

Caso 5/2008 - Homem de 44 Anos Falecido em Decorrência de Choque Cardiogênico, no Sexto Dia Pós-Operatório de Transplante Cardíaco Ortotópico

Case 5/2008 – 44-Year-Old Male Patient that Died of Cardiogenic Shock on the 6th Postoperative Day After Orthotopic Heart Transplant

Rodrigo Pinto Pedrosa, Mariane Venturoli Ferreira, Paulo Sampaio Gutierrez

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

O paciente era assintomático e praticava corridas diárias de 8 quilômetros até os 42 anos de idade, quando passou a apresentar falta de ar desencadeada por grandes esforços. O sintoma persistiu por seis meses e então procurou avaliação médica na sua cidade de origem. O paciente sabia ser portador de asma brônquica.

O eletrocardiograma (julho de 2003) revelou bloqueio atrioventricular de segundo grau, tipo II de Mobitz, com bloqueio 2:1. O ecocardiograma (julho de 2003) revelou diâmetro do átrio esquerdo no limite superior da normalidade e aumento da espessura do septo interventricular (tab.1).

O eletrocardiograma dinâmico pelo sistema Holter (julho de

2003) revelou frequência cardíaca mínima de 33 batimentos por minuto e frequência cardíaca máxima de 72 batimentos por minuto. O ritmo de base era sinusal, com bloqueio atrioventricular 2:1. Ocorreram 46 extra-sístoles ventriculares isoladas e 13 extra-sístoles atriais isoladas.

O estudo eletrofisiológico (julho de 2003) revelou bloqueio atrioventricular 2:1, intervalos A-H de 228 ms (normal 55-130 ms) e H-V 68 (N = 30-55 ms). Após a estimulação atrial a intervalos de 600 ms e 550 ms, observou-se piora da condução atrioventricular com aparecimento de bloqueio 3:1, sem alteração da duração do QRS. Foi diagnosticado bloqueio atrioventricular com comprometimento nodal e hisiano.

Tabela 1 - Ecocardiogramas

Ritmo	Julho/2003 Sinusal 2:1	Julho/2004 MP A-V	Outubro/2004 MP A-bIV	Abril/2005 Transplante cardíaco
Aorta (mm)	33	27	33	31
Átrio esquerdo (mm)	40	45	46	48
Ventrículo direito (mm)	Normal	44	41	Dilatado
Ventrículo esquerdo				
Diâmetro diastólico (mm)	45	62	64	52
Diâmetro sistólico (mm)	29	55	55	
Fração de ejeção (%)	71	24	29	35
Septo interventricular	15	10	10	12
Parede posterior do ventrículo esquerdo	10	9	10	11
Insuficiência da valva mitral	Não	Moderada	Moderada	Não
Insuficiência da valva tricúspide	Não	Discreta	Acentuada	Discreta
Trombo intraventricular	Não	Sim	Não	Não

Palavras-chave

Miocardiomatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, amiloidose, choque cardiogênico, transplante de coração.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: anpvera@incor.usp.br

Correlação Anatomo-clínica

A cineangiocoronariografia (julho de 2003) não revelou obstruções nas artérias coronárias, e a ventriculografia foi normal.

Foi realizado implante de marca-passo cardíaco atrioventricular (agosto de 2003). A dispnéia desencadeada por esforços grandes persistiu.

Nove meses após o implante do marca-passo, enquanto jogava futebol, o paciente apresentou palpitações taquicárdicas, dispnéia e sudorese profusa com palidez e sensação de desmaio. Foi diagnosticada taquicardia ventricular sustentada, revertida por cardioversão elétrica. Houve recorrência da taquicardia um mês após esse episódio, e novamente foi necessária a cardioversão elétrica.

Uma nova avaliação ecocardiográfica (julho de 2004) revelou dilatação de câmaras cardíacas, redução acentuada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com imagem sugestiva de trombose apical, e insuficiência mitral moderada (tab. 1).

O paciente foi então encaminhado para tratamento no InCor.

O exame físico (julho de 2004) revelou frequência cardíaca de 80 batimentos por minuto e pressão arterial de 100/80 mmHg. O exame de pulmões, coração e abdome foi normal.

O eletrocardiograma (23 de julho de 2004) revelou ritmo sinusal, com estímulo ventricular por marca-passo disparado de 200 ms após início de onda P e duração do QRS estimulado de 234 ms (fig. 1).

O eletrocardiograma com marca-passo inibido (26 de julho de 2004) revelou ritmo sinusal, 83 bpm, PR de 177 ms, duração de QRS 83 ms, QT de 391 ms, SAQRS + 120° para trás, sinais sugestivos de sobrecarga atrial

esquerda e ondas R cuja amplitude não aumentava, de V₁ a V₄ (fig. 2).

A radiografia de tórax revelou aumento acentuado da área cardíaca.

A cintilografia de perfusão miocárdica (27 de julho de 2004) revelou hipocaptção acentuada do radiotraçador nas paredes apical e anterior (apical e média) e hipocaptção moderada na parede inferior. A tomografia computadorizada por emissão de fóton isolado (Spect) evidenciou hipocinesia difusa e acinesia apical, com fração de ejeção de 35%. Houve intensa captação pelos pulmões (fig. 3).

A flebografia de membro superior esquerdo foi sugestiva de trombose de veia subclávia.

Foi feito o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica com evolução para dilatação, e considerou-se a hipótese de dilatação ventricular desencadeada por dessincronização de ventrículo esquerdo induzida por alargamento de QRS, na presença de estímulo via ventrículo direito. Indicou-se estimulação cardíaca artificial biventricular. Foi implantado marca-passo atrioventricular e desfibrilador, e retirou-se o sistema de estimulação anterior (23 de julho de 2004).

No tratamento medicamentoso, prescreveram-se: captopril (75 mg), carvedilol (12,5 mg), espironolactona (25 mg), furosemida (60 mg), amiodarona (400 mg) e varfarina (2,5 mg) em doses diárias.

Apesar da mudança do modo de estimulação e adequação da medicação, houve piora da dispnéia (outubro de 2004), que passou a ocorrer desencadeada por pequenos esforços, além de ortopnéia, edema de membros inferiores e hepatomegalia.

O eletrocardiograma revelou (outubro de 2004) ritmo sinusal, com estímulo ventricular por marca-passo no início e meio do QRS (fig. 4).

