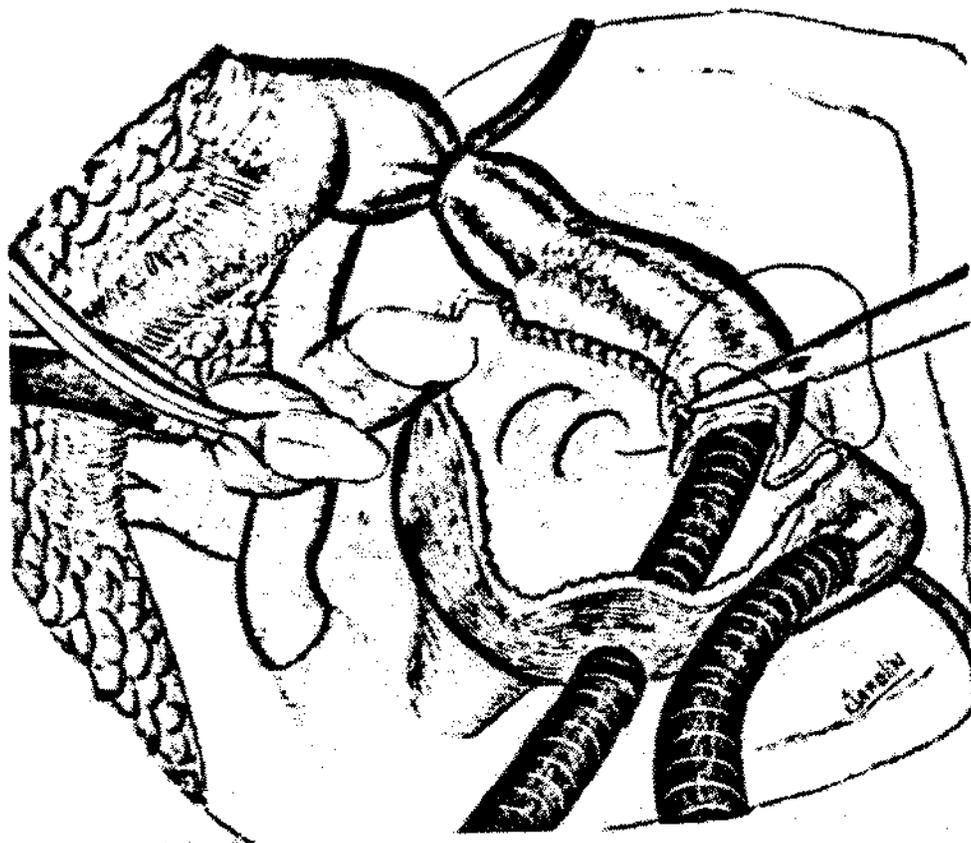


FIGURA 20: Confeção do túnel para drenagem do sangue da veia cava superior esquerda.

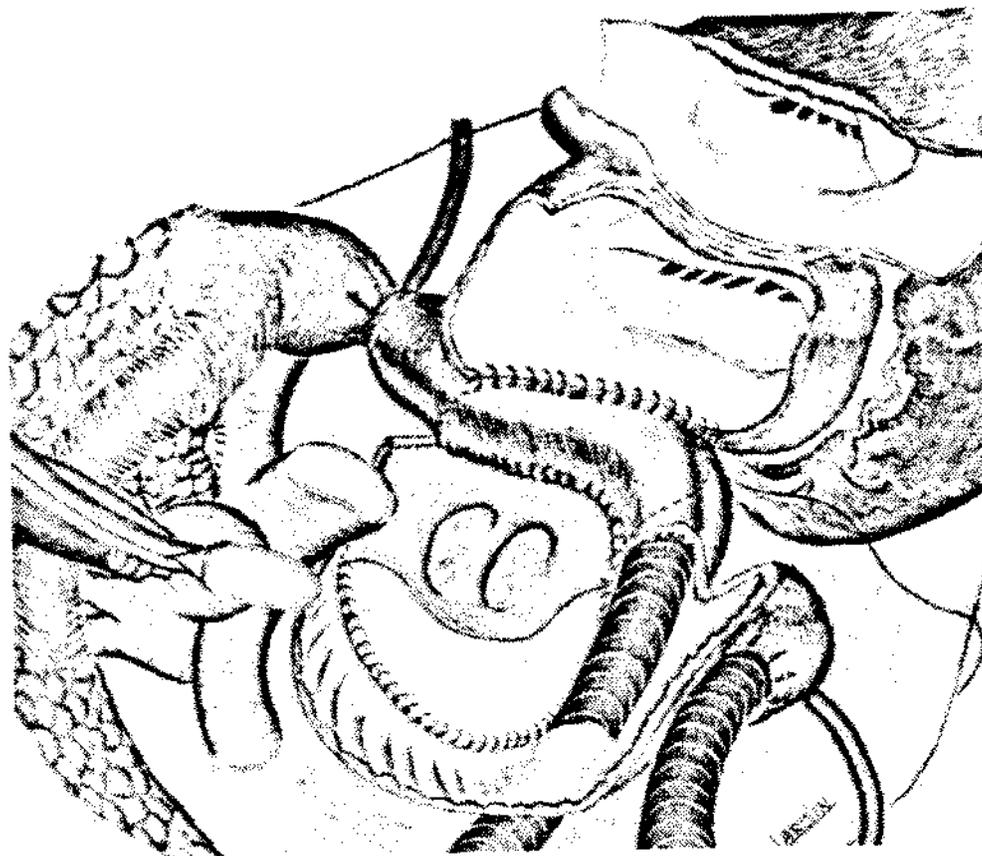


FIGURA 21: Implante do coração do doador, iniciando se pela sutura atrial esquerda. Note a colocação de um selo de tecido sintético para formar o novo septo interatrial e a incisão atrial direita no coração do doador.

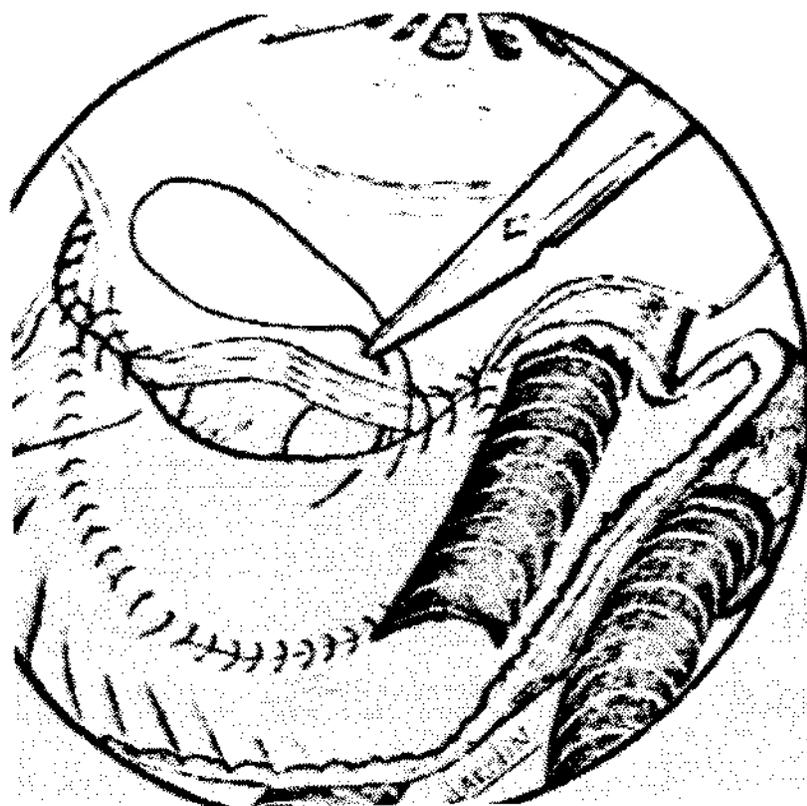


FIGURA 22: Detalhe da anastomose atrial esquerda no novo septo interatrial.

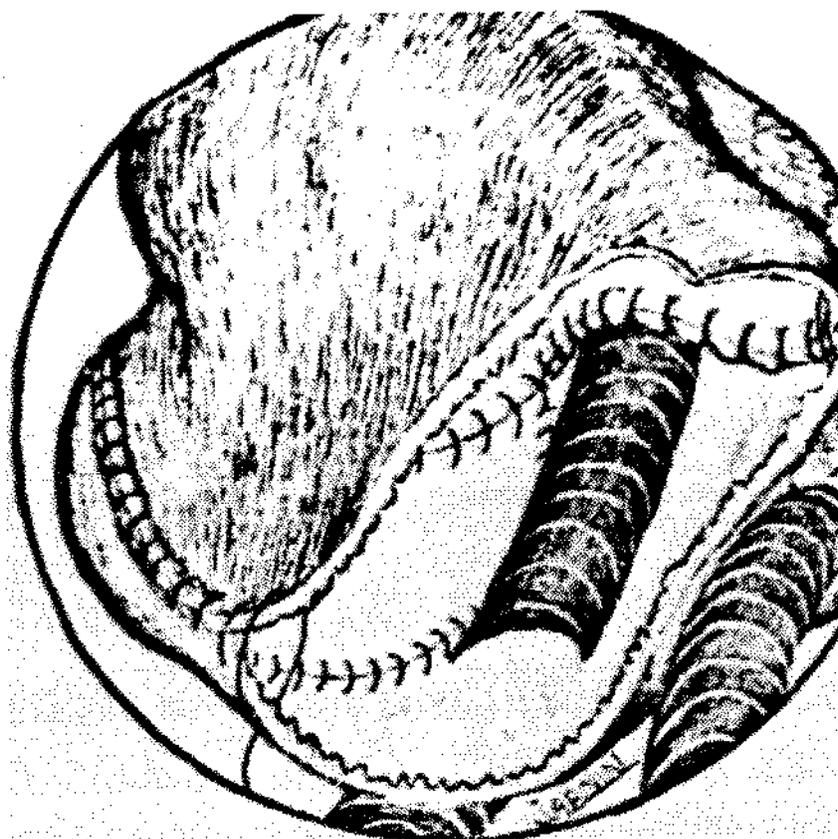


FIGURA 23: Detalhe da anastomose atrial direita. Observe a drenagem venosa sistêmica corrigida através do túnel da veia cava superior esquerda.

R.G.F., (paciente nº 6), portadora de atresia tricúspide que havia sido submetida a duas intervenções cirúrgicas prévias, sendo, a primeira, aos dois anos de idade, uma anastomose sistêmico-pulmonar tipo venosa, unindo de maneira termino-terminal a veia cava superior e o ramo direito da artéria pulmonar (GLENN, 1958) e, a segunda, aos sete anos de idade, para o fechamento da comunicação interatrial e conexão átriopulmonar por meio de um tubo valvado extracardiaco (FIGURA 24). A paciente passou bem por cerca de dez anos, quando começou a apresentar quadro de insuficiência cardíaca congestiva associada a arritmias do tipo fibrilação atrial. Este quadro se agravou após alguns anos, motivando a indicação do transplante. A retirada do coração do doador foi feita de modo especial, procurando-se preservar o tecido do sistema venoso da veia cava superior e do ramo direito da artéria pulmonar, conforme descrito anteriormente. A preparação do coração explantado também foi modificada, realizando-se apenas uma ampliação do orifício da veia cava inferior em vez da abertura tradicional até o orifício da veia cava superior. O sistema venoso da veia cava superior foi dissecado cuidadosamente e seccionado ao nível da junção do tronco venoso braquiocefálico esquerdo com a veia jugular interna direita. O ramo direito e o tronco da artéria pulmonar foram dissecados e liberados da aorta. A retirada do coração do receptor também envolveu alguns cuidados especiais que consistiram da canulação do tronco venoso braquiocefálico esquerdo e da cava inferior bem próximo ao diafragma, na ressecção ampla do átrio direito, deixando apenas uma pequena área em torno da cânula da veia cava inferior e a secção da veia cava superior e do ramo direito da artéria pulmonar ao nível da anastomose sistêmico-pulmonar prévia. O implante do coração do doador foi iniciado de forma rotineira pela anastomose do átrio esquerdo, conforme descrito anteriormente (FIGURA 25). A anastomose do septo interatrial foi realizada separadamente para o átrio esquerdo e átrio direito, diferentemente da descrição anterior, devido às particularidades no preparo do átrio direito e a drenagem venosa sistêmica. Em seguida, realizaram-se as anastomoses do ramo esquerdo da artéria pulmonar, do ramo direito da artéria pulmonar e da veia cava superior sucessivamente (FIGURA 26). Por fim, realizou-se a anastomose da aorta do doador e do receptor conforme descrição anterior (FIGURA 27).

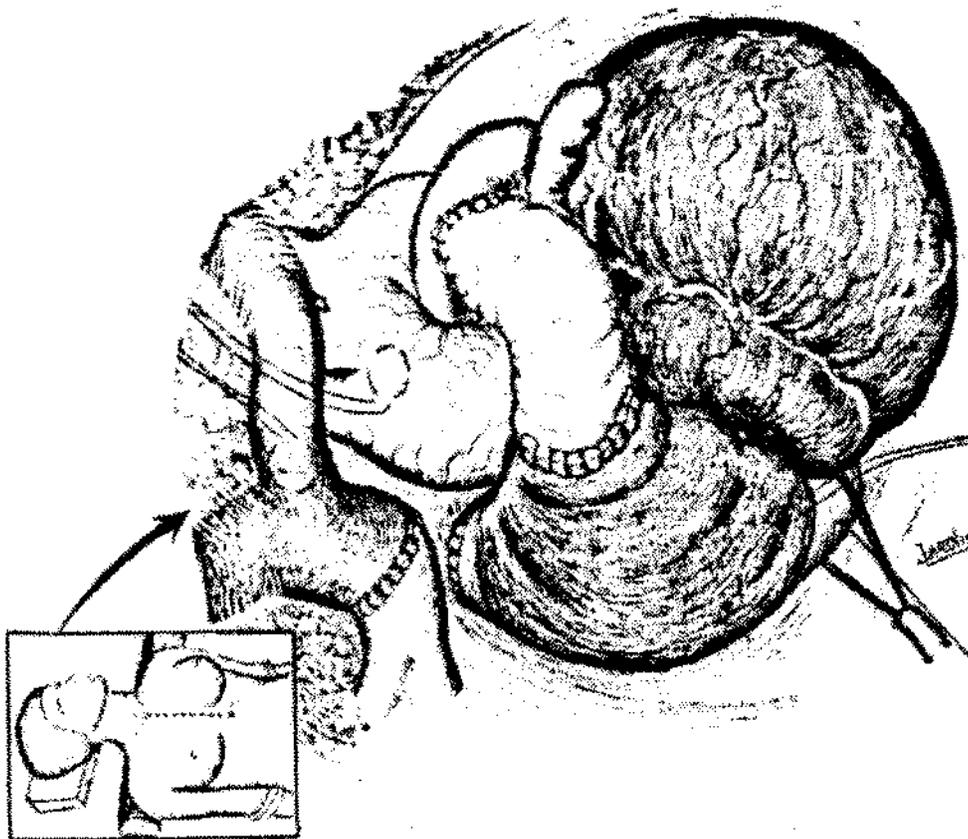


FIGURA 24: Aspecto inicial da cardiopatia: anastomose sistêmico-pulmonar venosa à direita, atresia tricúspide a conexão átrio-pulmonar através de um tubo valvado extra-cardíaco.

