

# “Non Working Beating Heart”: novo método de proteção miocárdica no transplante cardíaco

*Non Working Beating Heart: a new strategy of myocardial protection during heart transplant*

Jarbas Jakson Dinkhuysen<sup>1</sup>, Carlos Contreras<sup>2</sup>, Reginaldo Cipullo<sup>3</sup>, Marco Aurélio Finger<sup>4</sup>, João Rossi<sup>3</sup>, Ricardo Manrique<sup>5</sup>, Hélio M. Magalhães<sup>6</sup>, Paulo Chaccur<sup>2</sup>

DOI: 10.5935/1678-9741.20110055

RBCCV 44205-1331

## Resumo

**Introdução e Objetivo:** Trata-se do implante em posição ortotópica bicaval bipulmonar do coração doado batendo em normotermia. Este estudo busca diminuir o tempo isquêmico e criar condições de ir se adaptando ao organismo hospedeiro.

**Métodos:** Já em CEC, a primeira anastomose a ser feita é a da aorta, reperfundindo as artérias coronárias e recuperando os batimentos. As restantes são realizadas com o coração batendo em ritmo sinusal, sendo a da artéria pulmonar a última. Esta metodologia foi aplicada em 10 pacientes receptores, sendo oito do sexo masculino, com idades entre 16 e 69 (média de 32,7 anos), PSAo 90-100 (média de 96 mmHg), PSAP 25-65 (média de 46,1 mmHg), RVP 0,9-5,0 (média de 3,17 Wood), GTP 4-13 (média de 7,9 mmHg). Entre os 10 doadores, sete eram do sexo masculino, com idade entre 15 e 48 (média 27,7 anos), peso entre 65 e 114 kg (média de 83,1 kg). As causas do coma encefálico foram: TCE (cinco), AVCH (quarto) e tumor cerebral (um).

**Resultados:** O tempo isquêmico variou de 58 a 90 minutos (média 67,6 minutos), sendo que oito doadores estavam em hospitais da região metropolitana de São Paulo e dois em cidades distantes. Todos os enxertos, após completadas as anastomoses, retomaram o fluxo e o débito, mantendo bons parâmetros, com baixa dosagem de inotrópico e mantiveram estas condições no pós-operatório imediato. Não ocorreram óbitos e todos os pacientes obtiveram alta hospitalar. A

evolução tardia variou de 20 dias a 10 meses, tendo ocorrido um óbito ao 4º mês pós-transplante, por sepse.

**Conclusões:** Esta metodologia, além de reduzir o tempo isquêmico, permite ao órgão doado recuperar e manter seus batimentos sem pré nem pós-carga durante o implante, o que enseja proporcionar recuperação fisiológica, ultraestrutural, imunológica, inflamatória e mecânica do enxerto, com resultados consistentes precoces e tardios.

**Descritores:** Isquemia. Transplante de coração. Cardiac surgical procedures.

## Abstract

**Background and Objective:** We attempt to reduce the ischemic time during implantation of the donor heart in the bicaval bipulmonary orthotopic position using normothermic beating heart and thus, facilitate the transplanted heart adaptation to the recipient. This study presents a small experience about a new strategy of myocardial protection during heart transplant.

**Methods:** In cardiopulmonary bypass, the aorta anastomosis was done first, allowing the coronary arteries to receive blood flow and the recovering of the beats. The rest of the anastomosis is performed on a beating heart in sinus rhythm. The pulmonary anastomosis is the last to be done. This methodology was applied in 10 subjects: eight

1. Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Médico chefe da Seção Médica de Transplantes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC/SP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Doutor em Medicina, Cirurgião Cardiovascular do IDPC/SP, São Paulo, SP, Brasil.
3. Doutor em Medicina, Cardiologista do IDPC/SP, São Paulo, SP, Brasil.
4. Pós-graduando, Cardiologista do IDPC/SP, São Paulo, SP, Brasil.
5. Doutor em Medicina, Imunologista do IDPC/SP, São Paulo, SP, Brasil.
6. Livre Docente, Cardiologista do IDPC/SP, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC/SP), São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Jarbas J. Dinkhuysen  
Av. Dr. Dante Pazzanese de Cardiologia, 500 – 10º andar – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-909  
E-mail: j.dinkhuysen@uol.com.br

