

TRANSPLANTE CARDÍACO EM CRIANÇAS: VISÃO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

HEART TRANSPLANT IN CHILDREN: CURRENT VIEW AND FUTURE PERSPECTIVES

RESUMO

O transplante cardíaco em crianças tem sido opção nas cardiopatias congênitas complexas e nas cardiomiopatias refratárias a terapêutica convencional. A investigação diagnóstica da etiologia das cardiopatias tem avançado na última década como, por exemplo, a sequência de exons. A assistência circulatória tem sido utilizada como ponte para transplante e no tratamento de rejeições agudas e crônicas. Do ponto de vista imunológico, a prova cruzada virtual no momento do transplante principalmente para os pacientes sensibilizados tem sido útil e fundamental. Novas drogas imunossupressoras como tacrolimo, sirolimo e rituximabe apresentam-se como promissoras na prevenção e tratamento da rejeição. O transplante com sistema ABO incompatível é uma possibilidade para recém-nascidos pela escassez de doadores.

Descritores: Transplante cardíaco; Criança; Cardiopatias Congênitas.

ABSTRACT

Heart transplant in children has been an option in complex congenital heart disease and cardiomyopathies that do not respond to conventional treatment. The diagnostic investigation of the etiology of heart disease has advanced in the last decade, an example of this being exon sequencing. Circulatory support has been used as a bridge to transplantation, and in the treatment of acute and chronic rejections. From an immunological point of view, the virtual crossmatch test at the time of transplant, particularly for sensitized patients, has been useful and essential. New immunosuppressant drugs such as tacrolimus, sirolimus and rituximab have shown promise in the prevention and treatment of rejection. ABO-incompatible transplantation is a possibility for newborn infants, due to the lack of donors.

Descriptors: Heart Transplantation; Child; Heart Defects, Congenital.

O transplante cardíaco tem sido a terapêutica de escolha em crianças portadoras de cardiopatias congênitas complexas e cardiomiopatias refratárias ao uso de medicação anticongestiva¹⁻⁵. Atualmente, é importante salientar também o grupo de pacientes que apresentam disfunção ventricular após a correção operatória e, mesmo aqueles, que realizaram transplante cardíaco e evoluem com falência primária do enxerto, disfunção ventricular após tratamento de rejeição e os que apresentam doença vascular do enxerto e necessitam de novo transplante. Outro aspecto peculiar da faixa etária pediátrica, é que a etiologia varia de acordo com a idade da criança. Em crianças menores de um ano de idade, as cardiopatias congênitas são as mais frequentes, em crianças entre um ano e 10 anos de idade, as cardiomiopatias tornam-se as principais indicações.

As principais cardiopatias com indicação para o transplante¹ são:

I - Cardiomiopatias:

- dilatadas;

- restritivas;
- hipertróficas.

II - Cardiopatias congênitas complexas e/ou cardiopatias congênitas que evoluíram com disfunção ventricular:

- hipoplasia do coração esquerdo com infarto de ventrículo direito extenso;
- atresia pulmonar com fístulas coronário-cavitárias com lesões obstrutivas e circulação coronariana dependente do ventrículo direito;
- formas obstrutivas do lado esquerdo como interrupção do arco aórtico com obstrução subaórtica grave;
- defeito do septo atrioventricular na forma não equilibrada grave;
- tumores extensos e obstrutivos sem possibilidade de ressecção;
- doença de Ebstein com disfunção ventricular direita grave.

Estela Azeka¹
Nana Miura²

1. Universidade de São Paulo,
Faculdade de Medicina (FMUSP),
Unidade de Cardiologia Pediátrica e
Cardiopatias Congênitas do Adulto do
InCor - HCFMUSP
2. Unidade de Cardiologia Pediátrica
e Cardiopatias Congênitas do Adulto
InCor - HCFMUSP

Correspondência:
Rua Araripina 95, 05603-030.
São Paulo, SP, Brasil.
Estela_azeka9@hotmail.com

III- Cardiopatias congênitas após correção operatória e que evoluem com disfunção ventricular;

IV- Após transplante cardíaco:

- doença vascular do enxerto;
- falência primária do enxerto;
- disfunção ventricular severa após tratamento de rejeição.

Do ponto de vista clínico, o momento da indicação implica na avaliação de sinais e sintomas observados na propedêutica cardiovascular e na presença de fatores como deterioração progressiva da função ventricular ou da classe funcional; déficit pondero-estatural; arritmias malignas; uso de drogas vasoativas endovenosas de infusão contínua; piora da qualidade de vida e evolução progressiva da hipertensão pulmonar. Métodos de diagnóstico como o consumo de oxigênio têm auxiliado na quantificação da classe funcional dos pacientes, bem como biomarcadores como o peptídeo natriurético. Na I Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco no feto, na criança e no adulto com cardiopatia congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹ o nível de evidência do peptídeo (BNP) é IIaB.