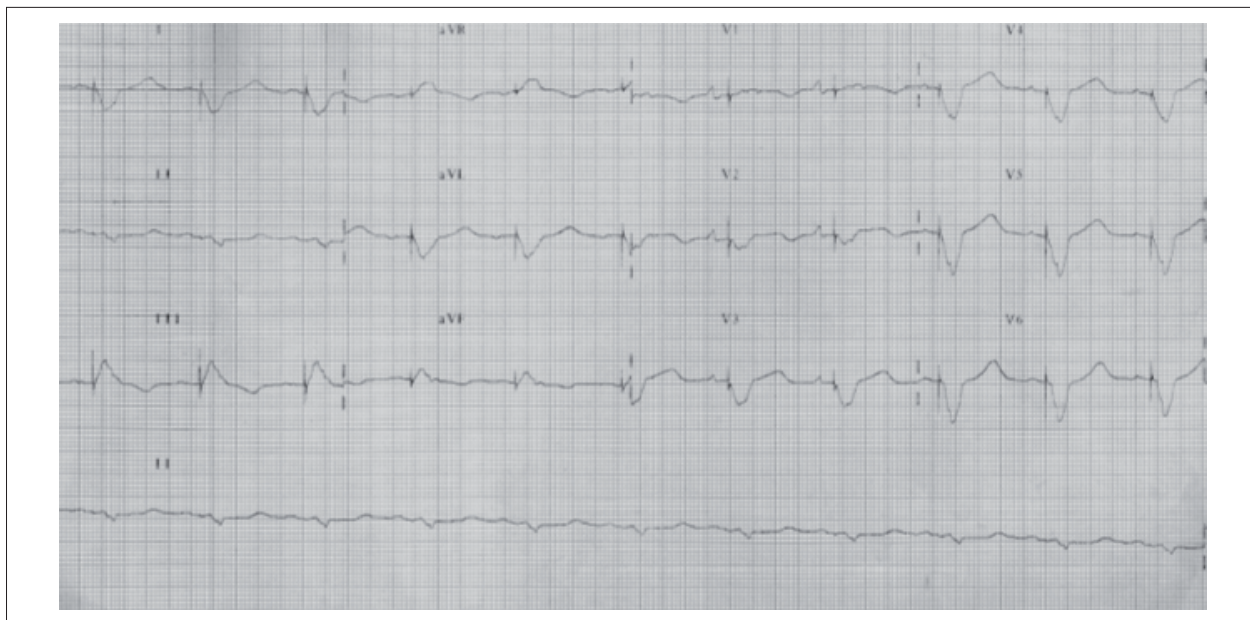


Fig. 1 - Eletrocardiograma: ritmo sinusal, marca-passo disparado por atividade atrial e estímulo ventricular por marca-passo de 200 ms.

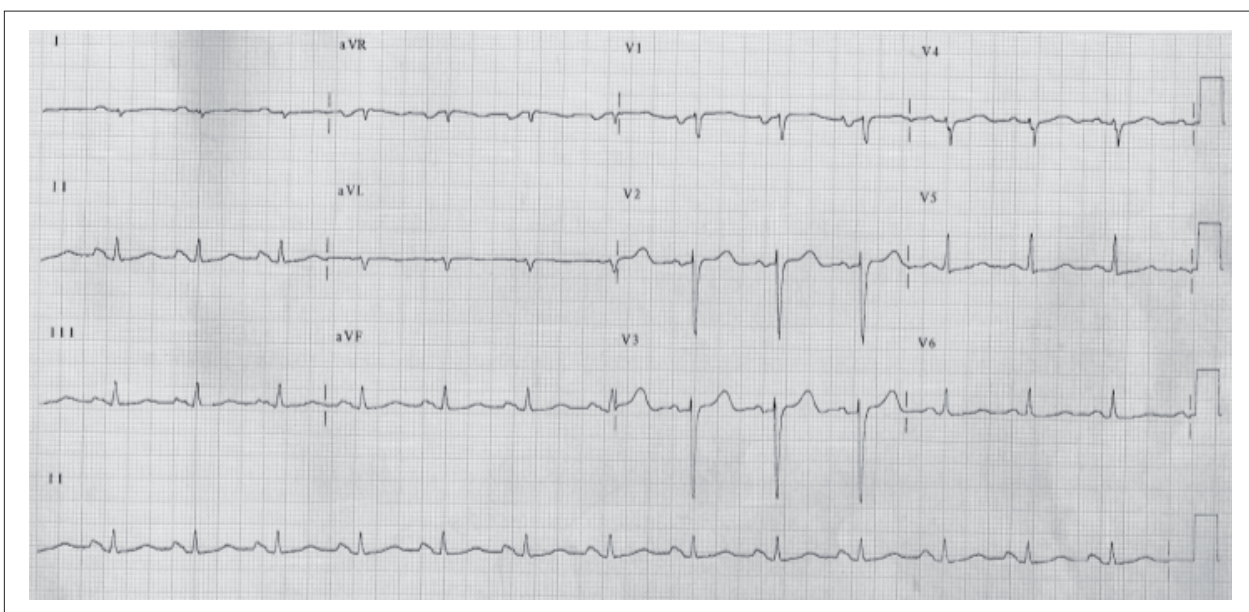


Fig. 2 - Eletrocardiograma: ritmo sinusal, sinais sugestivos de sobrecarga atrial esquerda e diminuição de forças septais.