Artigo recebido em 23 de maio de 2011  
Artigo aprovado em 13 de outubro de 2011

males, age 16-69 (mean 32.7 years), SPAo 90-100 mmHg (mean 96 mmHg), SPAP 25-65 mmHg (mean 46.1 mmHg), PVR 0.9 to 5.0 Wood (mean 3.17 Wood), GTP 4-13 mmHg (mean 7.9 mmHg), and eight male donors, age 15-48 years (mean 27.7 years), weight 65-114 kg (mean 83.1 kg). Causes of brain coma: encephalic trauma in five hemorrhagic stroke in four, and brain tumor in one.

**Results:** The ischemic time ranged from 58-90 minutes (mean 67.6 minutes) and 8 donors were in hospitals of Sao Paulo and two in distant cities. All grafts assumed the cardiac output requiring low-dose inotropic therapy and maintained

these conditions in the postoperative period. There were no deaths and all were discharged. The late evolution goes from 20 days to 10 months with one death occurred after 4 months due to sepsis.

**Conclusion:** This method, besides reducing the ischemic time of the procedure, allows the donated organ to regain and maintain their beats without pre or after load during implantation entailing the physiological recovery of the graft.

**Descriptors:** Ischemia. Heart transplantation. Cardiac surgical procedures.

## INTRODUÇÃO

A proteção miocárdica efetiva é compromisso que se situa entre duas estratégias opostas, a de reduzir as necessidades metabólicas, pela parada cardíaca em baixas temperaturas, e a de aumentar a temperatura miocárdica durante a parada, para incrementar as chances de recuperação imediata da função cardíaca. A cardioplegia cristalóide a 4°C obviamente reduz as necessidades metabólicas, mas não é suficiente para prover adequada proteção [1] e a reperfusão quente que proporciona recuperação imediata da função cardíaca reverte proteção induzida pela cardioplegia cristalóide fria [2].

A despeito dos avanços nos transplantes cardíacos, permanece ainda a falta de doadores e, quando possível, a situação ideal é a captação do enxerto preferencialmente sem grandes tempos isquêmicos. Os vários protocolos de preservação do órgão doado utilizam a parada hipotérmica induzida por várias soluções cristalóides cardioplégicas, contudo, trata-se de estado subótimo quando se associa a tempos isquêmicos elevados.

O dano isquêmico contribui para riscos de disfunção primária do enxerto e limita entre 4 a 6 horas o período seguro entre parar de bater no doador e recuperar os batimentos já implantado no receptor. Várias pesquisas foram desenvolvidas para melhorar os resultados e, em 1991, Lichtenstein et al. [3] introduziram a normotermia com o coração batendo e outros autores [4,5] acompanharam a técnica. Por outro lado, a cardioplegia sanguínea tem sido sugerida como método mais apropriado para preservação do coração doado [6] e a perfusão contínua com o coração batendo amplia o tempo e auxilia a recuperação da função contrátil [7,8].

A hipótese deste trabalho é que, quanto mais precoce for a reperfusão coronária em normotermia com recuperação

dos batimentos cardíacos sem a presença de pré ou pós-carga durante o transplante cardíaco, melhores serão os resultados.

## MÉTODOS

Na Seção Médica de Transplante do IDPC/SP, foram realizados, no período de novembro 1991 a fevereiro de 2011, 288 transplantes cardíacos. Em 10 (3,4%) desses transplantes, foi aplicada nova metodologia na preservação do órgão doado, denominada "Non Working Beating Heart", que consiste em reperfundir as artérias coronárias do enxerto, recuperar e manter os batimentos em normotermia sem que o mesmo tenha pré e pós-carga, durante o implante.