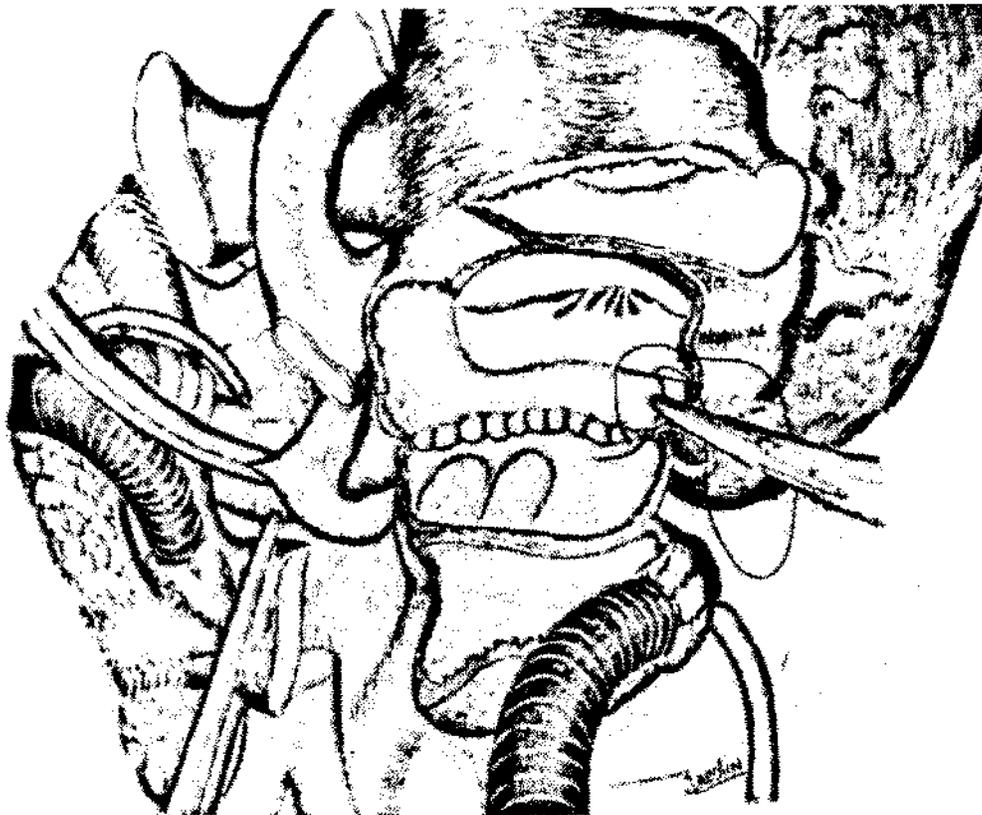


FIGURA 25: Início do implante do coração do doador. Note a canulação do tronco venoso braquiocéfálico esquerdo e a secção do ramo direito da artéria pulmonar.

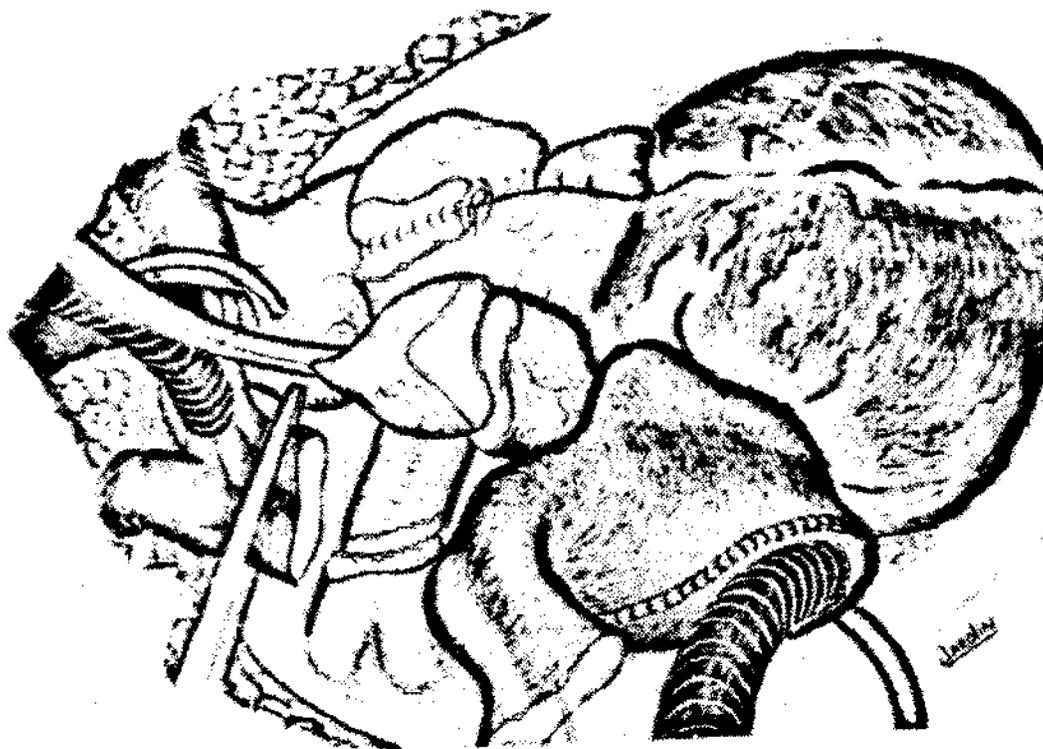


FIGURA 26: Aspecto do implante do coração do doador. As anastomoses atriais terminadas. Realizando as anastomoses das artérias pulmonares distais.



FIGURA 27: Aspecto final do transplante. Realizada a anastomose da veia cava superior e realizando a anastomose da aorta.

F.A.C., (paciente nº 9), de nove meses, pesando 6,5 kg, portadora de uma miocardiopatia dilatada idiopática em estágio terminal, internada na UTI, estando em uso de altas doses de drogas inotrópicas para manter as condições hemodinâmicas. O doador disponível era uma criança de oito anos, pesando 30 kg. Por causa da disparidade de tamanho, optou-se pela utilização da técnica que inclui a remoção total do coração do receptor e anastomose direta das veias pulmonares, veias cavas e vasos da base. O coração do doador foi retirado da maneira habitual, mas as veias pulmonares não foram ressecadas, deixando dois orifícios separados para as veias pulmonares direitas e esquerdas. Os orifícios das veias cavas também não foram conectados, permanecendo orifícios distintos da veia cava superior e inferior (FIGURA 28). A cardiectomia no receptor foi ligeiramente modificada, fazendo-se a ressecção de todo o átrio direito, deixando apenas um “colarinho” do tecido atrial, próximo à cânula da veia cava inferior. A veia cava superior foi seccionada ao nível de sua junção com o átrio direito. O átrio esquerdo também foi totalmente ressecado deixando-se apenas um “colarinho” de tecido atrial para a anastomose próximo aos orifícios das veias pulmonares direitas e esquerdas (FIGURA 29). O implante do coração do doador foi iniciado pelas veias pulmonares esquerdas com sutura contínua, em um único plano, com fio monofilamentar de polipropileno 5.0. Em seguida, passou-se à anastomose das veias pulmonares direitas do mesmo modo (FIGURA 30). As anastomoses da veia cava inferior e, posteriormente, da veia cava superior foram realizadas, sucessivamente, com a mesma técnica. As anastomoses dos vasos da base seguiram a técnica habitual, utilizando-se também fio monofilamentar de polipropileno 5.0 (FIGURA 31). Mesmo com esta técnica, visando reduzir ao máximo a quantidade de tecido cardíaco do receptor, houve dificuldades hemodinâmicas ao se fechar a incisão esternal. Foi necessário deixar a incisão aberta por 72 horas, sendo, posteriormente, fechada com sucesso, sem prejuízo para a situação hemodinâmica.

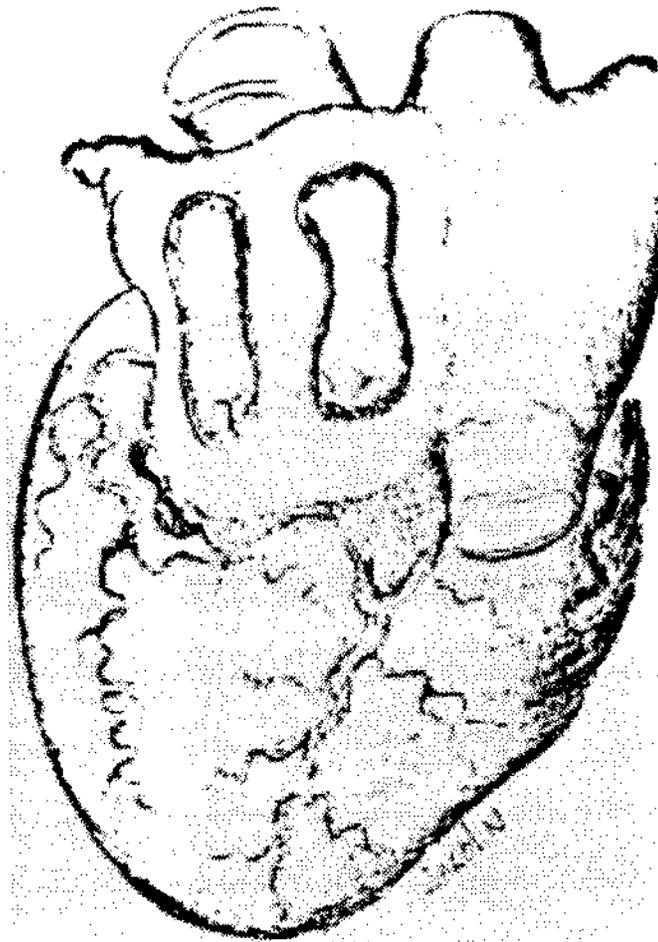


FIGURA 28: Aspecto da preparação do coração do doador, com preservação dos orifícios das veias pulmonares direitas e esquerdas e das veias cava superior e inferior.

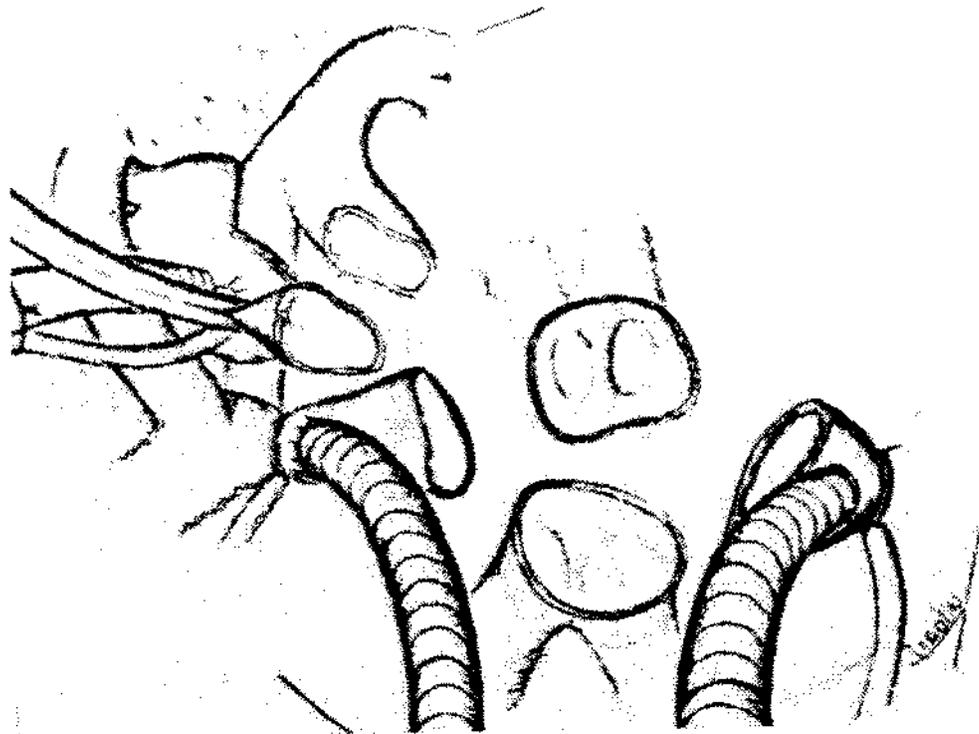


FIGURA 29: Aspecto do pericárdio após a cardiectomia do receptor. Note o colarinho das veias pulmonares direitas e esquerdas, a veia cava superior e os vasos da base.

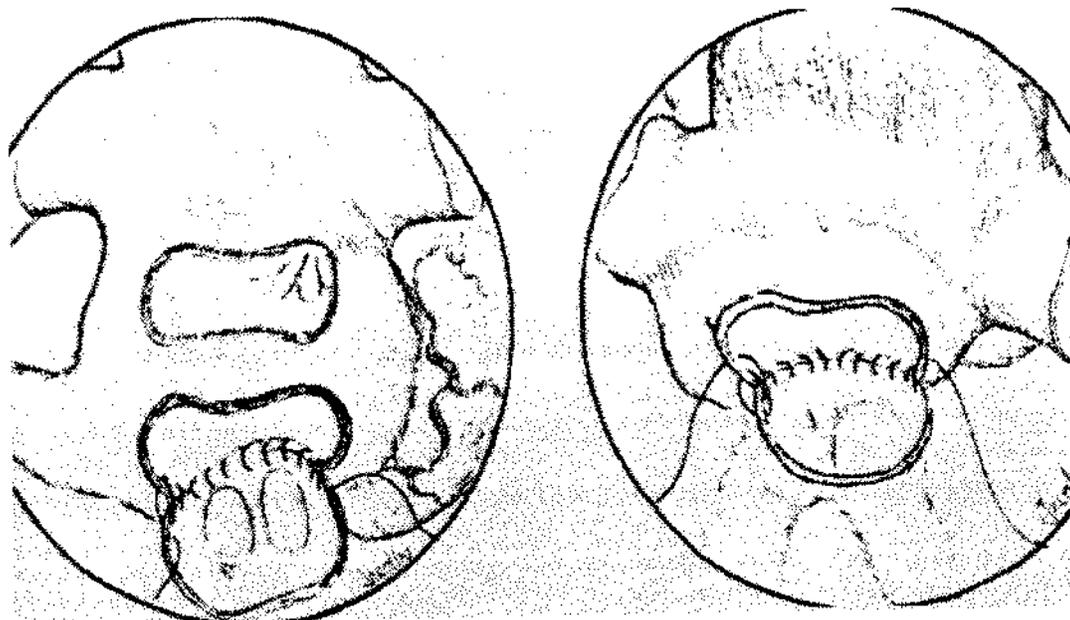


FIGURA 30: Aspecto da anastomose das veias pulmonares esqueras e, posteriormente, direitas.