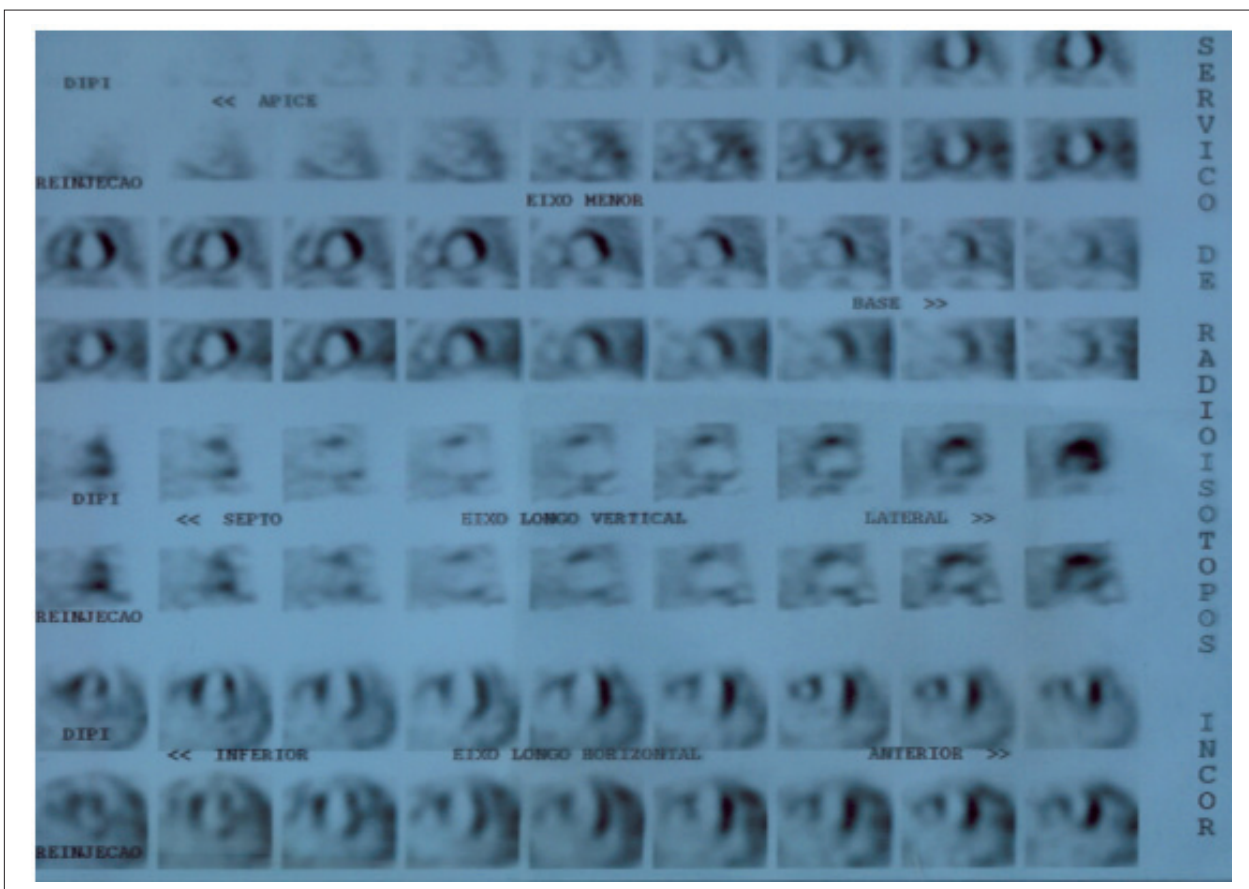


Fig. 3 - Cintilografia miocárdica perfusional: hipocaptação acentuada do radio traçador nas paredes apical e anterior (apical e média) e hipocaptação moderada na parede inferior.

Correlação Anatomo-clínica

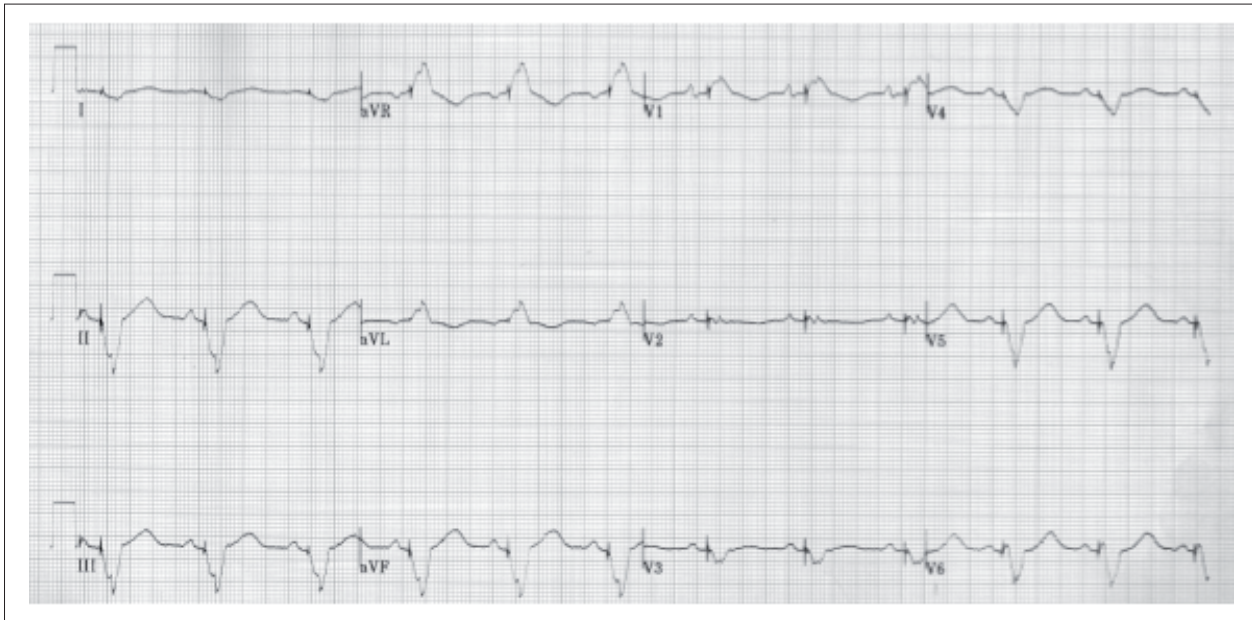


Fig. 4 - Eletrocardiograma: ritmo sinusal, com estímulo ventricular por marca-passo no início e meio do QRS, compatível com estimulação ventricular em dois sítios.

O consumo máximo de O_2 (VO_2 máx.) (outubro de 2004) foi de 12,9 ml/kg/min (normal para faixa etária 40 ml/kg/min), e a inclinação entre ventilação e produção de CO_2 foi de 59,3.

O cateterismo direito (dezembro de 2004) revelou as seguintes pressões (mmHg): átrio direito 23/19/20; ventrículo direito 22/19/20; artéria pulmonar 21/16/19 e oclusão pulmonar 18. O débito cardíaco foi de 3,4 l/min, e o índice cardíaco de 1,07 l/min/m².