O processo de captação e retirada do órgão doado não sofreu modificações e, após exame do enxerto visual e palpatório de eventuais alterações (placas de ateroma nas artérias coronárias, frêmitos palpáveis, alterações anatômicas, etc.) é feita a cardiectomia após a aplicação de 1000 ml de cardioplegia cristalóide a 4°C (solução Celsior®) na raiz da aorta, obtendo-se o relaxamento miocárdico completo. A seguir, o órgão é acondicionado em condições estéreis a 4°C, para transporte terrestre ou aéreo.

Neste ínterim, o receptor compatível é colocado em sala de operações, monitorizado, e, mediante anestesia geral com ventilação mecânica e através de toracotomia mediana transesternal, o coração nativo é exposto. No momento em que o órgão doado chega à sala de operações, é instalada no receptor a circulação extracorpórea (CEC) por canulação da aorta e de ambas veias cavas. Após início da CEC e estabilização, por meio de parada anóxica, o órgão é removido, permanecendo cotos das veias pulmonares direita e esquerda, veia cava inferior e superior, artéria pulmonar e aorta [9], mantendo-se a temperatura esofágica

ao redor de 35°C. Imediatamente antes de serem iniciadas as anastomoses, é feita nova aplicação de 500 ml da solução de Celsior® a 4°C, na porção ascendente da aorta do enxerto

A primeira sutura a ser feita é a metade medial da veia pulmonar esquerda, seguida da anastomose da aorta e, após completada, o pinçamento aórtico é interrompido, reperfundindo as artérias coronárias do enxerto, o qual, espontaneamente ou após desfibrilação elétrica, retoma os batimentos em ritmo sinusal, QRS estreito e onda T positiva. Nestas condições são concluídas as anastomoses das veias pulmonares, veia cava inferior, veia cava superior e, finalmente, artéria pulmonar, assumindo, mediante aplicação de drogas inotrópicas em baixa dosagem, o débito e o fluxo sistêmico/pulmonar do receptor.

Com os parâmetros metabólicos e hemodinâmicos estáveis, a CEC é interrompida e, após revisão da hemostasia e drenagem mediastinal, o tórax é fechado por planos e o paciente encaminhado à UTI, respirando por aparelhos. É rotina em nosso serviço, além de monitorização habitual, a instalação de cateter na artéria pulmonar para controle contínuo de pressão sistólica (PSAP), para diagnosticar e tratar insuficiência do ventrículo direito eventualmente determinada por diversos fatores no pós-operatório.

Esta metodologia foi aplicada em 10 receptores, sendo oito do sexo masculino, com idade de 16 a 69 anos (média 32,7 ± 18 anos) e peso variando de 53 a 81 kg (média 62 ± 10 kg). Quanto à etiologia, quatro receptores eram portadores de miocardiopatia isquêmica, dois, de miocardiopatia dilatada, dois apresentavam miocardiopatia, dois, chagásica e orovalvar.

## RESULTADOS

Os dados hemodinâmicos na avaliação pré-transplante foram:

- PSAo 90 a 100 (média 96,4 ± 4,4 mmHg);
- PSAP 25 a 65 (média 50,5 ± 22,8 mmHg);
- RVP 0,9 a 5,0 (média 3,0 ± 1,3 u Wood);
- GTP 4,3 a 13,0 (média 6,9 ± 2,7 mmHg).

Os órgãos transplantados vieram de 10 doadores, oito do sexo masculino, com idade variando de 15 a 48 anos (média 27,7 ± 10 anos), e peso entre 65 e 114 kg (média 83,1 ± 16 quilos). As causas do coma encefálico foram cinco traumatismos cranioencefálicos (TCE), quatro acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (AVCH) e um caso de tumor cerebral.

Não ocorreram óbitos imediatos e todos os pacientes, tanto na sala de operação quanto na UTI, demonstraram boas condições hemodinâmicas, metabólicas e eletrocardiográficas, requerendo baixas dosagens de drogas inotrópicas. O tempo de isquemia variou de 58 a 90 min (média 68 ± 14 min) e o de CEC foi de 90 a 140 min (média 116 ± 19 min). O tempo de permanência na UTI em nove

pacientes variou de 2 a 5 dias (média 3,4 ± 1,3 dias), exceto um caso com dano neurológico, com 30 dias. O tempo de internação na enfermaria variou de 7 a 36 dias (média 16 ± 10 dias), sendo que, em dois casos (neurológico e mediastinite), foram 30 a 36 dias. Todos os pacientes receberam alta hospitalar em boas condições clínicas.