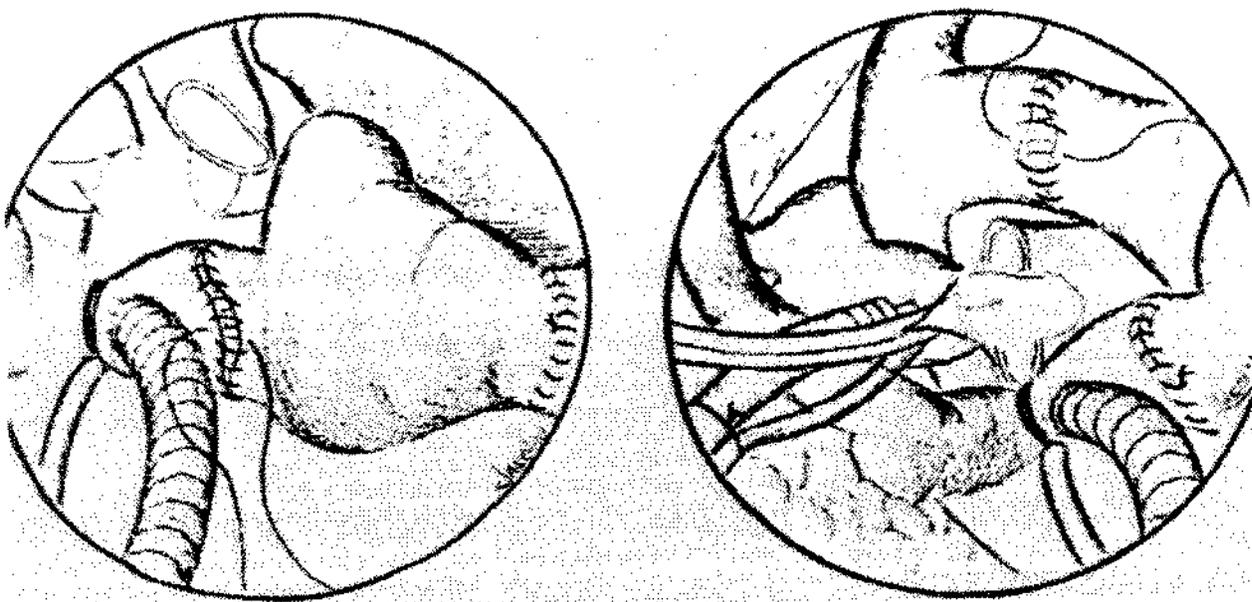


FIGURA 31: Realização das anastomoses das veias cava inferior e superior. Aspecto das anastomoses do tronco da artéria pulmonar e da aorta.

M.C.V., (paciente nº 14), com uma cardiopatia congênita cianótica complexa, incluindo um defeito septal átrioventricular forma total, ventrículo único, transposição dos grandes vasos da base e estenose pulmonar valvar. Ela havia sido submetida a duas cirurgias paliativas do tipo anastomose sistêmico-pulmonar arterial anteriormente (BLALOCK & TAUSSIG, 1945). Apresentava como consequência destes procedimentos anteriores, estenose de ramos da artéria pulmonar, mais acentuada à direita. A indicação do transplante se deveu à falência cardíaca terminal e insuficiência da válvula átrioventricular comum. A ressecção do coração do doador foi feita de maneira habitual, fazendo exceção aos ramos da artéria pulmonar que foram dissecados e seccionados distalmente, preservando o máximo de tecido possível do doador. O mesmo foi feito com relação à aorta que foi seccionada ao nível do istmo aórtico para permitir o máximo de tecido do doador, uma vez que os grandes vasos da base encontravam-se transpostos no receptor. A circulação extracorpórea foi instalada de forma habitual e ambas as anastomoses sistêmico-pulmonares controladas, ligadas e seccionadas. A cardiectomia foi realizada de maneira habitual e a artéria pulmonar direita foi aberta amplamente para permitir a correção da estenose deste ramo (FIGURA 32). As anastomoses atriais foram realizadas conforme a descrição clássica. A anastomose da artéria pulmonar foi realizada antes da anastomose aórtica uma vez que o tecido do doador foi utilizado para reconstruir a área estenótica da artéria pulmonar direita. A anastomose aórtica foi, então, realizada, utilizando-se toda a extensão do arco aórtico do doador “em bisel” para adequar as curvaturas dos vasos do doador e do receptor (FIGURA 33).

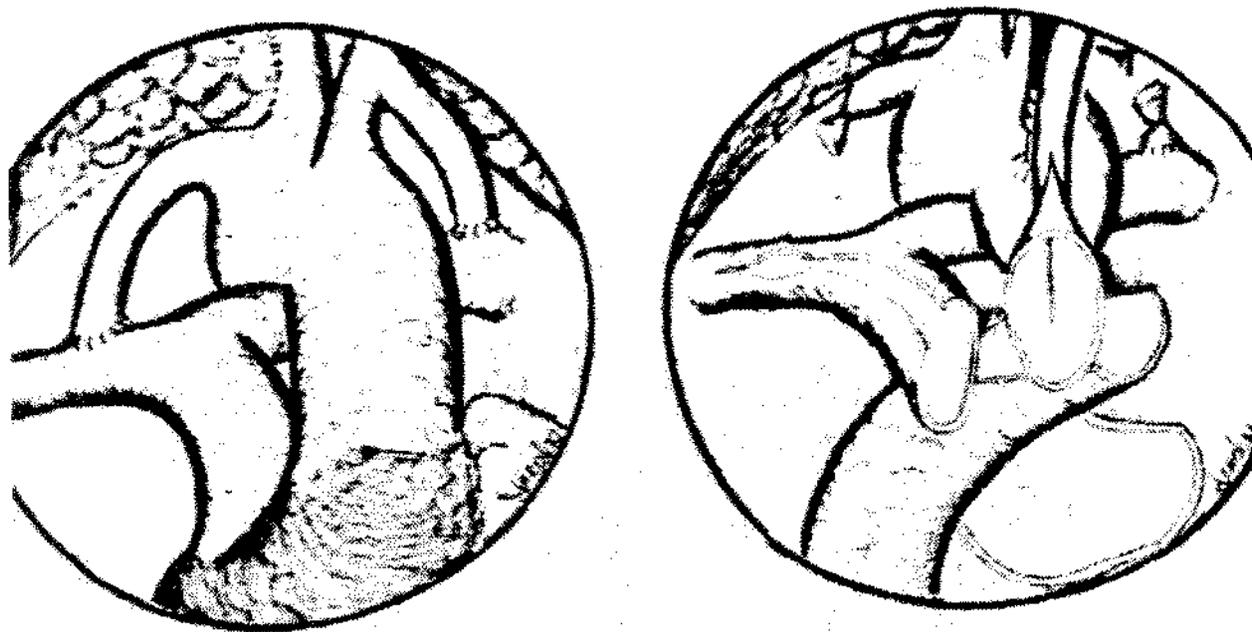


FIGURA 32: Aspecto cirúrgico dos grandes vasos da base. Note as anastomoses sistêmico-pulmonares bilaterais. Após a retirada do coração do receptor as artérias pulmonares foram amplamente dissecadas e a artéria pulmonar direita aberta para ampliação.

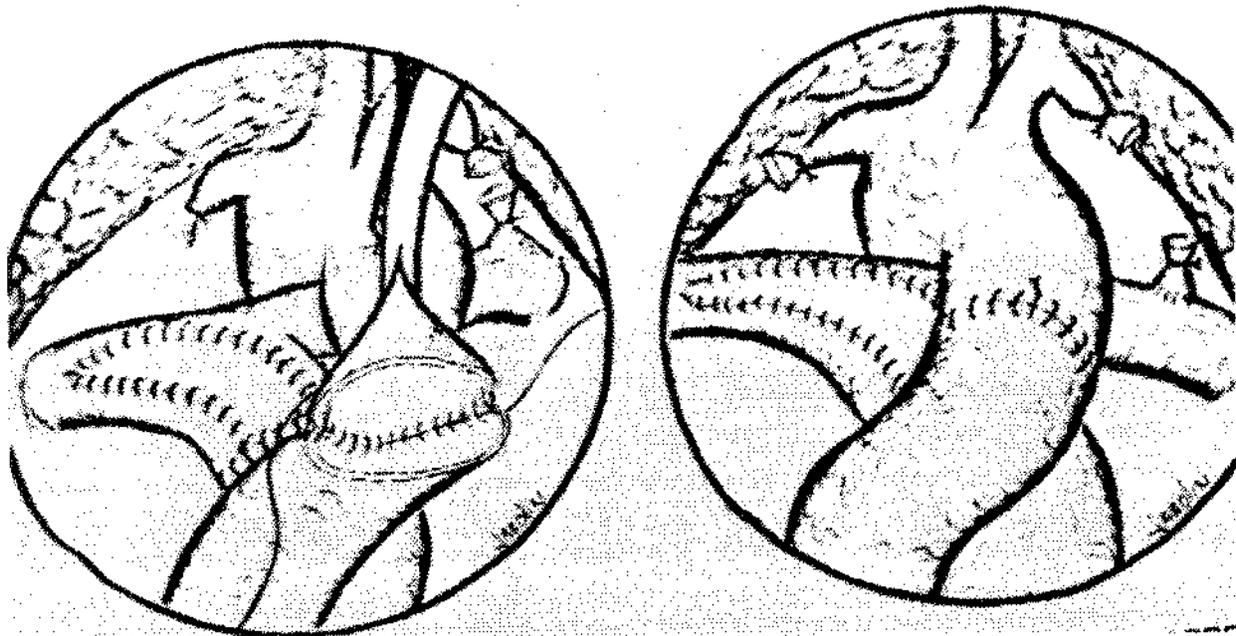


FIGURA 33: Aspecto cirúrgico da reconstrução da artéria pulmonar e da anastomose da aorta apesar da existência de transposição dos grandes vasos da base.

C.A.F., (paciente nº 19), um recém-nascido de dois dias de vida com diagnóstico de síndrome de hipoplasia do coração esquerdo com ventrículo esquerdo muito reduzido, atresia mitral e aórtica e hipoplasia acentuada da aorta ascendente e arco aórtico medindo aproximadamente três milímetros de diâmetro. O canal arterial era amplamente permeável e mantido permeável com uso contínuo de prostaglandina E₁. As pressões em câmaras direitas eram supra-sistêmicas. A retirada do coração do doador, um recém-nascido de sete dias de vida, vítima de hemorragia cerebral após anóxia neonatal severa, foi realizada conforme descrito anteriormente, porém, com o cuidado de dissecar toda a aorta ascendente e arco aórtico, incluindo o início do tronco braquiocefálico, da artéria carótida esquerda e da artéria subclávia esquerda. A secção da aorta foi feita ao nível do istmo aórtico, o canal arterial ligado e seccionado e o arco aórtico aberto em forma de "goteira", comunicando os orifícios das artérias carótida e subclávia esquerdas. O restante do preparo foi realizado da maneira descrita anteriormente. O transplante envolveu o uso de canulação única do átrio direito e canulação da artéria pulmonar. Os ramos direito e esquerdo da artéria pulmonar foram reparados e ocluídos com fita cardíaca e torniquetes (FIGURA 34). Foi realizada hipotermia central profunda, de indução interna, até 18^o C e a circulação extracorpórea interrompida. As cânulas foram retiradas, os troncos supra-aórticos ocluídos e o coração removido da maneira usual. O canal arterial foi ligado e seccionado. A aorta foi seccionada pouco antes da saída do tronco braquiocefálico e o arco aórtico aberto na sua face inferior para permitir a reconstrução com o arco aórtico do doador (FIGURA 35). As suturas atriais foram realizadas de maneira habitual com fio monofilamentar de polipropileno 6.0. Em seguida, realizou-se a aortoplastia utilizando sutura contínua de fio monofilamentar de polipropileno 6.0 no plano posterior e anterior, sucessivamente (FIGURA 36). A cânula venosa foi novamente introduzida no átrio direito e o tronco braquiocefálico do doador utilizado para a canulação arterial. Desta forma, foi reiniciada a circulação extracorpórea e o reaquecimento após 60 minutos de parada circulatória total. A anastomose entre as artérias pulmonares foi realizada durante este período, de maneira habitual, com fio monofilamentar de polipropileno 6.0 (FIGURA 37).

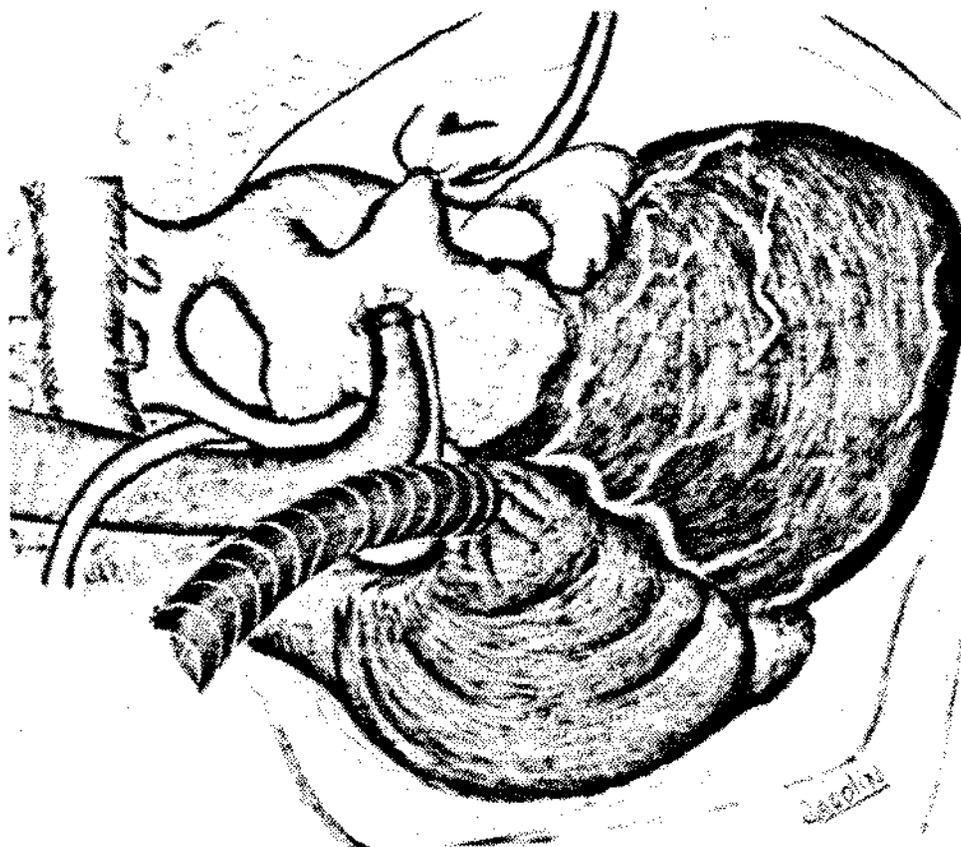


FIGURA 34: Aspecto inicial com a hipoplasia da aorta ascendente, canulação única do átrio direito, canulação da artéria pulmonar e torniquetes aplicados aos ramos da artéria pulmonar.