Indicou-se transplante cardíaco.

O paciente foi hospitalizado para transplante (30 de março de 2005), pois queixava-se de dispnéia aos pequenos esforços; a pressão arterial era de 100/70 mmHg e frequência cardíaca de 75 bpm; havia estertores crepitantes em base direita.

Foi desabilitada a capacidade de terapia antiarrítmica ventricular do marca-passo, e administraram-se 10 mg de vitamina K e 280 mg de aprotinina endovenosas.

Os exames laboratoriais (30 de março de 2005) revelaram hemoglobina de 14,4 g/dl; hematócrito de 44%, leucócitos de 7.200/mm³ (63% neutrófilos, 2% eosinófilos, 24% linfócitos e 11% monócitos), plaquetas de 133.000/mm³, potássio de 4,2 mEq/l; sódio de 138 mEq/l; uréia de 55 mg/dl; creatinina de 1,3 mg/dl INR 1,5; sorologias para hepatites, HIV, citomegalovírus, doença de Chagas e toxoplasmose foram negativas.

Realizaram-se transplante ortotópico bicaval e plástica de De Vega em valva tricúspide (30 de março de 2005). O paciente apresentou BAVT na sala operatória e foi ligado o marca-passo epicárdico. Até o primeiro dia após a cirurgia, não houve outras intercorrências, quando o paciente apresentou hipotensão, oligúria e vômitos.

Na evolução pós-operatória, foram feitos os diagnósticos de insuficiência renal (creatinina de 2,5 mg/dl e uréia de 127

mg/dl), anemia (hemoglobina de 10,6 g/dl e hematócrito de 32%), leucocitose (de 10.844/mm³, 93% de neutrófilos, 3% de linfócitos e 4% de monócitos) e plaquetopenia (45.000/mm³), além de hiperamilasemia (887 U/l) inicial, depois com queda para 148 U/l.

O eletrocardiograma revelou marca-passo estimulando átrios e ventrículos (fig.5).

O ecocardiograma (4 de abril de 2005) revelou dilatação e hipocinesia de ventrículo direito e hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo, com fração de ejeção de 35% (tab. 1). No sexto dia pós-operatório, o paciente apresentou fibrilação ventricular revertida com cardioversão elétrica, com recuperação do ritmo, mas sem pulso. O paciente faleceu em 5 de abril de 2005.

Aspectos clínicos

Trata-se de paciente de 44 anos, previamente hígido, atleta, sem referências sobre seus antecedentes pessoais ou familiares, que se apresentou para investigação diagnóstica de dispnéia. O relato de eletrocardiograma evidenciou bloqueio atrioventricular de segundo grau 2:1, posteriormente demonstrado ser do tipo Mobitz II ao estudo eletrofisiológico, com prolongamento do intervalo HV e piora da condução atrioventricular com bloqueio 3:1. O eletrocardiograma dinâmico pelo sistema Holter confirmou a manutenção desse distúrbio de condução ao longo do dia, sem evidências de taquiarritmias associadas. Seu ecocardiograma transtorácico revelou diâmetro do septo interventricular de 15 mm e parede posterior do ventrículo esquerdo de 10 mm, sem referências a gradientes pressóricos em via de saída do ventrículo esquerdo. A função ventricular até então era preservada. Diante desses dados iniciais, surgem algumas considerações a respeito do diagnóstico etiológico da dispnéia.



Fig. 5 - Eletrocardiograma: marca-passo com dupla câmara funcionando estimulando átrios e ventrículos.

O baixo débito, secundário à bradicardia, pode ser o fator causal inicial da dispnéia, sendo bem indicado o implante de marca-passo cardíaco, tendo em vista os achados do estudo eletrofisiológico (piora do bloqueio durante estimulação atrial programada).

A cardiomiopatia hipertrófica é outra etiologia possível dos sintomas apresentados. É transmitida por herança autossômica dominante, caracterizada por hipertrofia septal assimétrica, podendo causar gradiente de pressão na via de saída do ventrículo esquerdo. O aumento desse gradiente está geralmente relacionado à piora dos sintomas e é considerado preditor independente de progressão da síndrome de insuficiência cardíaca e de mortalidade¹. A dispnéia ao esforço é o sintoma mais comum, acometendo mais de 90% dos pacientes. Pode resultar de uma variedade de mecanismos: disfunção diastólica secundária à hipertrofia miocárdica e impedimento ao esvaziamento ventricular secundário à obstrução, à regurgitação mitral e menos comumente à disfunção sistólica².

A distinção inicial do coração do atleta é delicada quando existem graus menores de hipertrofia septal, como no presente caso. Atletas geralmente possuem hipertrofia simétrica e de espessura ventricular em torno de 12 milímetros, podendo em casos extremos atingir de 14 a 16 milímetros. Outras doenças habituais como hipertensão arterial sistêmica e estenose valvar aórtica podem cursar com sintomatologia clínica semelhante, porém essas entidades foram excluídas pela ausência de achados clínicos e laboratoriais. Doenças mais raras como sarcoidose, amiloidose e doença de Fabry fazem parte do diagnóstico diferencial do presente caso.

Doenças inflamatórias sistêmicas como a sarcoidose podem acometer o coração em 5% dos seus portadores, embora autópsias mostrem envolvimento subclínico em 20%

a 30% dos pacientes³. Bloqueios atrioventriculares de primeiro grau decorrentes de distúrbios do nó atrioventricular ou do feixe de His e vários graus de bloqueios intraventriculares são comuns entre pacientes com sarcoidose⁴. Essas lesões podem inicialmente ser silenciosas, mas podem progredir para bloqueio atrioventricular total e causar síncope⁴. Arritmias ventriculares são a segunda maior causa de acometimento cardíaco na sarcoidose. Seus granulomas podem ser focos de automatismo ou de reentrada, propiciando o aparecimento de taquicardias ventriculares sustentadas ou não⁵. O diagnóstico de sarcoidose como causa de cardiomegalia e insuficiência cardíaca pode ser difícil, especialmente sem evidência de acometimento em outros órgãos. Muitos desses pacientes podem receber o diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática, porém apresentam maiores taxas de bloqueios atrioventriculares, anormalidades de espessura de parede ventricular e da mobilidade segmentar, além de defeitos de perfusão acometendo preferencialmente as regiões apicais e ântero-septais⁶. O diagnóstico de acometimento cardíaco é feito por biópsia endomiocárdica com o achado de granulomas não-caseosos associados ao quadro clínico característico.

Amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pelo depósito extracelular de microfibrilas que pode acometer o coração e causar basicamente insuficiência cardíaca direita, sendo raras as manifestações de disfunção ventricular esquerda. Apesar de grande acometimento do sistema de condução cardíaco visto em autópsias, bloqueios de alto grau são incomuns⁷. Uma apresentação não-habitual é o acúmulo de material amilóide desproporcional no septo interventricular, mimetizando a miocardiopatia hipertrófica^{8,9}. A biópsia endomiocárdica revela depósitos hialinos de substância amorfa na matriz extracelular, vermelho-congo

Correlação Anatomo-clínica

positiva, assumindo uma coloração verde à luz polarizada.

A doença de Fabry é uma doença lisossômica caracterizada pelo depósito de globotriosilceramida nos lisossomos. Resulta em acometimento multissistêmico, manifestando-se por neuropatia periférica, angioqueratomas, depósitos corneanos e insuficiência renal. O acometimento cardíaco consiste em hipertrofia ventricular concêntrica, insuficiência cardíaca, doença coronária e distúrbios de condução. Alguns pacientes apresentam hipertrofia ventricular esquerda como única manifestação clínica da doença.

Após alguns meses de evolução, o paciente cursa com deterioração marcante da função ventricular e taquicardias ventriculares sintomáticas, relativamente raras em pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica e função ventricular preservada, porém bem mais freqüentes após dilatação ventricular¹⁰.

A evolução para disfunção ventricular e diminuição da hipertrofia (conforme documentado em ecocardiogramas posteriores) pode ser encontrada em uma minoria dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica (de 5% a 15%) e é atualmente a causa mais comum de indicação de transplante cardíaco nesses pacientes¹¹⁻¹⁵. É mais comum em pacientes mais jovens à apresentação e em portadores de sintomatologia mais grave, com cavidades ventriculares maiores e histórico familiar de miocardiopatia hipertrófica com evolução para dilatação ventricular.

A hipótese inicial de que o marca-passo tenha causado dessincronia ventricular e posterior disfunção baseia-se em vários estudos, em que o atraso de condução intraventricular ou o bloqueio de ramo esquerdo foram associados com piora dos sintomas e da classe funcional em relação a pacientes com condução intraventricular normal¹⁶⁻¹⁸.

Embora o impacto da dessincronia seja maior em pacientes com disfunção ventricular já estabelecida, é demonstrado que o bloqueio de ramo esquerdo está associado com fração de ejeção menor que controles sadios (54% vs. 62%)¹⁹. Entretanto, o presente caso evoluiu com rápida e marcante disfunção ventricular em um coração com função prévia normal. Somados a isso, na população específica de pacientes com miocardiopatia hipertrófica, esses efeitos hemodinâmicos induzidos por estimulação do ventrículo direito podem ser de utilidade clínica na melhora dos sintomas. A estimulação por meio de um cabo-eletrodo posicionado na ponta do ventrículo direito modifica a seqüência de ativação dos ventrículos, que passa a ser de baixo para cima e da direita para a esquerda. Isso resulta em movimentação paradoxal do septo interventricular, ocasionando o seu afastamento da parede posterior do ventrículo esquerdo durante a sístole e provocando:

- 1) aumento do diâmetro da câmara ventricular,
- 2) redução do movimento anterior do folheto anterior da valva mitral e
- 3) redução do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo²⁰.

Esses efeitos, entretanto, não se traduziram em melhora do consumo de O₂ máximo (VO₂ máx.) e dos sintomas em estudos randomizados duplos-cegos, apesar de reduzirem

significativamente os gradientes de via de saída do ventrículo esquerdo, sendo essa terapia de exceção na atualidade²¹⁻²³.

Os achados da cintilografia de perfusão miocárdica são compatíveis com a alteração de microcirculação ou com doença de grandes vasos epicárdicos, porém a ausência de fatores de risco para doença arterial coronariana e a cinecoronariografia do último ano tornam a primeira hipótese a mais provável²⁴⁻²⁶. Esses achados, entretanto, conferem maior risco de eventos cardiovasculares futuros aos portadores de miocardiopatia hipertrófica e talvez aumento de mortalidade²⁷⁻²⁹.

O implante do cardiodesfibrilador associado ao marca-passo atrioventricular foi realizado com base em diversas publicações³⁰, que demonstraram melhora dos sintomas e da sobrevida com a resincronização cardíaca de pacientes com disfunção grave e evidência eletrocardiográfica de dessincronia ventricular, a despeito de tratamento clínico otimizado, para proporcionar benefício adicional ao da profilaxia secundária das taquicardias ventriculares mal toleradas apresentadas previamente pelo paciente.

As evidências são limitadas em relação ao tratamento medicamentoso da fase final da miocardiopatia hipertrófica quando há evolução para dilatação ventricular e disfunção sistólica. O paciente em questão recebeu o tratamento já estabelecido para disfunção sistólica^{31,32}, no intuito de diminuir a morbidade e mortalidade: IECA, betabloqueador, espirolactona, diurético de alça e ainda amiodarona e anticoagulante oral, em razão dos antecedentes de arritmia ventricular e presença de trombo em ventrículo esquerdo³³.

A capacidade de exercício está reduzida mesmo nas fases iniciais da insuficiência cardíaca. O débito cardíaco pode estar normal em repouso, porém é incapaz de aumentar adequadamente mesmo durante exercícios leves³⁴. O consumo máximo de oxigênio (VO₂) fornece o dado mais objetivo em relação à capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca e é muito importante na decisão de quando indicar o transplante cardíaco³⁵. Estudos mostram que pacientes com VO₂ máximo abaixo de 10 ml/kg/min têm pior prognóstico quando comparados a indivíduos com as mesmas características e maior capacidade funcional. Atualmente, considera-se VO₂ de pico menor ou igual a 14 ml/kg/min como corte para indicação de transplante cardíaco em pacientes intolerantes a betabloqueador e 12 ml/kg/min na presença dessa medicação³⁶. Outra possibilidade é a medida da eficiência ventilatória, que corresponde à relação entre a ventilação por minuto e a produção de CO₂ (VE/VCO₂ Slope), que é uma medida mais fácil de ser obtida que parâmetros de capacidade máxima de exercício e é melhor preditor de prognóstico que VO₂ máximo, classe funcional da NYHA ou FEVE³⁷⁻³⁹. Um VE/VCO₂ Slope >35 é associado com débito cardíaco reduzido durante o exercício, aumento da pressão de oclusão de artéria pulmonar, diminuição de sobrevida, e é um preditor de mau prognóstico em pacientes com capacidade de exercício preservada^{40,41}.