A evolução tardia variou de 20 dias a 10 meses, tendo ocorrido um óbito ao 4º mês pós-transplante, por sepse.

## DISCUSSÃO

A preservação do enxerto com finalidade de transplante é processo fundamental à luz dos avanços científicos e tecnológicos, permitindo avaliação integral do órgão e de sua disponibilidade e das diversas alternativas para sua preservação durante a isquemia após a retirada do doador e o implante no receptor.

É evidente que invariavelmente ocorrerá dano tissular de maior ou menor grau no processo de procura, preservação e implante do órgão [10,11], de tal sorte que os efeitos fisiopatológicos da morte encefálica, a hipoxia no momento de retirada e transporte, assim como as lesões por isquemia/reperfusão, são fatores deletérios no processo de transplante cardíaco.

Com as técnicas atuais de preservação, se considera como tempo seguro de isquemia entre 4 a 6 horas [9,12] e períodos maiores estão relacionados com falhas primárias do enxerto, sobretudo se há associação com procedimento de preservação inadequado.

A manutenção da viabilidade orgânica durante a preservação do enxerto é importante pré-requisito para bons resultados e, considerando-se a prática atual de aceitar órgãos de doadores mais velhos e, eventualmente, limítrofes, as técnicas de preservação se tornaram mais relevantes. Assim sendo, muitas equipes usam a parada hipotérmica, entretanto, este método foi desenvolvido quando havia grande oferta de doadores mais jovens e com qualidade do enxerto e, nos dias atuais, com a necessidade de estender os critérios de doação, limitações a esta metodologia podem ser questionadas. Maathuis et al. [13], em elegante artigo, chamam a atenção para este cenário, com sugestões a novas técnicas de proteção miocárdica.

A cirurgia cardíaca com o coração batendo tem ganhado espaço nos últimos tempos, contudo existem poucos estudos com o objetivo de verificar sua eficácia. Mo et al. [14] publicaram bons resultados, expandindo assim este conceito pouco usado no passado.

Osaki et al. [15] chamam a atenção para o uso de perfusão miocárdica contínua para ressuscitação de corações doados, inicialmente com cardioplegia sanguínea a 20°C e, após, sangue oxigenado em temperatura variando de 20° a 37°C, o que de certo modo é aplicado no método descrito neste trabalho. Por outro lado, manutenção do coração batendo

na preservação do enxerto demonstrou melhores resultados quando comparado a preservação com hipotermia e solução cardioplégica da Universidade de Wisconsin, expandindo o tempo de preservação com segurança e dando aos cirurgiões meios de avaliar melhor a aplicabilidade daquele órgão e facilitando o transporte muitas vezes de longa distância [8].

Dentro desta linha de raciocínio, e partindo da hipótese de manutenção de perfusão contínua do coração doado e mantidos seus batimentos, foi desenvolvido aparato portátil de preservação e transporte [7], no qual são monitorizados contratilidade, metabolismo e funções vasomotoras, estendendo o tempo de preservação e evitando a injúria causada pela isquemia tempo-dependente. Os benefícios potenciais são vários [16,17], pois o suprimento contínuo de oxigênio e substratos energético facilitam o metabolismo aeróbico, sendo desnecessária a aplicação de hipotermia importante. Ocorre contínua lavagem de metabólitos tóxicos, o que aumenta o tempo de preservação do enxerto com segurança, facilitando sobremaneira a logística, muitas vezes difícil e complexa [18,19].