A análise pré-operatória é crucial para que a evolução após o transplante seja adequada. Do ponto de vista hemodinâmico, o gradiente de pressão transpulmonar e índice de resistência vascular pulmonar são parâmetros que irão determinar o grau da hipertensão pulmonar e auxiliar no manuseio da prevenção e terapêutica da falência ventricular direita. Pacientes com índice de resistência vascular maior que 6 UWood/m² apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita. Observa-se que nos lactentes e pré-escolares, a hipertensão pulmonar irreversível é incomum².

Do ponto de vista laboratorial⁶⁻⁸, os exames realizados na avaliação do potencial receptor são: tipagem sanguínea; tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) A, B e DR; painel de anticorpos reativos (PRA); bioquímica: eletrólitos, creatinina, glicemia, transaminases, hemograma completo; sorologia para HIV, hepatites B e C, sífilis, Chagas, toxoplasmose, citomegalovírus, Epstein-Barr; peptídeo natriurético (BNP); avaliação hepática e neurológica; tomografia de crânio, eletrocardiograma; ecocardiografia; cateterismo; ventriculografia radioisotópica; avaliações psicológica e social. O exoma (sequência dos exons) tem possibilitado o diagnóstico etiológico das cardiopatias.

O transplante cardíaco pode ser realizado com compatibilidade ou incompatibilidade ABO, isto é, compatibilidade entre grupos sanguíneos entre receptor e doador. É definido compatível quando há compatibilidade de acordo com os critérios de transfusão de hemoderivados do sistema ABO e incompatível, significa que não há compatibilidade nos grupos. O transplante com incompatibilidade ABO tem sido opção devido a escassez de doadores, principalmente no período neonatal e lactentes.

Observa-se também que do ponto de vista imunológico, o *cross-match* (prova cruzada entre o receptor e doador) virtual tem sido ferramenta importante no momento em que surge o potencial doador, pois prova cruzada positiva apresenta alto risco de rejeição humoral mediada por anticorpos como rejeição hiperaguda. Este método

tem sido fundamental principalmente nos receptores sensibilizados (isto é, que apresentam elevada percentagem de anticorpos pré-formados, considerada importante acima de 70%)⁹.

O prognóstico do paciente após o transplante irá depender da prevenção e monitorização das eventuais complicações que podem ocorrer em decorrência de condições clínicas pré-operatórias como desnutrição, fatores de risco como ventilação mecânica, assistência circulatória e insuficiência hepática e renal; anestesia; procedimento propriamente dito; efeitos adversos da imunossupressão e complicações do transplante⁸⁻⁹.

Em relação à imunossupressão, as principais drogas imunossupressoras utilizadas são inibidor de calcineurina, citostático e corticoides. O esquema de imunossupressão pode ser monoterapia envolvendo apenas uma droga até esquema triplo (ciclosporina, azatioprina e corticoide). Entre os inibidores de calcineurina destaca-se: ciclosporina e tacrolimo¹⁰⁻¹⁴.

A ciclosporina é o principal inibidor de calcineurina utilizado como droga imunossupressora, sua ação consiste em inibir a produção de linfócitos T. A dose de indução pré-operatória é de 0,1 mg/kg/dia por via endovenosa contínua até a retirada do tubo endotraqueal da criança e após por via oral na dose inicial de 20mg/kg/dia, até nível sérico adequado em torno de 250-300 ng/mL.

Os principais efeitos adversos da ciclosporina são: nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, tremores, convulsões, hirsutismo, hiperplasia gengival, litíase biliar e tumores.

O tacrolimo é inibidor de calcineurina que tem sido utilizado em substituição à ciclosporina, por efeito adverso, rejeição tardia e refratária. A dose é de 0,15 a 0,3mg/kg/dia, e nível sérico de 5 a 15ng/mL. Os principais efeitos colaterais são insuficiência renal, diabetes, anemia, diarreia crônica e alergia.

Em relação aos citostáticos, azatioprina é o citostático classicamente utilizado que apresenta sua atuação no bloqueio da proliferação de linfócitos. A dose é de 1 a 3mg/kg/dia, há necessidade de monitorização do número total de leucócitos que deve ser maior que 4.000 células por mm³. A toxicidade da azatioprina está relacionada à supressão da medula óssea e à hepatotoxicidade.

O micofenolato sódico ou mofetil atua como inibidor da síntese das purinas, bloqueia de modo seletivo a proliferação de linfócitos não causando supressão não específica da medula óssea. Tem sido utilizado em substituição à azatioprina. A dose em crianças varia de 25 a 50mg/kg/dia. Os principais efeitos colaterais estão relacionados a sintomas do trato gastrointestinal.