A biópsia endomiocárdica vem ganhando espaço cada vez maior no auxílio ao diagnóstico etiológico da disfunção ventricular de evolução em curto espaço de tempo. Insuficiência cardíaca com evolução de mais de três meses,

associada a dilatação ventricular, arritmias ventriculares novas, bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau ou falha na terapia clínica durante tratamento por mais de 15 dias é indicada com nível de evidência IIa⁴². Esse procedimento poderia ajudar no diagnóstico do presente caso, já que sua evolução para disfunção foi muito rápida e acentuada para ser explicada unicamente por disfunção induzida por marca-passo ou por evolução natural da miocardiopatia hipertrófica.

O paciente foi submetido a transplante cardíaco ortotópico bicaval e plástica De Vega em valva tricúspide. No intra-operatório, apresentou BAVT com necessidade de marca-passo epicárdico. As bradiarritmias ocorrem em mais de 50% dos receptores no período pós-operatório imediato e são provavelmente relacionadas à disfunção do nó sinusal ou do nó atrioventricular. Sua etiologia pode estar relacionada a rejeição (estudos mostram que o tecido do sistema de condução é alvo freqüente das rejeições celular e humoral), tempo de isquemia prolongado, problemas relacionados à técnica cirúrgica, anomalias na anatomia coronária ou disfunção sinusal do doador. Alguns trabalhos relacionam a ocorrência de bradiarritmias e necessidade de marca-passo após transplante cardíaco a pior prognóstico⁴³, porém esses dados não são confirmados por outros pesquisadores⁴⁴.

Após o primeiro dia de pós-operatório, o paciente apresentou quadro de instabilidade hemodinâmica e múltiplas disfunções orgânicas. O ecocardiograma do quinto PO mostrou disfunção biventricular com FEVE 35%, evoluindo para óbito no sexto dia pós-operatório. Devem ser consideradas as principais causas de falência precoce do enxerto após transplante cardíaco: rejeição hiperaguda, rejeição aguda (celular e humoral), tempo de isquemia do doador prolongado, lesão por reperfusão e doador marginal.

A rejeição hiperaguda, rara nos dias de hoje em razão da avaliação pré-operatória e do *cross-matching* realizado em indivíduos sensibilizados, é precipitada pela presença de anticorpos pré-formados do receptor que reagem contra epítomos endoteliais do enxerto⁴⁵. Está presente nos casos de incompatibilidade do sistema ABO, mas também pode estar presente em indivíduos altamente sensibilizados (múltiplos, pacientes submetidos a múltiplas transfusões sanguíneas). Ocorre geralmente nas primeiras 24 horas após o transplante e já pode ser observada no ato cirúrgico, levando à falência catastrófica do enxerto.

A rejeição aguda é um problema comum após transplante cardíaco. Ocorre particularmente no primeiro mês, geralmente por rejeição celular⁴⁶. Apenas 5% dos casos apresentam comprometimento hemodinâmico grave⁴⁷. A maior parte não apresenta sintomas, os quais, quando presentes, variam de quadros inespecíficos a síndromes clássicas de disfunção ventricular. O ecocardiograma comprova a presença de disfunção sistólica ou diastólica, e há probabilidade de que os dois ventrículos estejam envolvidos. O diagnóstico é estabelecido pela biópsia endomiocárdica, de acordo com a graduação da *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), revisada em 2005⁴⁸. Observa-se resposta inflamatória mononuclear predominantemente

linfocítica, direcionada contra o enxerto, com presença de dano aos miócitos. Em casos graves, há participação de granulócitos. Esta é a principal hipótese diagnóstica, tendo em vista a ocorrência de deterioração clínica precoce, porém não nas primeiras 24 horas, apesar da falta de dados sobre o esquema de imunossupressão empregado. O uso de inibidores de calcineurina pode ter sido evitado pelo surgimento de disfunção renal com oligúria.

Alguns pacientes têm quadros de rejeição hemodinamicamente significativa com pouco ou nenhum infiltrado celular ou necrose de miócitos na biópsia. Estes devem apresentar rejeição humoral, associada à deposição de anticorpos que são detectados na imunofluorescência⁴⁹. A rejeição humoral pode ocorrer muito precocemente (de 2 a 7 dias, geralmente no primeiro mês após transplante), e a disfunção do enxerto é grave em até dois terços dos episódios precoces, apresentando comprometimento hemodinâmico em até metade deles, o que é raro nos episódios mais tardios^{50,51}.

Outras causas importantes de disfunção precoce do enxerto que devem ser consideradas são: tempo de isquemia prolongado, significativo se maior que 4 horas, lesão por reperfusão (que pode ser causa de disfunção transitória), disfunção ventricular direita por hipertensão pulmonar (pouco provável, tendo em vista o cateterismo direito do paciente) e causas relacionadas às condições do doador, como altas doses de catecolaminas, função sistólica do doador deprimida, doença arterial coronária, idade avançada e cirurgias prévias⁵².

Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa,
Dra. Mariane Venturoli Ferreira

- *Hipótese diagnóstica*: mais provável sarcoidose cardíaca ou, menos provável, cardiomiopatia hipertrófica.
- *Causa da morte*: rejeição hiperaguda.

Necropsia

Este paciente tinha sarcoidose sistêmica. A doença foi diagnosticada apenas no exame anatomopatológico do coração retirado para transplante cardíaco (fig. 6 e 7). Acometia os seguintes órgãos: linfonodos torácicos, pulmões (parênquima e pleura), fígado, baço e, de maneira mais importante, o coração. Neste, causou dilatação das quatro câmaras decorrente de extensa substituição do miocárdio do ventrículo direito por áreas de inflamação granulomatosa e fibrose. Por determinar insuficiência cardíaca congestiva, levou à indicação de transplante cardíaco ortotópico.