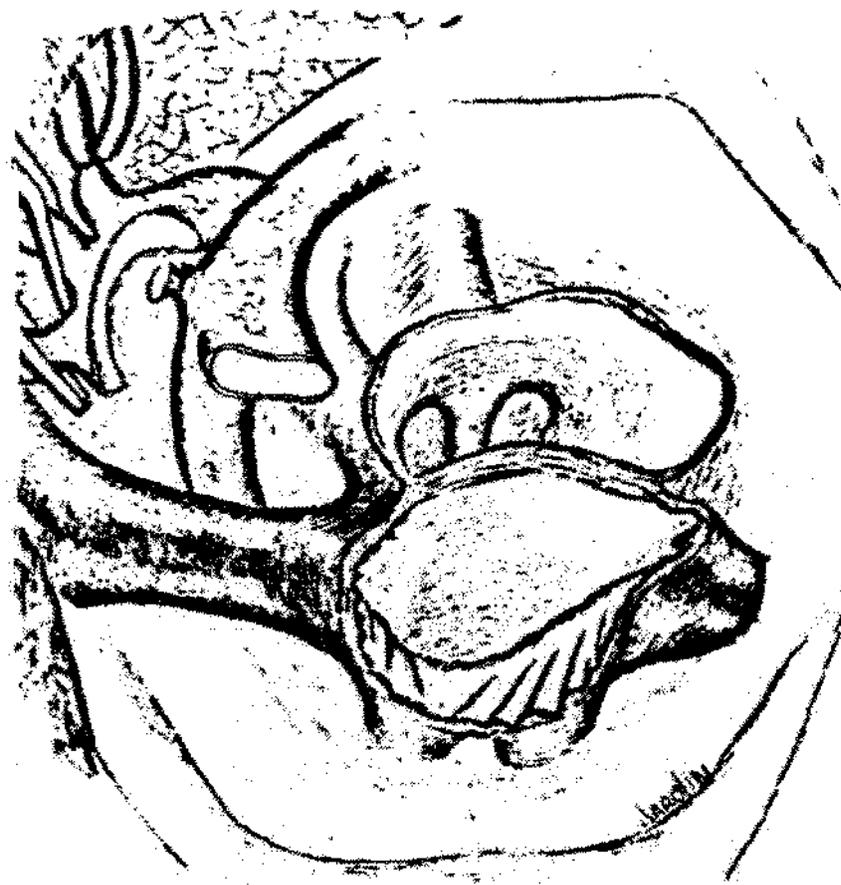


FIGURA 35: Após a cardiectomia do receptor, observa-se o arco aórtico preparado para reconstrução e os troncos supra-aórticos clampados.

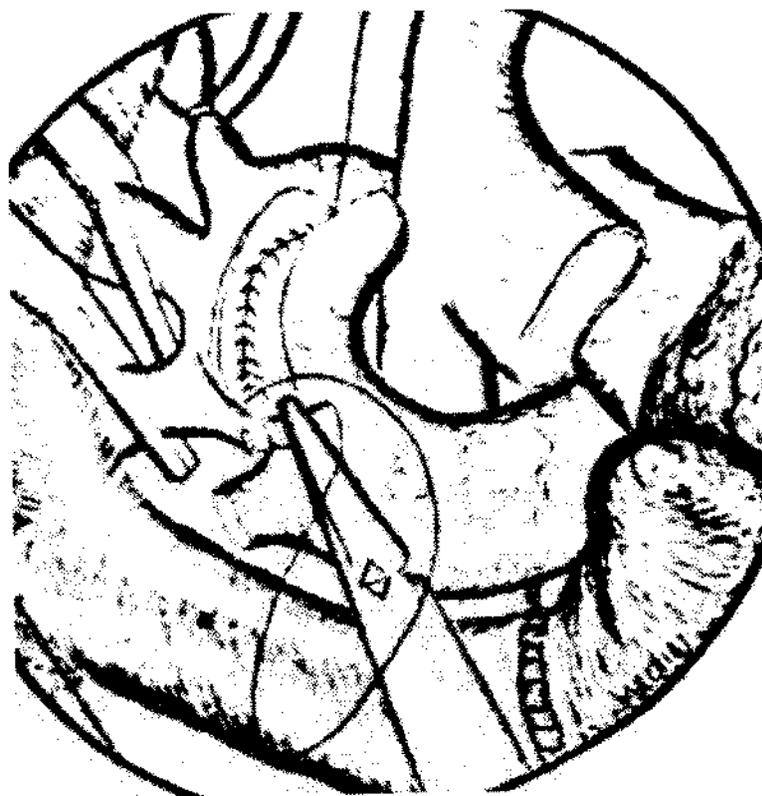


FIGURA 36: Reconstrução do arco aórtico com tecido aórtico do doador, após a realização das anastomoses atriais.

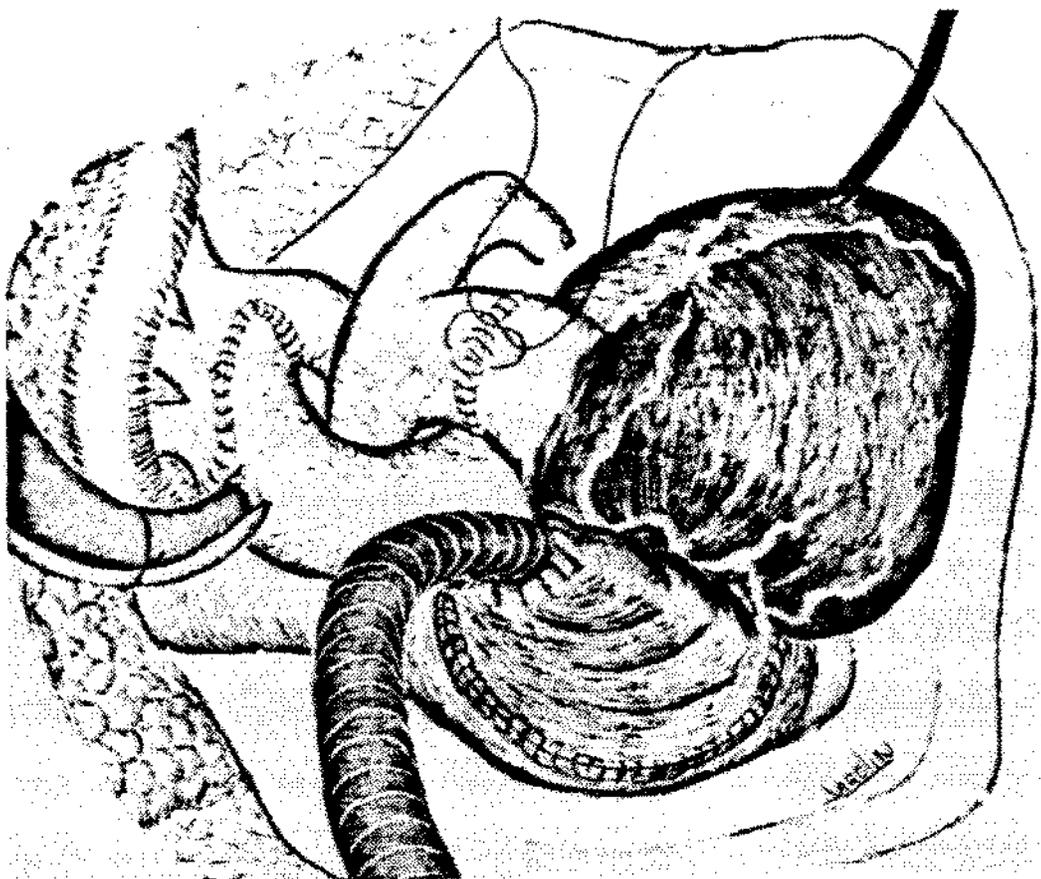


FIGURA 37: Aspecto após a reconstrução do arco aórtico e canulação para reaquecimento e reperfusão.

IV.2.5. Cuidados pós-operatórios

Após a cirurgia, os pacientes foram levados para a unidade de terapia intensiva onde eram mantidos nas mesmas condições que os outros pacientes de cirurgia cardíaca, sem isolamento especial, e ventilados mecanicamente até que a situação hemodinâmica estivesse estável. Após a alta da terapia intensiva, os pacientes foram mantidos em quartos individuais e vigiados com especial atenção à curva térmica, à diurese, ao ganho ponderal e à aceitação alimentar. Foram realizados diariamente exames para dosagem sérica da ciclosporinemia, hemograma e bioquímica sanguínea para avaliar a função renal e hepática. Semanalmente, foram realizados radiografia simples do tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, lipidograma sérico e sorologias virais e parasitárias.

O tratamento imunossupressor consistiu de Azatioprina (IMURAN), iniciada imediatamente antes do transplante na dose de 1 mg / kg de peso corpóreo / dia; Ciclosporina A (SANDIMMUM), iniciada no pós-operatório imediato, assim que a função renal esteja normal, na dose de 2 mg / kg de peso corpóreo / 24h em infusão contínua intravenosa e posteriormente por via oral; Corticosteróides (SOLU-MEDROL), iniciados durante o ato cirúrgico na dose de 10 mg / kg de peso corpóreo e reduzidos no pós-operatório para 1 mg / kg de peso corpóreo / dia (METICORTEN) e Soro antilinfocitário (SAL), utilizado como adjuvante na imunossupressão inicial na dose de 0,5 mg / kg de peso corpóreo / dia, por via intramuscular, durante as primeiras duas semanas. A imunossupressão foi modulada durante a internação com redução gradual dos corticóides até 0,2 mg / kg de peso / dia, ajuste da dose de azatioprina de acordo com a tolerância hematológica (para manter contagem de leucócitos entre 4.000 e 8.000/mm³) e dose oral de Ciclosporina suficiente para manter ciclosporinemia residual de 200 a 300 ng / ml (dosagem por radioimunoensaio com anticorpos monoclonais no sangue total).

A biópsia endomiocárdica não foi utilizada de maneira rotineira neste grupo de crianças, sendo realizada apenas quando sinais clínicos e exames complementares faziam suspeitar de rejeição aguda (TABELAS VIII e IX).

Tabela VIII
Elementos para observação de rejeição pós-transplante

Dados clínicos	RX tórax	ECG	Ecocardiografia
<ul style="list-style-type: none"> - temperatura - comportamento alimentar - ganho ponderal - distúrbios digestivos - frequência cardíaca - frequência respiratória - ausculta cardíaca - palpação do fígado - astenia, adinamia - irritabilidade - alteração comportamental 	<ul style="list-style-type: none"> - índice cardiotorácico 	<ul style="list-style-type: none"> - amplitude QRS - alterações da repolarização - arritmias supraventriculares 	<ul style="list-style-type: none"> - função sistólica diâmetros VE - fração encurtamento - função diastólica - espessura parietal - tempo relaxamento VE - Fluxo mitral - refluxo tricúspide - derrame pericárdico - fluxo pulmonar

Tabela IX
Dados clínicos e exames sugestivos de rejeição aguda

Dados clínicos	RX tórax	ECG	Ecocardiografia
<ul style="list-style-type: none"> - febre 37,5 - 38,5° C - anorexia - estagnação ponderal - vômitos - taquicardia - taquipnéia - galope ou sopros - hepatomegalia - hipotonia - irritabilidade - choro inexplicado 	<ul style="list-style-type: none"> - aumento índice cardiotorácico 	<ul style="list-style-type: none"> - redução voltagem QRS - infra-desnivelamento seguimento ST - ondas T negativas - extra-sístoles supraventriculares 	<ul style="list-style-type: none"> - aumento diâmetros VE - aumento espessura parede posterior VE e septo - redução fração ejeção - derrame pericárdico - redução do tempo relaxamento do VE - redução débito pulmonar - insuficiência tricúspide

O seguimento após a alta hospitalar incluiu retornos ambulatoriais semanais ou quinzenais até o final dos primeiros três meses, posteriormente, mensais até o final dos primeiros seis meses. Após este período, os retornos foram bimestrais até o final do primeiro ano e trimestrais, posteriormente. Em cada um destes retornos foram realizados exame clínico, radiografia simples do tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, exames bioquímicos para avaliação da função renal e hepática, lipidograma sérico, hemograma e

dosagem sérica de Ciclosporina. Para controle de infecção, realizaram-se, periodicamente, sorologia para *Toxoplasma gondii*, vírus de Epstein-Barr, Herpes vírus e Citomegalovírus. A biópsia endomiocárdica só foi indicada quando outros parâmetros sugeriam o diagnóstico de rejeição aguda. O tratamento da rejeição aguda consistiu em corticoterapia intravenosa em altas doses (Metilprednisolona 20 mg / kg de peso corporal / dia) durante três dias. Em apenas sete casos não houve melhora e associou-se a terapêutica com soro antilinfocitário por uma semana. Um paciente não apresentou resposta ao tratamento e necessitou o implante de uma assistência circulatória mecânica temporária e foi retransplantado.

V. RESULTADOS

V.1. Mortalidade

A mortalidade global da série foi de 29%, ou seja, sete pacientes no grupo de vinte e quatro. Cinco óbitos ocorreram precocemente, no período pós-operatório imediato (menos de 48 horas), e as causas foram: falência de múltiplos órgãos em três, uma complicação cirúrgica que resultou em isquemia de longa duração do território inferior do corpo e que resultou numa síndrome de esmagamento após sua correção em outro e, finalmente, outro por falência ventricular direita por hipertensão pulmonar. Dentre os cinco pacientes que faleceram no pós-operatório imediato, quatro estavam sob suporte circulatório mecânico no período pré-operatório. Dois outros óbitos ocorreram fora do período pós-operatório imediato: um, 30 dias após um retransplante devido a um quadro de pancreatite aguda e outro, 60 dias após o transplante em consequência a uma infecção por *Toxoplasma gondii* (TABELA X).