Em 1986, tivemos oportunidade de publicar metodologia experimental de preservação de órgãos torácicos em normotermia e em condições fisiológicas denominada preparado cardiopulmonar [20], que consta da retirada do conjunto cardiopulmonar em bloco do doador, sendo mantido por períodos de até 11 horas e depois transplantado para outro animal de experimentação, com bons resultados. Isto consubstancia o conceito de manter os batimentos em normotermia, e a preservação dos órgãos parece ser mais consistente do que a aplicação de soluções cardioplégicas e hipotermia. Brockmann et al. [21] afirmam que a preservação de órgãos por perfusão normotérmica mantém os parâmetros fisiológicos de fluxo e pressão, proporciona maior tempo e sucesso nos transplantes, tendo potencial de aumentar o número de órgãos doados para transplantes.

Em modelos experimentais de pesquisa, existem várias publicações [22-26], nas quais foi aplicado o implante heterotópico de coração retirado de animais de experimentação e implantado no abdome ou pescoço após as oclusões por sutura das funções das veias cava superior e inferior com o átrio direito e das veias pulmonares direita e esquerda com o átrio esquerdo, nos quais a aorta do enxerto é anastomosada término-lateralmente com a aorta abdominal ou com a carótida comum e a artéria pulmonar com a porção abdominal da veia cava inferior ou com a jugular, estabelecendo situação onde os batimentos do enxerto são mantidos devido à perfusão coronária e retorno do seio coronário direcionado ao sistema venoso (Figura 1).

Nestas condições, são mantidos os batimentos, mas sem pré nem pós-carga, processo este denominado "non working beating heart", sendo um dos métodos de preservação miocárdica que mais se aproxima à fisiologia normal.

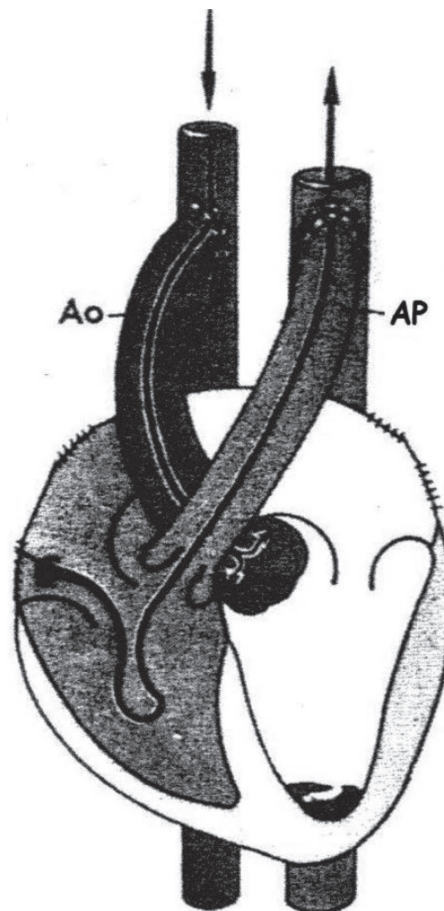


Fig. 1 – Implante heterotópico sem pré ou pós-carga

A metodologia apresentada no presente trabalho, na realidade, é um processo híbrido entre preservação com solução cardioplégica hipotérmica na retirada do órgão do doador e transporte e reperfusão coronária em normotermia com o coração batendo sem pré ou pós-carga, no implante do enxerto no receptor. A primeira anastomose a ser feita é a da aorta e imediatamente as artérias coronárias são reperfundidas em normotermia, recuperando-se os batimentos precocemente, e, durante todo o procedimento, estas condições são mantidas, permitindo ao enxerto a possibilidade de recuperação mais precocemente da função contrátil, eliminação de metabólitos tóxicos e interação positiva com o hospedeiro, sem a necessidade de manutenção do fluxo e do débito cardíaco, pois a CEC realiza esta função.

O que se observou nesta pequena casuística (10 casos) foram resultados que chamam a atenção pelo desempenho, ao assumir totalmente a função cardíaca, com contratilidade boa e demonstrando parâmetros no pós-operatório muito satisfatório, sem a constatação de óbitos, baixo débito ou outros eventos clínicos.