Após evolução pós-operatória boa por alguns dias, o paciente teve piora relativamente rápida e morreu com disfunção biventricular. A causa da má evolução foi rejeição aguda mista, humoral e celular (fig. 8 e 9). O paciente cursou com edema agudo dos pulmões – causa final do óbito –, além de pequeno tromboembolismo pulmonar à direita, cujo papel, a julgar pelo grau de lesão miocárdica, foi secundário. Houve ainda insuficiência renal que pode ser classificada como pré-renal em razão da inexistência

Correlação Anatomo-clínica

de alterações patológicas significativas nos rins.

A sarcoidose é doença rara, cujo fator etiológico não está ainda definido. O diagnóstico anatomopatológico é relativamente fácil, baseado no encontro de granulomas sem caseificação e na negatividade da pesquisa de agentes infecciosos⁵³. O envolvimento do coração foi detectado em 20% a 30% de autópsias de pacientes com sarcoidose.

O caso aqui descrito é o segundo no Instituto do Coração. Nesse caso, o diagnóstico de sarcoidose foi feito no coração explantado, o que já ocorreu em outros centros⁵⁴. Embora a indicação de transplante em casos conhecidos dessa doença seja controversa, pela possibilidade de recorrência, um trabalho comparativo mostrou que a sobrevida após um ano é maior que a de pacientes transplantados por outras causas⁵⁵.

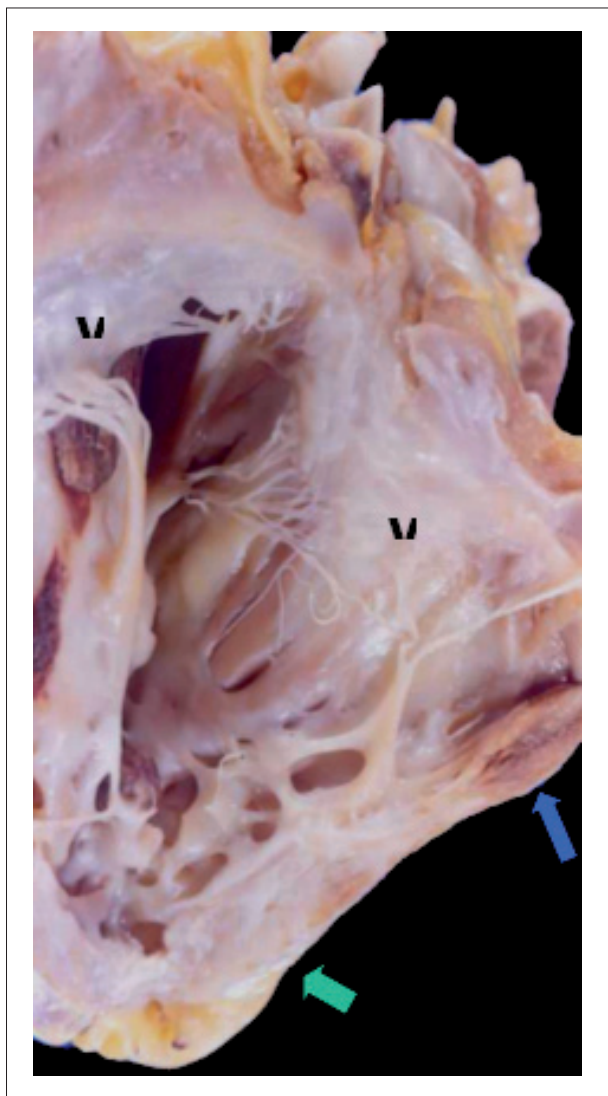


Fig. 6 - Aspecto macroscópico do coração, em que se observa o ventrículo direito aberto, dilatado, com extensas áreas de fibrose (seta verde; comparar com área de miocárdio preservado indicada pela seta azul); V - valva tricúspide.

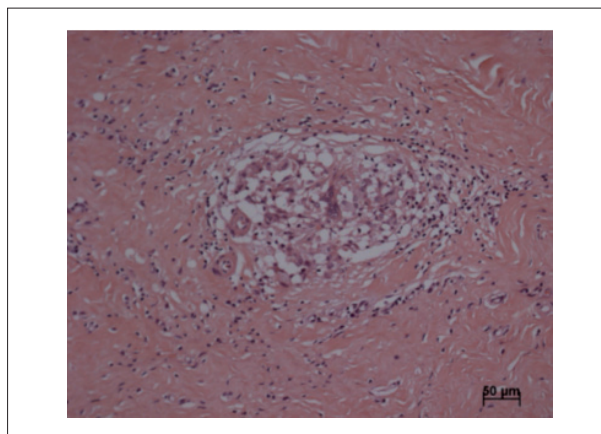


Fig. 7 - Corte histológico de área de fibrose do coração do receptor de transplante, com granuloma de tipo sarcoidico. As pesquisas de bacilos álcool-ácidos resistentes e de fungos resultaram negativas. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 20x.

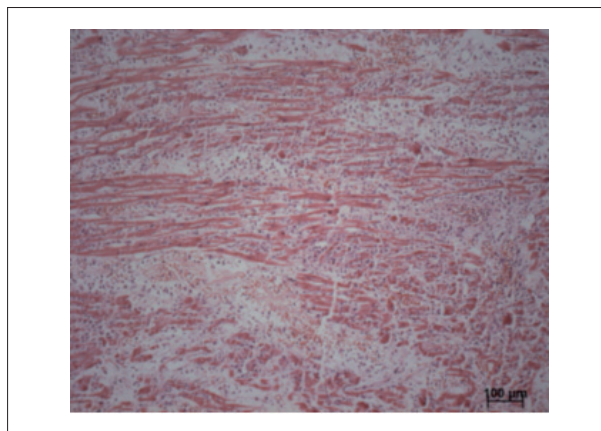


Fig. 8 - Corte histológico do miocárdio do coração transplantado mostrando extenso infiltrado inflamatório a mononucleares e agressão e necrose de miocardiócitos. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 10x.