Tabela X
Óbitos após transplante cardíaco pediátrico

Paciente	Idade	Sexo	Indicação	Cirurgias prévias	Condição pré-transplante	Causa óbito
5 (C.M.G.)	6a	F	MCD		Ambulatorial	Três anos depois teve episódio de rejeição aguda, necessitou suporte circulatório mecânico e retransplante. Óbito tardio por pancreatite.
10 (P.D.C.)	13a	M	MCD		Em UTI com suporte inotrópico IV	Óbito tardio infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> .
11 (P.G.)	12a	M	CC - TGA c/ CIV e estenose pulmonar	Blalock - Taussig à esquerda Correção total c/ tubo VD - AP	Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
13 (D.M.)	13a	M	CC- Ventriculo único, atresia mitral, DVSVD	Cerclagem da artéria pulmonar	Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por hipertensão pulmonar
18 (F.L.)	9a	F	MCD		Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
20 (M.V.)	13a	F	MCD		Suporte circulatório mecânico	Óbito precoce por falência de múltiplos órgãos
22 (G.C.)	15a	M	CC- Ventriculo único c/ atresia pulmonar	Anastomose sistêmico-pulmonar tipo Potts	Em UTI com suporte inotrópico IV	Óbito precoce por problemas cirúrgicos que resultaram em "crush síndrome" do hemitórax inferior.

MCD - miocardiopatia. CC - cardiopatia congênita. TGA - transposição das grandes artérias. CIV - comunicação interventricular. VD - ventriculo direito. AP - artéria pulmonar. DVSVD - dupla via de saída do ventriculo direito.

V.2. Hospitalização

A duração média de hospitalização foi de 45 dias, tendo variado de 30 a 74 dias. O caso de internação mais prolongada foi o do recém-nascido portador da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo.

V.3. Seguimento

O tempo de seguimento neste grupo de pacientes variou de sete meses a sete anos e dois meses, com média de dois anos e cinco meses. A sobrevida global foi de 71% ao longo deste tempo.

V.4. Rejeição

Com o protocolo de seguimento descrito, o número de episódios de rejeição aguda variou de zero a seis, com média de 1,8 episódios/paciente. A análise destes episódios em relação ao tempo de seguimento revelou que 78% deles aconteceram durante os primeiros três meses após o transplante e que quase 50% aconteceram durante o período de internação do primeiro mês (FIGURA 38).

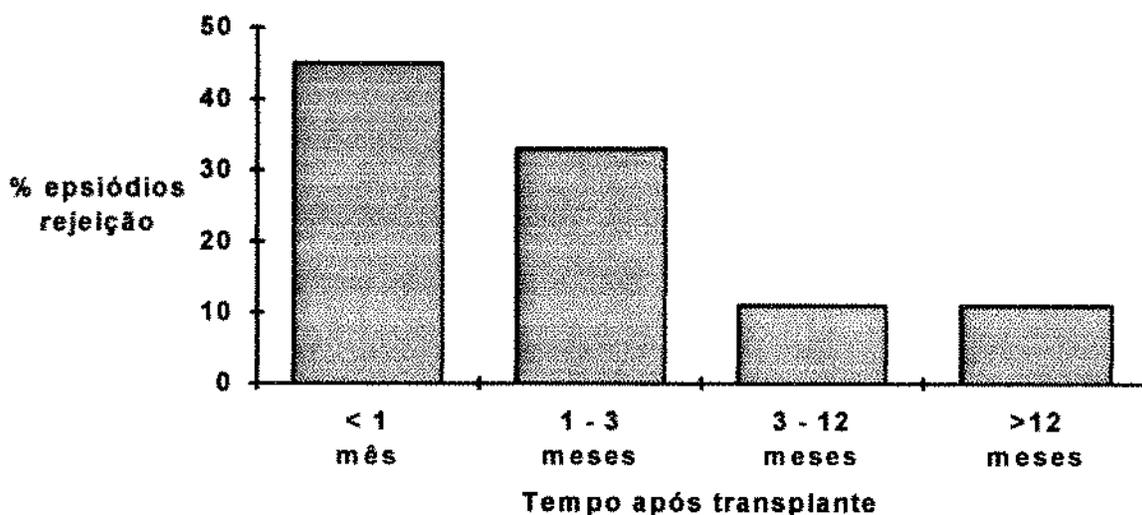


FIGURA 38: Porcentagem dos episódios de rejeição em relação ao tempo após o transplante, na população estudada.

Pouco mais de 70% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de rejeição antes do terceiro mês de seguimento e cerca de 18% dos pacientes não desenvolveram nenhum episódio de rejeição durante o período de seguimento. Após o terceiro mês, houve uma redução dos novos episódios de rejeição, com o aumento do tempo de seguimento (FIGURA 39).

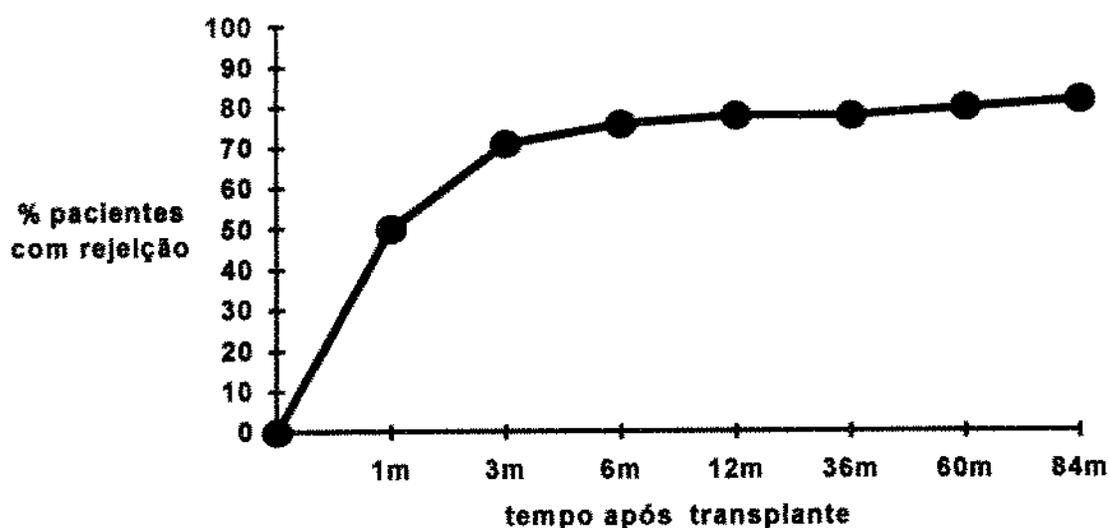


FIGURA 39: Porcentagem de pacientes com episódios de rejeição aguda em função do tempo após o transplante.

V.5. Infecção

A vigilância constante das complicações infecciosas revelou uma incidência de infecções graves de 8,3 %, referente a um caso de septicemia por *E. coli*, tratado com sucesso, sete anos pós-transplante e a um óbito por toxoplasmose dois anos após a cirurgia. Outras infecções de menor gravidade incluíram uma infecção urinária por *E. coli* com um mês de seguimento e uma pneumonia bacteriana com um mês pós-transplante. As sorologias virais revelaram a seroconversão de dois pacientes para o vírus de Epstein-Barr e três pacientes apresentaram seroconversão e cultura de urina positiva para citomegalovírus. Dois pacientes apresentaram sinais clínicos de infecção cutânea pelo vírus do Herpes.

Pudemos, então, diagnosticar um total de dez casos de infecção nos 17 pacientes seguidos, ou seja, um risco de 58,8%, incluindo os casos de seroconversão sem manifestação clínica.

V.6. Efeitos secundários das drogas imunossupressoras

Dos efeitos secundários das drogas imunossupressoras, as alterações da função renal relacionadas à Ciclosporina foram as mais frequentes. Dezesesseis dos 17 pacientes seguidos apresentaram algum grau de alteração dos parâmetros da função renal (94%), sendo que em 13 (76%) foram alterações consideradas moderadas (creatinina sérica entre 1,0 e 2,0 mg/dl) e em três casos consideradas graves (creatinina sérica maior que 2,0 mg/dl). Verificou-se também que estas alterações da função renal estavam diretamente relacionadas ao tempo de seguimento pós-transplante (FIGURA 40). Outro efeito secundário da Ciclosporina encontrado foi a hipertrofia gengival observada em quatro casos (23%), e mais pronunciada nos lactentes.

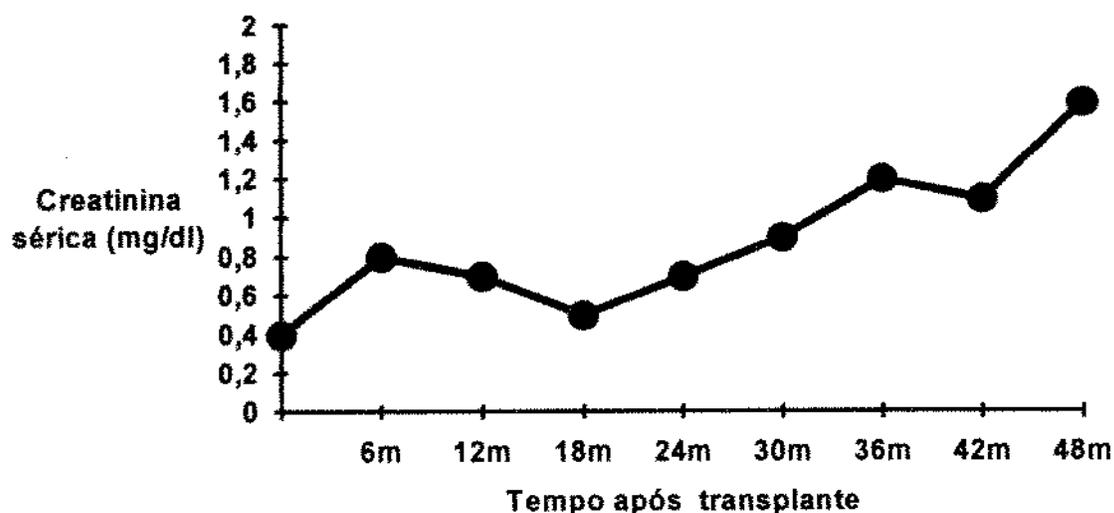


FIGURA 40: Evolução da creatinina sérica média deste grupo de pacientes em função do tempo após o transplante cardíaco.

Hipertensão arterial, muito comum entre pacientes adultos, foi encontrada em cinco dos 17 pacientes (29,4%), sendo que, em quatro, o quadro foi considerado leve e necessitou

apenas de uma medicação para seu controle. Em um caso foi considerada grave e necessitou de terapêutica com três drogas anti-hipertensivas.

Outro efeito secundário da imunossupressão é a neutropenia induzida pela Azatioprina que foi identificada em 35% dos nossos casos (seis pacientes), sendo que, por duas vezes, foi considerada grave e levou à suspensão temporária da medicação.

Aumentos de Gama-gluconiltransferase foram registrados em quatro casos e alterações do perfil lipídico com aumentos de triglicérides e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) foram observados em três casos.

Também relacionado ao uso prolongado de corticóides, encontramos um caso de acne severa e hirsutismo, presente em 100% dos casos, mas que mostrou regressão com a redução da dose de prednisona.

V.7. Desenvolvimento pômdero-estatural

Retardo de desenvolvimento pômdero-estatural, ligado ao uso prolongado de corticóides, também foi constatado em grande parte deste grupo. Das nove crianças transplantadas, com idade inferior a dez anos, apenas uma apresentou curva de crescimento normal. Dentre as outras oito (88%) que apresentaram “déficit”, este foi considerado moderado (entre um e dois desvios-padrão do normal) em seis, e importante (menor que três desvios-padrão do normal) em apenas dois.

V.8. Desenvolvimento psicomotor

O desenvolvimento psicomotor têm sido normal em todas as crianças e sua reintegração social, familiar e escolar não têm sido motivo de preocupação. Todas as crianças têm nível escolar compatível com sua idade e têm liberdade para prática esportiva.

Excetuando-se dois casos em que o contexto familiar era muito desfavorável, a aderência ao seguimento e ao tratamento não tem representado dificuldade.

V.9. Situações especiais

O ritmo cardíaco pós-transplante se manteve sinusal em 88% dos pacientes, sendo que um paciente apresentou ritmo juncional lento, porém, sem indicação para implante de marcapasso e outro apresentou bloqueio átrioventricular total 25 dias após o transplante e necessitou intervenção para implante de marcapasso cardíaco definitivo.

Algumas outras intercorrências durante o período de seguimento destes pacientes merecem comentário: três pacientes apresentaram crises convulsivas no período pós-operatório, porém, nenhum apresentou seqüela neurológica posterior. A criança transplantada por síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (C.A.F., nº 9) apresentou quadro clínico e ecocardiográfico de coarctação da aorta quatro meses após, sendo tratada com aortoplastia endoluminal percutânea, com excelente resultado e, finalmente, um paciente (B.H., nº 3), transplantado por miocardiopatia dilatada idiopática apresentou um aneurisma saciforme do arco aórtico, três anos depois, necessitando nova cirurgia para substituição do arco aórtico por uma prótese tubular de "dacron" (FIGURA 41). A revisão dos dados deste paciente revelou que, no momento do transplante, ele já apresentava uma aorta ascendente anormalmente dilatada e necessitou de procedimentos especiais para ajuste da congruência dos vasos do receptor e do doador.

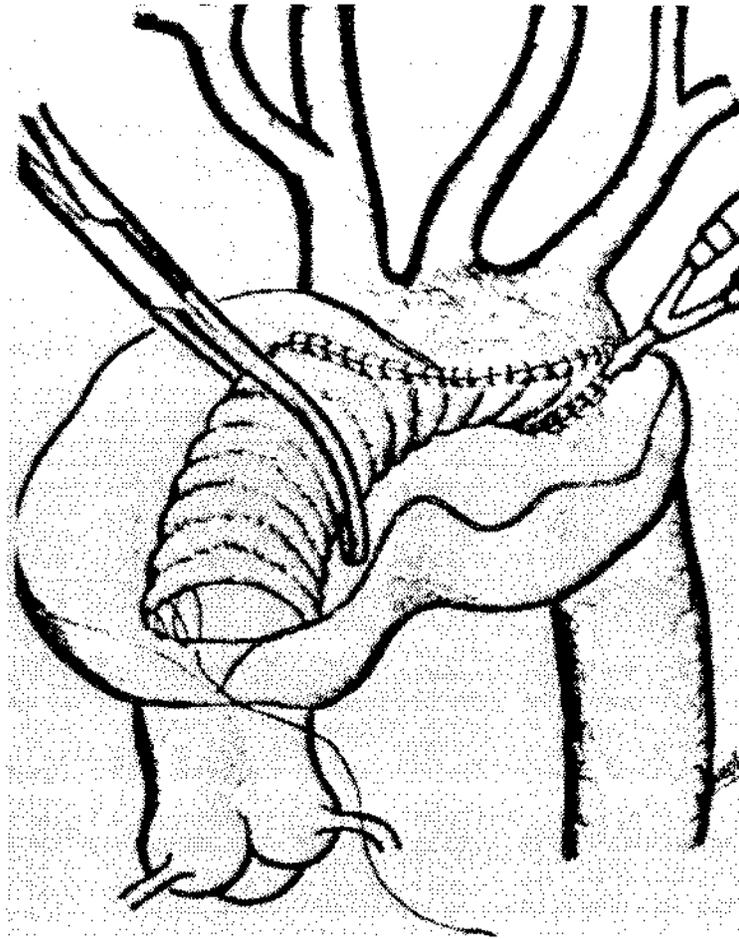


FIGURA 41: Aspecto cirúrgico da substituição do arco aórtico por prótese de “dacron”.