## REFERÊNCIAS

1. Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, et al. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation*. 1997;96(1):316-20.
2. Chocron S, Alwan K, Yan Y, Toubin G, Kaili D, Anguenot T, et al. Warm reperfusion and myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(6):2003-7.
3. Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(2):269-74.
4. Wei H, Mingwu C, Wensheng W. Beating heart mitral valve replacement in 2 cases under mild hypothermia cardiopulmonary bypass. *Guangxi Med Coll J*. 1993;10:320-1.
5. Hui L, Wei H, Shifeng W. Aortic valve replacement on the beating heart with continuous retrograde coronary sinus perfusion. *Guangxi Med Univ*. 1996;13:4-6.
6. Ferrera R, Larase A, Marcsek P, Guidollet J, Verdys M, Dittmar A, et al. Comparison of different techniques of hypothermic pig heart preservation. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(5):1233-9.
7. Hassanein WH, Zellos L, Tyrrel TA, Healey NA, Crittenden MD, Birjiniuk V, et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(5):821-30.
8. Lin H, Mo A, Zhang F, Huang A, Wen Z, Ling S, et al. Donor heart preservation in an empty beating state under mild hypothermia. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1518-23.
9. Dinkhuysen JJ. Transplante cardíaco ortotópico bicaval/bipulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(3):268-72.
10. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988;45(4):673-6.
11. Fragomeni LS, Bonser RS, Stempfle U, Ring SW, Kaye MP, Jamieson SW. Relationship between ischemic time and post-operative performance in cardiac transplantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1989;4(2):139-42.
12. Conte JV. Heart preservation. In: Franco KL, Verrier ED, eds. *Advanced therapy in cardiac surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. Hamilton:BC Decher;2003. p.560-9.
13. Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007;83(10):1289-98.
14. Mo A, Lin H, Wen Z, Lu W, Long X, Zhou Y. Efficacy and safety of on-pump beating heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1914-8.
15. Osaki S, Ishino K, Kotani Y, Honjo O, Svezawa T, Kanki K, et al. Resuscitation of non-beating donor hearts using continuous myocardial perfusion: the importance of controlled initial reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2167-71.
16. Jacobs S, Rega F, Meyns B. Current preservation technology and future prospects of thoracic organs. Part 2: heart. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(2):156-9.
17. Cobert ML, West LM, Jessen ME. Machine perfusion for cardiac allograft preservation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(5):526-30.
18. Ho EK, Vlad G, Colovai AI, Vasilescu ER, Schwartz J, Sondermeijer H, et al. Alloantibodies in heart transplantation. *Hum Immunol*. 2009;70(10):825-9.
19. Tenderich G, Zittermann A, Prohaska W, Koerfer R. No evidence for an improvement of long-term survival by HLA matching in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1575-9.
20. Dinkhuysen JJ, Souza LCB, Chaccor P, Neger F, Paes Neto F, Arnoni AS, et al. Preparado cardiopulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1986;1(1):20-31.
21. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, et al. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg*. 2009;250(1):1-6.
22. Alonso DR, Starek PK, Minick CR. Studies on the pathogenesis of atheroarteriosclerosis induces in rabbit cardiac allografts by the synergy of graft rejection and hypercholesterolemia. *Am J Pathol*. 1977;87(2):415-42.
23. Foegh ML, Khirabadi BS, Nakanishi T, Vargas R, Ramwell PW. Estradiol protects against experimental cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc*. 1987;19(4 Suppl 5):90-5.
24. Clausell N, Molossi S, Sett S, Rabinovitch M. In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha in cholesterol-fed rabbits after cardiac transplant inhibits acute coronary artery neointimal formation. *Circulation*. 1994;89(6):2768-79.
25. Mitchell SV, Mottram PL, Purcel LJ, Dumble LJ, Millar RJ, Clunie GJ. A rabbit model for heterotopic cardiac transplantation. *Transplantation*. 1990;49(4):835-7.
26. Contreras CAM. Efeito da nanoemulsão lipídica associada a paclitaxel na prevenção da doença vascular do coração transplantado. Estudo experimental em coelhos [Tese de Doutorado]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;2010. 143p.