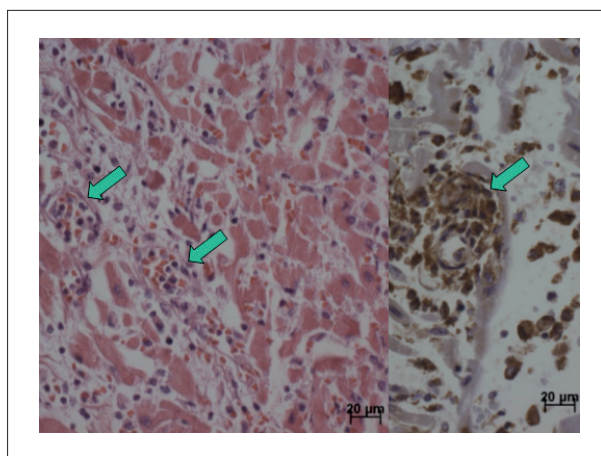


Fig. 9 - Corte histológico do miocárdio do coração transplantado. As setas apontam vasos que contêm células inflamatórias, inclusive macrófagos, cuja reação por imunohistoquímica positiva para CD68 (em coloração marrom) é mostrada à direita. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva e reação por imunoperoxidase, aumento da objetiva 40x.

Nos últimos cinco anos, houve no Instituto do Coração 30 necrópsias de pacientes adultos que tinham sido submetidos a transplante cardíaco. Dezoito deles morreram com até 30 dias de evolução. Entre eles, a causa de morte mais comum (5 casos, 27,8%) foi isquemia perioperatória; houve rejeição em 4 (22,2%), sendo duas agudas, a deste caso mista, e uma hiperaguda. Coagulopatia foi responsável pelo óbito em 2 pacientes (11,1%), disfunção do ventrículo direito por hipertensão pulmonar em 2 (11,1%) e outras causas nos demais. A rejeição mista, como a do presente paciente, é a que

preenche os critérios anatomopatológicos tanto de rejeição celular como de rejeição vascular/humoral^{48,56}.

Dr. Paulo Sampaio Gutierrez

- *Diagnósticos anatomopatológicos*: sarcoidose cardíaca (coração explantado) e sistêmica; rejeição aguda mista, vascular/humoral e celular (coração transplantado).

- *Causa da morte*: edema agudo dos pulmões.

Dr. Paulo Sampaio Gutierrez

Referências

1. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 348 (4): 295-303.
2. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995; 92: 1680-92.
3. Chapelon-Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (6): 315-34.
4. Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, Tsuboi N, Hirayama H, Itoh T. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. *Am Heart J*. 1997; 134 (3): 382-6.
5. Sekiguchi M, Numao Y, Imai M. Clinical and histological profile of sarcoidosis for the heart and acute idiopathic myocarditis: concepts through a study employing myocardial biopsy. *I Sarcoidosis. Jpn Circ J*. 1980;44:249-63
6. Yazaki Y, Isoe M, Hiramitsu S, Morimoto S, Hiroe M, Omichi C, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (4): 537-40.
7. Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1491-2.
8. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998; 91 (2): 141-57.
9. Morner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenström A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med*. 2005; 258 (3): 225-30.
10. Shakespeare CF, Keeling PJ, Slade AK, McKenna WJ. Arrhythmia and hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1992; 85: 31-6.
11. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Matsumura Y, Hitomi N, Yamasaki N, et al. Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (9): 1744-6.
12. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 123-9.
13. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, Perugini E, Rocchi G, Bacchi-Reggiani L, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (8): 1543-50.
14. Thaman R, Gimeno JR, Reith S, Esteban MT, Limongelli G, Murphy RT, et al. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (2): 398-405.
15. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 114 (3): 216-25.
16. Duncan AM, Francis DP, Gibson DG, Henein MY. Limitation of exercise tolerance in chronic heart failure: distinct effects of left bundle-branch block and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1524-31.
17. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Ankor SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999; 70: 171-8.
18. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002; 143: 398-405.
19. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989; 79: 845-53.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (6): e210-e237.
21. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson MF, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999; 99: 2927-33.
22. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized crossover study. *PIC Study Group. Eur Heart J*. 1997; 18: 1249-56.
23. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (1): 191-6.
24. Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1043-8.
25. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1027-35.
26. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8: 545-57.
27. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Ommen SR, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic utility of single-photon emission computed tomography in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2006; 151: 426-35.
28. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, Maurizio AR, Palma G, Ceriati R, et al. for the Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, subproject hypertrophic cardiomyopathy. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with

Correlação Anatomo-clínica

- hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96: 4268-72.
29. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Lowe CN, Gane JN, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J*. 1998; 19: 500-7.
 30. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Friesen C, Spooner C, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297: 2502-14.
 31. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006; 332: 1251-5.
 32. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1687-713.
 33. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: e154-235.
 34. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 353-8.
 35. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation*. 2000; 101: 1152-7.
 36. Mehra MR, Kabashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1024-42.
 37. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000; 101: 2803-9.
 38. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007; 115: 2410-7.
 39. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002; 106: 3079-84.
 40. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chau TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001; 103: 967-72.
 41. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 1585-90.
 42. Cooper LT, Baughman KI, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007; 28: 3076-93.
 43. Bacal F, Bocchi EA, Vieira ML, Lopes N, Moreira LF, Fiorelli A, et al. Uso de marcapasso provisório e definitivo em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74: 5-8.
 44. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Heart transplantation. New York: Churchill Livingstone, 2002. p. 375-89.
 45. Azimzadeh A, Wolf P, Dalmaso AP, Odeh M, Beller JP, Fabre M, et al. Assessment of hyperacute rejection in a rat-to-primate cardiac xenograft model. *Transplantation*. 1996; 61: 1305-13.
 46. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 782-95.
 47. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database*. *J Heart Lung Transplant*. 1997; 16: 813-21.
 48. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1710-20.
 49. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4: 1033-41.
 50. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itesai S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 153-9.
 51. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, Hammond EH, Renlund DG. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 518-21.
 52. Naftel DC, Brown RN. Survival after heart transplantation. In: Kirklin JK, Young JB, McGiffin D. Heart transplantation. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 587-614.
 53. Dubrey SW, Bell A, Mittal TK. Sarcoid heart disease. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 618-23.
 54. Donsky AS, Escobar J, Capehart J, Roberts WC. Heart transplantation for undiagnosed cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 1447-50.
 55. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 714-7.
 56. Book WM, Kelley L, Gravanis MB. Fulminant mixed humoral and cellular rejection in a cardiac transplant recipient: a review of the histologic findings and literature. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 604-7.