A metilprednisolona é droga utilizada na indução terapêutica (logo no pós-operatório imediato) ou no tratamento da rejeição aguda. A dose depende do peso da criança. Crianças com peso de até 10 kg: a dose é de 125mg, duas vezes ao dia; de 10 a 20kg: 250mg a cada 12h; acima de 20kg: 500mg a cada 12h, completando-se quatro doses no caso de indução e 8 doses no tratamento de rejeição celular.

As globulinas antitímocitárias são preconizadas como indução terapêutica ou no tratamento de rejeição. As doses são:

- linfoglobulina de coelho (ATS) na dose de 0,5 a 2mg/kg/dia;
- linfoglobulina equina (ATGAM) na dose de 10 mg/kg/dia, infundida em 6h.

A dose a ser utilizada é monitorizada pelo número de linfócitos T que deve ser menor que 150 células/m³, por meio da quantificação do CD3.

O OKT3, em razão dos efeitos colaterais (edema agudo e infecção), não tem sido utilizado frequentemente em crianças.

As globulinas humanas também podem fazer parte do esquema de imunossupressão na dose de 400 mg/kg em dias alternados totalizando 5 doses.

Drogas como sirolimo (inibidor da TOR) têm sido utilizadas em situações especiais como monoterapia quando o paciente apresenta reação adversa ao inibidor de calcineurina ou em pacientes com doença linfoproliferativa após o transplante ou em pacientes com insuficiência renal ou doença vascular do enxerto.

No Instituto do Coração (InCor)-HCFMUSP, o protocolo de imunossupressão consiste em esquema duplo: inibidor de calcineurina e citostático e indução terapêutica.

As principais complicações do transplante estão no quadro 1.

A rejeição pode ser hiperaguda ou aguda; celular ou humoral. O diagnóstico da rejeição aguda é realizado por meio de métodos não invasivos e invasivos. O método diagnóstico invasivo e padrão ouro é a biópsia endomiocárdica. No entanto, em crianças, a biópsia apresenta limitações em decorrência do procedimento *per se*. Quanto aos métodos diagnósticos não invasivos, os principais são sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva e, sinais inespecíficos gerais como irritabilidade, anorexia, alteração de humor, alterações no eletrocardiograma, dosagem do peptídeo natriurético e ecocardiografia com aparecimento de disfunção ventricular, hipertrofia da espessura do septo e parede posterior, presença de insuficiência das valvas atrioventriculares e derrame pericárdico.

O tratamento da rejeição celular depende do quadro clínico da criança e do tipo de rejeição:

- se estiver hemodinamicamente estável: administra-se metilprednisolona durante quatro dias;
- quando ocorrem sinais de insuficiência cardíaca, associa-se com a pulsoterapia a linfoglobulina por um período de sete dias, sendo a monitorização da dose da medicação controlada pela dosagem de linfócitos T.

Quadro 1. Principais complicações do transplante em crianças.

• Falência primária do enxerto
• Rejeição
• Infecção
• Hipertensão arterial sistêmica
• Nefrotoxicidade
• Tumor
• Hiperlipidemia
• Litíase biliar

Quando o paciente apresenta rejeição refratária, drogas imunossupressoras alternativas são: OKT3, metotrexato e sirolimo. Outra opção é a irradiação de linfócitos (ILT), no entanto com riscos inerentes ao procedimento.

O tratamento da rejeição humoral consiste no uso da medicação utilizada em rejeição celular adicionando-se a plasmaferese e imunoglobulina bem como monitorização do painel imunológico.

O rituximabe (anti-CD20) tem sido utilizado também nos casos de rejeição humoral e em pacientes que evoluem com a doença linfoproliferativa após o transplante.

A doença vascular do enxerto representa a principal limitação do transplante em longo prazo. O diagnóstico é realizado pelo cateterismo ou achado de necrópsia. As lesões são difusas, concêntricas, podendo ocorrer oclusão dos ramos na porção distal e podem ser indicação de retransplante. A figura 1 mostra paciente após 11 anos de transplante apresentando doença vascular do enxerto com lesões difusas da artéria coronária esquerda e ramos.

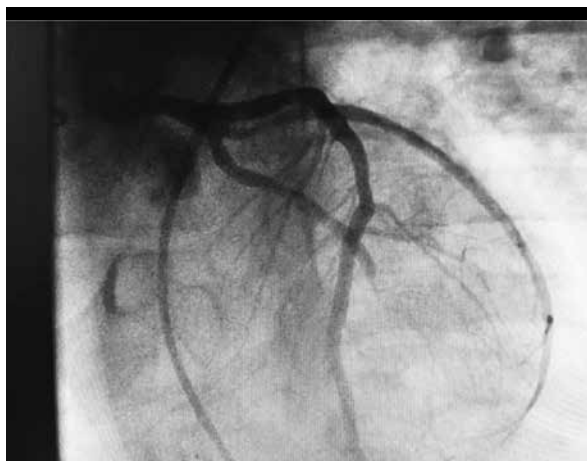


Figura 1. Paciente transplantado há 11 anos, com doença vascular do enxerto. Angiografia mostrando lesões em artéria coronária esquerda.