VI. DISCUSSÃO

O estudo efetuado na presente casuística permite analisar os problemas técnicos bem como as complicações pós-operatórias e a evolução clínica de pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco.

A atividade na área de transplante cardíaco pediátrico tem aumentado consideravelmente na última década. Este aumento tem ocorrido principalmente pelo aumento do número de centros atuando nesta especialidade (KAYE & KREITT,1991; HOSENPUD e col.,1994). Entretanto, o número de casos em cada centro tem permanecido relativamente pequeno (KAYE,1993). Alguns centros têm conseguido mostrar resultados de séries grandes (BACKER e col.,1992; BAILEY e col.,1993; TURRENTINE e col.,1994). Com o aumento do número de centros operando programas de transplante pediátrico, a tendência tem sido de cada serviço ter apenas um número pequeno de casos em consequência, principalmente, da limitação do número de órgãos doados na faixa etária pediátrica. Dentro deste enfoque, a nossa casuística, somando 24 pacientes, representa uma experiência considerável. A maior parte destes pacientes foram tratados nos últimos quatro anos, refletindo o resultado de um esforço unificado das equipes de cardiologia e cirurgia cardíaca pediátricas na elaboração e implementação de um protocolo conjunto para tratamento e seguimento destes pacientes (FIGURA 14). A equipe de cirurgia cardíaca, responsável pelo programa de transplante cardíaco pediátrico, apresentava uma grande experiência em transplante cardíaco de adultos quando iniciou este novo programa. Em consequência da complexidade do seguimento destes pacientes, um esforço multidisciplinar é fundamental para a obtenção de bons resultados. A experiência prévia com cirurgia de cardiopatias congênitas complexas, bem como com transplantes cardíacos, são também de importância para o sucesso do programa.

Quanto à idade, no momento do transplante, tem sido tendência em todo o mundo a mudança em direção às idades menores, incluindo um grupo cada vez maior de patologias com indicação de transplante dentro do primeiro ano de vida (KAYE & KREITT,1991; BAILEY e col.,1993; KAYE,1993). Na série apresentada, existem poucos casos na faixa

etária dos lactentes e a idade média dos casos é mais elevada (FIGURA 15). Isto se deve ao período em que o material foi coletado (1984 a 1991) e às características do serviço neste período. Apenas no início dos anos noventa, os serviços de cardiologia e cirurgia cardíaca pediátrica da Universidade de Lyon passaram a ter um enfoque mais dirigido ao tratamento das cardiopatias congênitas com cirurgias definitivas nos primeiros meses de vida. Desta forma, a experiência aqui relatada é reflexo da conduta mais conservadora adotada pelos serviços durante a década de 1980. Isto explica o fato desta série incluir apenas um caso da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo e incluir nove pacientes com cardiopatias congênitas submetidas a diversos procedimentos cirúrgicos prévios, a maioria dos quais paliativos.

As indicações para o transplante cardíaco foram bastante equilibradas nesta série, dividindo-se de maneira praticamente igual, entre as miocardiopatias (12 pacientes) e as cardiopatias congênitas (11 pacientes). Houve algumas indicações pouco freqüentes, como um paciente com tumor de ventrículo direito e um caso de displasia arritmogênica do ventrículo direito, que foi incluída no grupo das cardiopatias congênitas. Estas indicações estão de acordo com relatos da literatura (BENSON,1991; KAYE & KREITT,1991; BOUCEK e col.,1993; HOSENPUD e col.,1994; WALWORK & GRAHAM,1994). Em onze pacientes, ou seja, quase metade da população estudada, o transplante representava uma re-operação. Este fato não teve influência, uma vez que a mortalidade dos pacientes previamente operados foi semelhante àquela dos pacientes sem cirurgia prévia (27% e 30% respectivamente). Em apenas um caso (G.C., nº 22), a cirurgia prévia foi responsável por problemas pós-operatórios decorrentes de uma complicação técnica durante o fechamento de uma anastomose sistêmico-pulmonar tipo Potts (TABELA III).

As contra-indicações encontradas foram as mesmas observadas anteriormente na literatura (THOMPSON,1984; ADONIZIO e col.,1987; MAVROUDIS e col.,1988; CHARTRAND,1989; GERSONY,1991; CHAMPSAUR,1992). O uso de assistência circulatória mecânica apareceu como fator importante e determinante da mortalidade no grupo estudado. Dos seis pacientes submetidos a suporte circulatório mecânico no período pré-operatório, apenas um sobreviveu após o transplante (TABELA VI). Quatro pacientes

faleceram no pós-operatório imediato por falência de múltiplos órgãos. Um paciente faleceu tardiamente, após um período pós-operatório conturbado, conseqüente a uma pancreatite aguda, possivelmente, pelo uso da azatioprina (IMURAN) (DUNNING J. & WALLWORK J.,1994). Na nossa casuística, dos sete pacientes que faleceram, cinco haviam necessitado de suporte circulatório mecânico (71%) no período pré-operatório (TABELA X). Provavelmente dois fatores seriam responsáveis, a indicação tardia da instalação da assistência circulatória e a inexistência, na época, de meios de assistência circulatória especificamente adaptados para os pacientes pediátricos. Estudo realizado na Universidade de Lyon, envolvendo assistência circulatória como ponte para o transplante cardíaco em pacientes adultos, revelou que os parâmetros de função orgânica pré-assistência e sua evolução após o implante da assistência circulatória, podem ajudar a determinar o resultado final após o transplante cardíaco (CHAMPSAUR, 1992). Apesar do uso de um sistema de assistência circulatória eficiente, que normalizou os parâmetros hemodinâmicos, alguns pacientes mostraram índices de função dos outros órgãos e sistemas que não se normalizaram. Estes pacientes apresentaram um resultado significativamente pior que os pacientes em que as funções dos demais órgãos apresentaram recuperação (TABELAS I e II). Os casos deste presente estudo não foram incluídos nos dados acima mencionados, mas é provável que os resultados obtidos reflitam a decisão tardia da instalação da assistência circulatória, em pacientes que já apresentavam disfunção grave e irreversível de outros órgãos e sistemas. Outra razão para estes resultados desfavoráveis, com o uso da assistência circulatória, em crianças, poderia ser a utilização de sistemas não projetados para emprego nesta população de pacientes. Assim sendo, o sistema utilizado na presente série foi um Abiomed BVS 5000 (CHAMPSAUR e col.,1990), projetado para uso em pacientes adultos e, portanto, supra-dimensionado para uso em pediatria. É possível que com sistemas mais adequados e com indicação mais precoce possam ser obtidos resultados melhores no futuro.

A técnica cirúrgica utilizada para a retirada e preparação do coração do doador apresenta uma modificação em relação à técnica descrita originalmente por LOWER & SHUMWAY (1960). A preparação do átrio direito é feita com uma abertura ligando diretamente os orifícios da veia cava inferior e da veia cava superior, o mais posteriormente

possível. Isto tem por objetivo criar um septo interatrial mais delgado e que pode ser anastomosado com uma única sutura, diferentemente da técnica original que requer uma sutura separada para o septo em sua porção atrial esquerda e uma para sua porção atrial direita (COOPER & NOVITZKY,1990). Apesar de facilitar o aspecto técnico do transplante, esta modificação pode prejudicar a irrigação do nó sinusal podendo levar a alterações pós-operatórias do ritmo cardíaco. Neste grupo de pacientes encontramos dois que apresentaram alterações tardias do ritmo cardíaco, sendo que um deles necessitou do implante de marcapasso cardíaco definitivo. Nos casos de cardiopatias congênitas, algumas técnicas especiais para o implante do coração foram utilizadas e descritas, anteriormente, em detalhe. Não houve alteração nos índices de mortalidade ou morbidade relacionados com o uso destas modificações técnicas. A modificação utilizada para criar um túnel intra-atrial para o sangue de uma veia cava superior esquerda anômala, com tecido atrial do receptor (R.A.T., nº 4), nos parece ser original, uma vez que não nos foi possível encontrar relato desta modificação na literatura. No paciente portador de síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (C.A.F., nº 19), a utilização do tronco arterial braquiocéfálico do doador para canulação após a reconstrução do arco aórtico também não foi por nós encontrada na literatura. Novamente, vale enfatizar a importância do diagnóstico anatômico preciso e do planejamento pré-operatório, quando da utilização de modificações técnicas especiais, para permitir que quantidades corretas de tecido possam ser obtidas quando da retirada do órgão do doador (VOUHÉ,1991; YACOUB,1991; BAILEY e col.,1993; TURRENTINE e col.,1994).

Os cuidados pós-operatórios envolveram um período de cuidados em terapia intensiva pediátrica comum, sem o uso de medidas especiais de isolamento. Esta forma de tratamento foi decorrente de um longo período de experiência, na instituição, com transplantados adultos tratados da mesma forma. Isto reduz custos e facilita a incorporação dos pacientes do programa de transplante à rotina do serviço de terapia intensiva. Não houve um aumento no índice de infecções pelo uso deste procedimento nesta série (WGTC,1990; MILLER e col.,1994). Estes dados são confirmados pelos dados da literatura, demonstrando não haver vantagem no uso de medidas de isolamento nos pacientes transplantados (GAMBERG e col.,1987). O período total de internação foi em

média de 45 dias, na nossa casuística, o que é um pouco mais longo que o citado por outros autores (BACKER e col.,1992). Provavelmente estes dados reflitam a experiência inicial do serviço, fase de uma maior preocupação com as possíveis complicações inerentes ao procedimento e, portanto, liberando-os mais tardiamente. Com o aumento da experiência, provavelmente, o período médio de permanência hospitalar seja reduzido, conforme já foi observado com os pacientes adultos.

A mortalidade global desta série (29%) é comparável à relatada na literatura (STARNES e col.,1989; BACKER e col.,1992; VOUHÉ e col.,1993; BAILEY e col.,1993; TURRENTINE e col.,1994). A sobrevida de 71% em sete anos é, consideravelmente, melhor que àquela projetada para estas patologias congênitas complexas (CHANG e col.,1991; NORWOOD,1991; MAYER e col.,1992; HANLEY,1993; HANLEY e col.,1993; JONAS,1994) ou para as miocardiopatias em fase avançada (GREENWOOD e col.,1976; KUHN e col.,1982; GRIFFIN e col.,1988; TALIERCIO e col.,1989). A mortalidade foi máxima no período pós-operatório imediato, com cinco casos, sendo a causa mais freqüente a falência de múltiplos órgãos ou sistemas. Destes, três faleceram em consequência da progressão de lesões já existentes no período pré-operatório, quando necessitaram de assistência circulatória mecânica; um resultou de complicações cirúrgicas decorrentes de cirurgias paliativas prévias e um óbito decorrente da falência ventricular direita do órgão transplantado em consequência da hipertensão pulmonar pré-operatória. Os dois óbitos tardios foram decorrentes de complicações da imunossupressão em um caso e de infecção em outro. Estas causas são comparáveis às citadas na literatura (STARNES e col.,1989; GERSONY,1991; BACKER e col.,1992; CHAMPSAUR,1992; VOUHÉ e col.,1993; BAILEY e col.,1993; DUNNING & WALLWORK,1994; TURRENTINE e col.,1994).

O esquema de imunossupressão foi o esquema tríplice, com baixas doses de corticosteróides, associado à terapêutica de indução com soro antilinfocitário policlonal (SAL). Esta associação demonstrou bons resultados com índices de rejeição comparáveis aos da literatura (STARNES e col.,1989; BAILEY e col.,1993; CHINNOCK e col.,1993; DUNNING & WALLWORK,1994; TURRENTINE e col.,1994). A ciclosporina, em nosso

material, foi iniciada no período pós-operatório, com receio das complicações relacionadas à função renal no pós-operatório imediato. Levando-se em consideração o mecanismo de ação da ciclosporina e o fato de não ter havido complicações renais nesta série, acreditamos que a ciclosporina deveria ser iniciada no período pré-operatório, conforme sugerem outros autores (BACKER e col.,1992; CHINNOCK e col.,1993). Apesar de o esquema imunossupressor incluir o uso de corticosteróides, como tratamento de manutenção, havia uma grande preocupação para se reduzir as doses já durante o período de internação, buscando atingir o mais rapidamente possível atingir o nível de 0,2 mg / kg de peso corpóreo / dia. Este fato talvez seja a razão de termos poucas complicações relacionadas ao uso crônico de corticosteróides nesta série.

O número de episódios de rejeição encontrado em nosso material foi, em média, de 1,8 episódios por paciente durante um período médio de seguimento de 29 meses. Este dado está em concordância com a média de outros relatos da literatura (STARNES e col.,1989; BACKER e col.,1992; CHINNOCK e col.,1993; TURRENTINE e col.,1994). O período de maior incidência dos episódios de rejeição aguda foram os primeiros três meses com 78% dos episódios concentrados neste período (FIGURAS 38 e 39). Poucos pacientes, no entanto, não apresentaram nenhum episódio de rejeição aguda (18%). Estes dados também são semelhantes aos descritos por outros autores (STARNES e col.,1989; BACKER e col.,1992; CHINNOCK e col.,1993; TURRENTINE e col.,1994). O diagnóstico dos episódios de rejeição aguda foi baseado, em grande parte, em parâmetros clínicos e exames não-invasivos. A biópsia endomiocárdica foi utilizada somente quando havia dúvida nos métodos não-invasivos. Esta metodologia tem sido recomendada por outros autores (BILLINGHAM,1991; BAILEY e col.,1993). Possivelmente, o índice e a frequência dos episódios de rejeição seria diferente, se a biópsia endomiocárdica fosse utilizada de maneira rotineira para o seguimento destes pacientes. Em geral, o uso de métodos não-invasivos para o seguimento dos pacientes transplantados tende a superestimar o número de episódios de rejeição, levando ao tratamento de alterações menores decorrentes de exames não-invasivos que, provavelmente, não seriam confirmados com o uso da biópsia endomiocárdica. Isto se deve, provavelmente, à menor sensibilidade e especificidade destes métodos se comparados à biópsia endomiocárdica, levando-nos a

valorizar as pequenas alterações, preocupados em não tratar um episódio de rejeição que possa levar à deterioração funcional do órgão (BOUCEK,1991; TANTENGCO e col.,1993). Em nossa série, tivemos um caso de rejeição aguda rebelde ao tratamento convencional com corticosteróides em altas doses. Este caso evoluiu rapidamente para a deterioração da função cardíaca, necessitando de assistência circulatória mecânica e sendo, posteriormente, retransplantado. Não observamos mortalidade decorrente diretamente dos episódios de rejeição aguda. Este fato reforça a idéia de que, em nossa experiência, provavelmente, tratamos os episódios de rejeição aguda muito precocemente.