É importante salientar que o transplante cardíaco pediátrico é terapêutica de alta complexidade e que envolve equipe multidisciplinar especializada para que o paciente possa apresentar melhora da qualidade de vida.

No Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP foram realizados no período de 1992 a 2015, 178 transplantes em crianças e adultos com cardiopatia congênita, sendo realizados 7 retransplantes cardíacos.

No nosso meio, as perspectivas futuras se apresentam desde o diagnóstico das cardiopatias pelo exoma e transplante com incompatibilidade ABO pela escassez de doadores, principalmente em recém-nascidos. A assistência circulatória prolongada é outra perspectiva promissora como ponte para transplante¹⁵⁻²⁰.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Azeka E, Jatene M, Jatene I, Horowitz ES, Branco KC, Souza Neto JD, et al. I Diretriz de IC e Transplante cardíaco no feto, na criança e no adulto com cardiopatia congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 2):1-126.
2. Castleberry C, Canter CE. The influence of pulmonary resistance on the success of pediatric heart transplantation: Are there still boundaries? *Pediatr Transplant.* 2015;19(6):580-1.
3. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Brazilian Guidelines for Heart Transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1 Suppl):e16-76.
4. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Levvey BJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(10):985-95.
5. Azeka E, Marcial MB, Jatene M, Auler JO Jr, Ramires JA. Eight-year experience of pediatric heart transplantation: Clinical outcome using non-invasive methods for the evaluation of acute rejection. *Pediatr. Transplant.* 2002 Jun;6(3):208-13.
6. Bailey L, Concepcion W, Shattuck H, Huang L. Method of heart transplantation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(1):1-5.
7. Chinnock RE¹, Baum MF, Larsen R, Bailey L. Rejection management of longterm surveillance of the pediatric heart transplant recipient: the Loma Linda Experience. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(6 Pt 2):S255-64.
8. Rosenthal D¹, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of Heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1313-33.
9. Conway J, Dipchand AI. Challenges with sensitized recipients in pediatric heart transplantation. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69 Suppl 1:17-21.
10. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, De-sai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
11. Feingold B, Webber SA, Bryce CL, Park SY, Tomko HE, Co-mer DM, et al. Comparison of listing strategies for allosensitized heart transplant candidates requiring transplant at high urgency: a decision model analysis. *Am J Transplant.* 2015;15(2):427-35.
12. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
13. Azeka E, Auler Júnior JO, Fernandes PM, Nahas WC, Fiorelli AI, Tannuri U, et al. Registry of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School: first official solid organ and tissue transplantation report - 2008. *Clinics(Sao Paulo).* 2009;64(2):127-34.
14. LOMA LINDA UNIVERSITY HEART TRANSPLANTATION PROTOCOL - 2002. Acesso em: 05 09 2015. Disponível em: <http://www.llu.edu/>.
15. Dipchand AI, Mahle WT, Tresler M, Naftel DC, Almond C, Kirklin JK, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) as a Bridge to Pediatric Heart Transplantation: Impact on Post-Listing and Post-Transplantation Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2015 Jul 23. pii: CIRCHEARTFAILURE.114.001553. [Epub ahead of print]
16. Sparks J, Epstein D, Baltagi S, Mehegan ME, Simpson KE, Canter CE, et al. Continuous Flow Device Support in Children Using the HeartWare HVAD: 1,000 Days of Lessons Learned From a Single Center Experience. *ASAIO J.* 2015;61(5):569-73.
17. Miller JR, Epstein DJ, Henn MC, Guthrie T, Schuessler RB, Simpson KE, et al. Early Biventricular Assist Device Use In Children: A Single Center Review Of 31 Patients. *ASAIO J.* 2015 Jul 13. [Epub ahead of print]
18. Feingold B, Webber SA, Bryce CL, Park SY, Tomko HE, West SC, et al. Cost-Effectiveness of Pediatric Heart Transplantation Across a Positive Crossmatch for High Waitlist Urgency Candidates. 2015. doi: 10.1111/ajt.13342. [Epub ahead of print]
19. Van Driest SL, Webber SA. Pharmacogenomics: personalizing pediatric heart transplantation. *Circulation.* 2015;131(5):503-12.
20. Azeka E, Jatene M, Galas FR, Tanamati C, Penha J, Benvenuti L, et al. Heart transplantation in pediatric population and in adults with congenital heart disease: long-term follow-up, critical analysis and perspective for the future. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1842-4.