A incidência de infecção grave em nossa série foi de 8,3%, sendo que a mortalidade, por causa infecciosa, foi de 4,0% (um caso de infecção por *Toxoplasma gondii*). A vigilância constante com sorologia e culturas seriadas diagnosticou infecções de menor gravidade em 58,8% dos sobreviventes. Em concordância com a literatura, nossos dados revelam que as infecções são freqüentes nos pacientes transplantados, mas a sua gravidade tem diminuído com os novos métodos de prevenção e tratamento (WGTC,1990; MILLER e col.,1994).

Das complicações encontradas, na nossa casuística, as mais freqüentes foram a alteração da função renal em decorrência do uso de ciclosporina (94%) e o menor crescimento das crianças menores de dez anos (88%). As alterações da função renal são motivo de constante preocupação, conforme relatos da literatura (STARNES e col.,1989; BACKER e col.,1992; DUNNING & WALLWORK, 1994). Entretanto, casos graves de disfunção renal necessitando de diálise ou transplante renal têm sido excepcionais. O controle cuidadoso da ciclosporinemia parece ser o melhor método para evitar as lesões renais (DUNNING & WALLWORK, 1994). Quanto ao menor crescimento estatural em nossa casuística, o mesmo parece discreto a moderado. O uso de corticoterapia de longa duração deve ser reconsiderado, embasados nestes resultados, pelo menos nas crianças abaixo de dez anos de idade (BAUM e col.,1991; BAUM e col.,1993).

VII. CONCLUSÕES

O estudo de 24 pacientes submetidos a transplante cardíaco, com o objetivo de analisar os problemas técnicos, as complicações pós-operatórias e a evolução clínica, permite as seguintes conclusões:

1. As cardiopatias congênitas complexas podem ser tratadas com o transplante cardíaco, em alguma fase da sua evolução, sem aumento da mortalidade ou morbidade.

2. As complicações encontradas após o transplante cardíaco pediátrico são, na sua maioria, passíveis de controle médico, não sendo fator limitante para a sobrevida dos pacientes.

3. O transplante cardíaco, na idade pediátrica, é uma alternativa viável de tratamento para um grupo crescente de patologias cardíacas em que a expectativa de vida, com formas convencionais de tratamento, é muito restrita.

4. A sobrevida, a médio prazo, tem melhorado e pode ser considerada, atualmente, muito boa.

5. A reintegração familiar e social das crianças transplantadas é possível, na grande maioria dos casos, justificando a adoção desta forma de tratamento.

VIII. SUMMARY

Pediatric cardiac surgery has shown great progress in the past 50 years. A great number of cardiac diseases, congenital or acquired, may be treated surgically, many of them, during the first months of life. Others, may need some form of paliative treatment before undergoing corrective surgery. However, there exists a small group of lesions where conventional treatments do not have good results. The treatment of this group of patients is the main task of those who work with pediatric cardiac transplantation. The purpose of the present study is to evaluate the technical difficulties, the post-operative complications and the results of heart transplantation in the pediatric age group. For such, we have studied a group of 24 patients, operated upon between 1985 and 1991, and followed for a period varying from seven months to seven years and two months. The patients' age varied from two days to 21 years, with a mean age of 10.5 years. The initial pathology was a cardiomyopathy in 12, a congenital heart defect in 11 and a recurrent cardiac tumor in one. Two patients were submitted, later, to retransplantation due to donor organ failure. The waiting time varied from two to 156 days, with a mean of 37.3 days. Six transplants were done electively, 14 patients were in the intensive care unit on intravenous inotropic support and six patients were on ventricular assist devices at the time of transplantation. Several technical modifications were used while dealing with anatomical problems in patients with complex forms of congenital heart defects. These included correction of anomalous systemic venous drainage, correction of distortions caused by previous paliative procedures and the correction of anomalies in the position and relation of the great vessels. Post-operative care involved a protocol of imunossupression including cyclosporine, azathioprine, prednisone and antilymphocyte serum, as induction therapy. Global mortality was 29% (seven patients). Five of these died in the immediate post-operative period. Three of the five post-operative deaths were due to multi-organ failure and all of these patients had needed ventricular assist devices pre-operatively. There were two late deaths, one due to acute pancreatitis and the other from infection. The diagnosis of acute rejection was based on clinical parameters and non-invasive exams. Endomyocardial biopsy was used only exceptcionally. The mean number of rejection episodes was 1.8 per patient. Seventy eight percent of these occured during the first three post-operative months. The total incidence of

infectious complications was 58.8%, but only two patients were considered to have serious infections (8.3%). The complications, related to immunosuppression, most commonly seen were renal dysfunction (94%), growth deficit (88% of the children less than 10 years of age), and hypertension (23%). The global survival rate was of 71% after a mean follow up period of 29 months. We conclude that cardiac transplantation is an attractive therapeutic alternative, whose results compare favorably with those of other conventional forms of treatment, for children affected by end stage cardiac disease. The functional recovery and social rehabilitation of these children encourage us to continue with this form of treatment.

BIBLIOGRAFIA

ABBOTT, C.P.; DEWITT, C.W. & CREECH, O. Jr. - The transplanted rat heart; histologic and electrocardiographic changes. **TRANSPLANTATION** 3: 432 - 436, 1965

ABELMAN, W.H. - Classification and natural history of primary miocardial disease. **PROG. CARDIOVASC. DIS.** 27: 73 - 93, 1984

ABELMAN, W.H. - Incidence of dilated cardiomyopathy. **POSTGRAD. MED. J.** 61: 1123 - 1124, 1985

ADDONIZIO, L.J.; GERSONY, W. & ROBBINS, R. - Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. **CIRCULATION** 76: V52 - V55, 1987

ADDONIZIO, L.J. & ROSE, E.A. - Cardiac transplantation in children and adolescents. **J. PEDIATRICS** 111: 1034 - 1038, 1987

BACKER, C.L.; ZALES, V.R.; IDRIS, F.S. & MAVROUDIS, C. - Heart transplantation in neonates and children. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 11: 311 - 318, 1992

BAILEY, L. L. - Heart transplantation techniques in complex congenital heart disease. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 12: S168 - S175, 1993

BAILEY, L.L.; CONCEPTION, W.; SHATTUCK, H. & HUANG, L. - Methods of heart transplantation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 92: 1 - 5, 1986

BAILEY, L.L.; GUNDRY, S.R.; RAZZOUK, A.J.; WANG N & SCIOLARO, C.M. - Bless the babies: one hundred and fifteen late survivors of heart transplantation during the first year of life. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 105: 805 -815, 1993

BALFOUR, H.H.; CHACE, B.A. & STAPLETON, J.T. - A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. **N. ENGL. J. MED.** 320: 1381 - 1387, 1989

BARNARD, C.N. - A human cardiac transplant; an interim report of a successful operation performed at Groote Shure Hospital, Cape Town. **S. AFR.MED. J.** 41:1271-1274, 1967

BAUM, M.F.; CHINNOCK, R.; ASHWAL, S.; PEVERINI, R.; TRIMM, F. & BAILEY, L.L. - Growth and neurodevelopmental outcome of infants undergoing heart transplantation. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 12: S211 -S217, 1993

BAUM, M.F.; CUTLER, D.C. & TRIMM, R.F. - Physiologic and psychological growth and development in pediatric heart transplant recipients. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S848 - S855, 1991

BAUMGARTNER, W.A. - Infection in cardiac transplantation. **HEART TRANSPLANT**, 3: 75 - 80, 1983

BENJAMIN, I.J.; SCHUSTER, E.H. & BULKLEY, B.H. - Cardiac hypertrophy in idiopathic dilated cardiomyopathy. **CIRCULATION** 64: 442 - 447, 1981

BENSON, L. - Cardiac replacement in infants and children / The failing heart - myopathies **J. HEART LUNG TRANSPLANT**, 10: 793 - 796, 1991

BIEBER, C.P.; GRIEP, R.B.; OYER, P. & SHUMMWAY, N.E. - Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. **TRANSPLANTATION** 22: 478 - 488, 1976

BILLINGHAM, M.E. - Some recent advances in cardiac pathology. **HUM. PATHOL.** 10: 367 - 386, 1979

BILLINGHAM, M.E.; CARRY, N.R. & HAMOND, M.E. -A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart and Lung Transplantation. **J. HEART TRANPLANT**, 9: 587 - 593, 1990

BILLINGHAM, M.E. - Endomyocardial biopsy in pediatric heart recipients: the gold standard. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**, 10: S841 - S842, 1991

BLALOCK, A. & TAUSSIG, H.B. - The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. **J. A. M. A.** 128: 189, 1945

BOREL, J.F. - Imunosupresive effects of Cyclosporin A (CYA). **TRANSP. PROC.** 12: 233 - 235, 1980

BOUCEK, M.M. - Echocardiographic evaluation in pediatric heart transplantation: a platinum standard. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**, 10: S842 - S844, 1991

BOUCEK, M.M.; MATHIS, R.N.; GUNDRY, S.R. & BAILEY, L.L. - Indications and contraindications for heart transplantation in infancy. **J. HEART LUNG TRANSPLANT** 12: S154 - S158, 1993

BRUNBERG, J.; REILLEY, E. & DOTY, D. - Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery using deep hypothermia and circulatory arrest. **CIRCULATION** 49: 60 - 68, 1974

CARREL, A. - The surgery of blood vessels. **BULL. JOHN HOPKINS HOSP.** 18: 18 - 22, 1907

CARREL, A. & GUTHRIE, C.C. - The transplantation of veins and organs. **AM. MED** 10: 1101 - 1102, 1905

CAVAROCCHI, N.; CARP, N. & MITRA, A. - Successful heart transplantation in recipients with recent preoperative pulmonary emboli. **J. HEART. TRANSPLANT.** 8: 494 - 498, 1989

CAVES, P.K.; STINSON, E.B.; BILLINGHAM, M.E. & GRAHAM, A.F. - Percutaneous endomyocardial biopsy in human heart recipients. **ANN.THORAC. SURG.** 16: 325, 1973

CHAMPSAUR, G.; NINET, J.; VIGNERON, M.; NEIDECKER, J. & BOISSONAT, P. Use of the Abiomed BVS System 5000 as a bridge to cardiac transplantation. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 100: 122 - 128, 1990

CHAMPSAUR, G. - Outcome of patients submitted to circulatory support as a bridge to cardiac transplantation at the University of Lyon. **PERSONAL COMMUNICATION, Coloque de Transplantation Cardiaque, Lyon, 1992**

CHANG, A.C.; FARRELL, P.E. & MURDISON, K.A. - Hypoplastic left heart syndrome: hemodynamic and angiographic assessment after initial reconstructive surgery and relevance to modified Fontan procedure. **J. AM. COLL. CARDIOL.** 17: 1143 - 1149, 1991

CHARTRAND, C. - Pediatric cardiac transplantation despite atrial, venous return and arterial anomalies. In: **CURRENT CONTROVERSIAL TECHNIQUES IN CONGENITAL HEART SURGERY**, Mosby-Year Book, 1989

CHINNOCK, R.E.; BAUM, M.F.; LARSEN, R. & BAILEY, L. - Rejection management and long-term surveillance of the pediatric heart transplant recipient: the Loma Linda experience. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 12: S255 - S264, 1993

COOLEY, D.A.; BLOODWELL, R.D. & HALLMAN, G.L. - Cardiac transplantation for advanced aquired heart disease. **J. CARDIOV. SURG.** 19: 403 - 413, 1968

COOLEY, D.A.; BLOODWELL, R.D.; HALLMAN, G.L.; NORA, J.J. & HARISON, G.M. - Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. **ANN. THORAC. SURG.** 8: 30 - 46, 1969

COOLEY, D.A.; FRAZIER, O.H.; VAN BUREN, C.T.; BRICKER, J.T. & RADOVANCEVIC, B. - Cardiac transplantation in a 8 month old female infant with subendocardial fibroelastosis. **J.A.M.A.** 256: 1326 - 1329, 1986

COOPER, D.K.C. & NOVITZKY, D. - Surgical technique of orthotopic heart transplantation. In: COOPER & NOVITZKY Ed.: **THE TRANSPLANTATION AND REPLACEMENT OF THORACIC ORGANS**, Kluwer Academic Publishers, 1990

DALLMAN, M.J. & MASON, D.W. - Induction of Ia antigens on murine epidermal cells during the rejection of skin allografts. **TRANSPLANTATION** 36: 221 - 223, 1984

DALLMAN, M.J. & MORRIS, P.J. - The rejection reaction. In: WALLWORK EDITOR: **HEART AND HEART- LUNG TRANSPLANTATION**, W.B. Saunders Co., 1989

DEMIKHOV, V.P. - Experimental transplantation of vital organs. **AUTHORIZED TRANSLATION FROM RUSSIAN** by HAIG, B., CONSULTANTS BUREAU, NEW YORK , 1962

DOTY, D.B.; RENLUND, D.G. & CAPUTO, G.R. - Cardiac transplantation in situs inversus. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 99: 493 - 499, 1990

DOWNIE, H.G. - Homotransplantation of the dog heart. **AM. MED. ASSOC. ARCH. SURG.** 66: 624 - 636, 1953

DUMMER, S.J. - Infectious complications of transplantation. In: THOMPSON & BREST Ed.: **CARDIAC TRANSPLANTATION**, Davis, 1990

DUNNING, J. & WALLWORK, J. - Progress in Immunossupression. In: KARP Ed.: **ADVANCES IN CARDIAC SURGERY - VOLUME 5**, Mosby -Year Book Inc., 1994

EMERY, J.R. - Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 12 (SUP 2): 161 - 163, 1993

FELDT, R.H.; STRICKLER, G.B. & WEIDMAN, W.H. - Growth of children with congenital heart defects. **AM. J. DIS. CHILD.** 117: 573 - 579, 1969

FERRY, P.C. - Neurologic sequelae of open-heart surgery in children: an irritaiting question. **AM. J. DIS. CHILD.** 144: 369 - 373, 1990

FRANCIOSA, J.S.; WILEN, M. & ZIESCHE, S. - Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. **AM. J. CARDIOLOGY.** 51: 831 - 836, 1983

FRICKER, R.J.; GRIFFITH, B.P. & HARDESTY, R.L. - Experience with heart transplantation in children. **PEDIATRICS** 79: 138 - 141, 1987

FRICKER, F.J. & LAWRENCE, K.S. - Adolescent issues in heart transplantation. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S853 - S855, 1991

FYLER, D. & NADAS, A. A New England regional infant cardiac program. **PEDIATRICS** 65: 376 - 384, 1980

GAMBERG, P.; MILLER, J.L. & LOUGH, M.E. - Impact of protection isolation on the incidence of infection after heart transplantation. **J. HEART TRANSPLANT.** 6: 147 -149, 1987

GERSONY, W.M - Defining the anatomic and physiologic limits for heart transplantation in children. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S796 - 798, 1991

GIBBON, J.H. Jr. - Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: **RECENT ADVANCES IN CARDIOVASCULAR PHYSIOLOGY AND SURGERY**, University of Minnesota, 1953

GIBSON, T. & MEDAWAR, P.B. - The fate of skin grafts in man. **J. ANAT.** 77: 299 - 310, 1943

GLAUSER, T.A.; RORKE, L.B.; WEINBERG, P.M. & CLANCY, R.R. - Acquired neuropathological lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. **PEDIATRICS** 85: 991 - 1000, 1990

GLENN, W.W.L. - Circulatory bypass of the right side of the heart: II. Shunt between the superior vena cava and the distal right pulmonary artery: Report of a clinical application. **N. ENG. J. MED.** 259: 117 - 120, 1958

GOULMY, E. - Class I restricted human cytotoxic T lymphocytes directed against minor transplantation antigens and their possible role in organ transplantation. **PROG. ALLERGY** 36: 44 - 72, 1985

GREENWOOD, R.D.; NADAS, A.S. & FYLER, D.C. - The clinical course of primary myocardial disease in infants and children. **AM. HEART J.** 92: 549 -560, 1976

GRIEP, R.B.; STINSON, E.B.; DONG, E. Jr & SHUMMWAY, N.E. - Determinants of operative risk in human heart transplantation. **AM. J. SURG.** 122: 192 - 197, 1971

GRIFFIN, M.L.; HERNANDEZ, A. & MARTIN, T.C. - Dilated cardiomyopathy in infants and children. **J. AM. COLL. CARDIOL.** 11: 139 - 144, 1988

HANLEY, F.L. - Recommendations from a multicentered study regarding morphology specific management of neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 105: 406 - 427, 1993

HANLEY, F.L.; HEINEMANN, M. K.; JONAS, R.A. & CASTANEDA, A.R. - Neonatal repair of truncus arteriosus. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 105, 1047 - 1056, 1993

HARDY, J.D.; CHAVEZ, C.M. & KURRUS, F.D. - Heart transplantation in Man; developmental studies and report of a case. **J.A.M.A.** 188: 1132 - 1140, 1964

HORN, J.E. & BARTLETT, J.G. - Infectious complications following heart transplantation. In: BAUMGARTNER & REITZ Ed.: **HEART AND HERT-LUNG TRANSPLANTATION.**, W.B. Saunders, 1990

- HOSENPUD, J.D.; NOVICK, R.J.; BREEN, T.J. & DAILY, P.O. - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official report - 1994. **J. HEART LUNG TRANSPLANT** 13: 561 - 570, 1994
- HSU, D.; ADDONIZIO, L.; HODORF, A. & ROSE, E. - Morbidity of acute pulmonary embolus in pediatric patients evaluated for cardiac transplantation. **CIRCULATION** 80: II282, 1989 (abstr.)
- HSU, D.T. & SPONITZ, H.M. - Echocardiographic diagnosis of cardiac allograft rejection. **PROG. CARDIOVASC. DIS.** 33: 149 - 160, 1990
- JONAS, R. - Interrupted aortic arch. In: MAVROUDIS & BACKER Ed.: **PEDIATRIC CARDIAC SURGERY**. Mosby - Year Book, 1994
- KAHAN, B.D. - Immune Markers. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**. 10: S834 - S835, 1991
- KANTROVITZ, A.; HALLER, J.D.; JOOS, H.; CERRUTI, M.M. & CARSTENSEN, H.E. Transplantation of the heart in an infant and an adult. **AM.J.CARDIOL.** 22: 782-790, 1968
- KAYE, M.P. - Pediatric thoracic transplantation: The world experience. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**. 12: S340 - S350, 1993
- KAYE, M.P. & KREITT, J.M. - Pediatric heart transplantations: The world experience. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**. 10: 856 - 859, 1991
- KLEIN, J. - Allograft reaction against H-2 region antigens. **TRANSPLANT. PROC.** 9: 847 - 852, 1977
- KUHN, H.; BECKER, R. & FISCHER, J. - Studies on the etiology, the clinical course and prognosis of patients with dilated cardiomyopathy. **Z. KARDIOL.** 71: 497 - 508, 1982
- LAUFER, G.; LACZKOVICS, A. & WOLLENK, G. - Infectious complications in heart transplant recipients with combined low dose cyclosporine, azathioprine and prednisolone (triple drug) immunosuppression. **TRANSPLANT. PROC.** 21: 2508 - 2511, 1989
- LEVY, R.J.; ROSENTHAL, A.; MIETTENEN, O.S. & NADAS, A.S. - Determinants of growth in patients with ventricular septal defects. **CIRCULATION** 57: 793 - 797, 1978
- LOKER, J.; DARRAGH, R.; ENSING, G. & CALDWELL, R. - Echocardiographic analysis of rejection in the infant heart transplant recipient. **J. HEART LUNG TRANSPLANT**. 13: 1014 - 1018, 1994
- LOVE, K.R. - Nonbacterial infections in thoracic transplantation. **CARDIAC SURGERY: STATE OF THE ART REVIEWS** 2: 647 - 657, 1988

- LOWER, R.R. & SHUMMWAY, N.E. - Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. **SURG. FORUM** 11: 18 - 19, 1960
- LOWER, R.R.; STOFFER, R.C.; HURLEY, E.J. & SHUMMWAY, N.E. - Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours. **AM. J. SURG.** 104: 302 - 306, 1962
- LOWER, R.P.; SZENPETRY, S.; THOMAS, F.T. & KEMP, V.E. - Clinical observations on cardiac transplantation. **TRANSP. PROC.** 8: 9 - 13, 1976
- MANN, F.C.; PRIESTLEY, J.T.; MARKOWITZ, J. & YATER, W.M. - Transplantation of the intact mammalian heart. **ARCH. SURG.** 26: 219 - 224, 1933
- MAVROUDIS, C. - Surgical techniques in pediatric heart transplantation - Implantation techniques for hypoplastic left heart syndrome. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S809 - S814, 1991
- MAVROUDIS, C.; HARRISON, H. & KLEIN, J. - Infant orthotopic cardiac transplantation. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 96: 912 - 924, 1988
- MAYER, J.E.; BRIDGES, N.D.; LOCK, J.E. & CASANEDA, A.R. - Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 103: 444 - 452, 1992
- MAYER, J.E.; PERRY, S. & O'BRIEN, P. - Orthotopic heart transplantation for complex congenital heart disease. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 99: 484 - 492, 1990
- MELIONES, J.N.; SNIDER, A.R. & BOVE, E.L. - Longitudinal results after first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. **CIRCULATION** 82 (SUP IV): 151 - 156, 1990
- MILLER, L.W. - Long term complications of cardiac transplantation. **PROG. CARDIOVASC. DIS.** 33: 229 - 282, 1991
- MILLER, L.W.; McBRIDE, L.R. & PENNINGTON, D.G. - Safe withdrawal of steroids without the use of induction therapy in cardiac transplantation. **J. HEART TRANSPLANT.** 9: 81, 1990 (abstr)
- MILLER, L.W., NAFTEL, D.C., BOURGE, R.C., KIRKLIN, J.K., BOROZENA, S.C., JARCHO, J., & CARDIAC TRANSPLANT RESEARCH DATABASE GROUP (CTR DG) - Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 13: 381 - 393, 1994
- MUSTARD, W.T. - Successful two-stage correction for transposition of the great vessels. **SURGERY** 55: 469 - 472, 1964

NOONAN, J.A. & NADAS, A.S. - The hypoplastic left heart syndrome. **PEDIATR. CLIN. NORTH AM.** 5: 1029 - 1056, 1958

NORWOOD, W.I.; LANG, P. & CASTANEDA, A.R. - Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. **J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.** 82: 511 - 519, 1981

NORWOOD, W.I.; LANGP & HANSEN, D. Physiologic repair of aortic atresia - hypoplastic left heart syndrome. **N. ENG. J. MED.** 308: 23 - 26, 1983

NORWOOD, W.I. Jr. - Hypoplastic left heart syndrome. **ANN. THORAC. SURG.** 52: 688 - 695, 1991

OYER, P.E.; STINSON, E.B.; JAMIESON, S.W. & SHUMMWAY, N.E. - Cyclosporine A in cardiac allografting: a preliminary experience. **TRANSP. PROC.** 15: 1247 - 1252, 1983

PASS, R.F.; WHITLEY, R.J. & DIETHELM, A.G. - Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants: potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft. **J. INFECT. DIS.** 142: 9 - 17, 1980 (abstr)

PAULSEN, W.; MAGRID, N. & SAGAR, K. - Left ventricular function of heart allografts during acute rejection: an echocardiographic assessment. **HEART TRANSPLANT.** 4: 525 - 529, 1985

PIGOTT, J.D.; MURPHY, J.D. & BARBER, G. - Palliative reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome. **ANN. THORAC. SURG.** 45: 122 - 128, 1988

POTTS, W.J.; SMITH, S. & GIBSON, S. - Anastomosis of aorta to pulmonary artery: certain types of congenital heart disease. **J. A. M. A.** 132: 627 - 631, 1946

REID, K.R.; MENKIS, A.H. & NOVICK, R.J. - Reduced incidence of severe infection after heart transplantation with low intensity immunosuppression. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: 894 - 900, 1991

RENLUND, D.G.; O'CONNELL, J.B. & GILBERT, E.M. - Feasability of discontinuation of corticosteroid maintenance therapy in heart transplantation. **J. HEART TRANSPLANT.** 6: 71 - 78, 1987

REMINGTON, J.S.; GAINS, J.D. & GRIEP, R.B. - Further experience with infection after cardiac transplantation. **TRANSPLANT. PROC.** 4: 699 -705, 1972

ROGERS, B.T.; MSALL, M.E. & BUCK, G.M. - Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome. **PEDIATR. RES.** 33: 25A, 1993 (abstr.)

ROSE, A.G. & UYS, C.J. - Pathology of acute rejection. In: COOPER & NOVITZKY Ed.: **THE TRANSPLANTATION AND REPLACEMENT OF THORACIC ORGANS** Kluwer Academic Publishers, 1990

SENNING, A. - Surgical correction of transposition of the great vessels. **SURGERY** 45: 966 - 980, 1959

SHUMWAY, N.E.; DONG, E. Jr. & STINSON, E.B. - Surgical aspects of cardiac transplantation in man. **BULL. N.Y. ACAD. MED.** 45: 387 - 393, 1969

SINGH, N.; DUMMER, J.S. & KUSNE, S. - Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. **J. INECT. DIS.** 158: 124 - 131, 1988

SNELL, G.D. - Genetics of transplantation. **J. NAT. CANCER INSTITUTE** 14: 691 - 704, 1953

SNYDMAN, D.R.; WENER, B.G. & HEINZE-LACEY, B. - Use of cytomegalovirus immune globuline to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. **N. ENGL. J. MED.** 317: 1045 - 1054, 1987

STARNES, V.A.; BERNSTEIN, D.; OYER, P.E. & SHUMWAY, N.E. Heart transplantation in children. **J. HEART. TRANSP.** 8: 20 - 26, 1989

STARTZL, T.E.; PORTER, K.A. & IWASAKI, Y. - Antilymphocyte serum in renal transplantation. In: WOLSTENHOLME & O'CONNOR Ed.: **ANTILYMPHOCYTE SERUM.** Little Brown, 1967

STINSON, E.B.; BIEBER, C.P. & GRIEP, R.B. - Infectious complications after cardiac transplantation in man. **ANN. INTERN. MED.** 74: 22 - 36, 1971

TALIERCIO, C.P.; DRISCOLL, D.J. & SEWARD, J.B. - Outcome of 33 patients with dilated cardiomyopathy: importance of clinical status at one year. **CIRCULATION** 80(SUP 2): 11 - 28, 1989

TANTENGCO, V.M.; DODD, D.; FRIST, W.F.; BOUCEK, M.M. & BOUCEK, R.J. Echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in children: Correlation with endomyocardial biopsy. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 12: S203 - S210, 1993

THOMPSON, M. - Selection of candidates for cardiac transplantation. **J. HEART TRANSPLANT.** 3: 65 - 69, 1984

TRENTO, A.; GRIFFITH, B. & FRICKER, F. - Lessons learned in the selection of pediatric candidates for heart transplantation. **ANN. THORAC. SURG.** 48: 617 - 623, 1989

TURRENTINE, M.W.; KESLER, K.A.; CALDWELL, R. & BROWN, J.W. - Cardiac transplantation in infants and children. **ANN. THORAC. SURG.** 57: 546 - 554, 1994

- VOUHÉ, P.R. - Technical aspects of heart transplantation in complex congenital heart defects. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S815, 1991
- VOUHÉ, P.R.; TAMISIER, D.; LE BIDOIS, J.; SIDI, D.; KACHANER, J. & LECA, F. Pediatric cardiac transplantation for congenital heart defects: surgical considerations and results. **ANN. THORAC. SURG** 56: 1239 - 1247, 1993
- WALWORK, J. & GRAHAM, T.R. - Pediatric heart and heart-lung transplantation. In: STARK & DE LEVAL Ed.: **SURGERY FOR CONGENITAL HEART DEFECTS**, WB Saunders Co., 1994
- WATSON, D.G. & ROWE, R.D. - Aortic valve atresia, report of 43 cases. **J. A. M. A.** 179: 14 -18, 1962
- WEINTRAUB, R.G. & MENAHEM, S. - Early surgical closure of ventricular septal defects: influence on long-term growth. **J. AM. COLL. CARDIOL.** 18: 552 - 558, 1991
- WHO: ISFC TASK FORCE. - Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. **BR. HEART J.** 44: 672 - 673, 1980
- WIGLE, E.D. - Hypertrophic cardiomyopathy: a 1987 viewpoint. **CIRCULATION** 75: 311 - 322, 1987
- WIGLE, E.D.; SASSON, Z. & HENDERSON, M.A. - Hypertrophic cardiomyopathy: importance of the site and extent of hypertrophy: a review. **PROG. CARDIOVASC. DIS.** 28: 1 - 83, 1985
- WOODRUFF, M.F. & ANDERSON, N.A. - Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and antilymphocyte serum on the survival of skin homografts in rats. **NATURE** 200: 702 , 1963
- WORKING GROUP OF TRANSPLANT CARDIOLOGISTS (WGTC) - Efficacy of induction and non-induction immunosuppression in cardiac transplantation. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 9: 61, 1990 (abstract)
- YACOUB, M. - Pediatric heart transplantation techniques after palliative operations. **J. HEART LUNG TRANSPLANT.** 10: S820 - S 822, 1991
- YOUNG, L.S. - Nosocomial infections in the immunocompromised adult. **AM. J. MED.** 70: 398 - 404, 1981
- ZERBINI, E.J. & DECOURT, L. - Transplante do coração humano: considerações sobre três casos. **REV. HOSP. CLIN. USP** 25: 207 - 226, 1970