

Doadores Limítrofes no Transplante de Coração

*Autoria: Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos*

Elaboração Final: 14 de outubro de 2008

Participantes: Castro MCR, Bernardo WM, Wroclawski ER,
Fiorelli AI, Oliveira Jr JL, Santos RHB, Contreras
CAM, Moreira MC, Mejia J, Lourenço Filho DD

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Para a confecção da primeira Diretriz sobre o uso de doadores considerados limítrofes, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) constituiu uma força tarefa composta por membros pertencentes a equipes transplantadoras de diferentes especialidades que mantêm serviços em atividade. Na escolha levou-se em consideração, além da constância, a intensidade da atividade transplantadora de cada uma delas. Os membros convidados foram divididos em grupos de trabalho de acordo com a especialidade do órgão transplantado, onde os questionamentos básicos foram similares entre eles, respeitando-se apenas as peculiaridades de cada um dos órgãos transplantados. A ABTO ofereceu extensa revisão da literatura sobre o tema: “doador limítrofe” a cada um dos grupos, elegendo-se trabalhos com os melhores níveis de evidência para que servissem de sustentação às respostas a um questionário específico, respeitando-se as peculiaridades de cada especialidade transplantadora. Estimulou-se, também, a ampliação da literatura, tendo-se como meta a escolha daqueles trabalhos com maior evidência. Cada grupo de trabalho tinha um coordenador de redação que era responsável por reunir em um documento único, após ampla discussão interna com os membros relatores do seu grupo, as orientações que comporiam as determinações da diretriz específica para o tipo de órgão transplantado correspondente a sua especialidade. Este documento foi apresentado em reunião plenária para que todos os membros dos demais grupos de trabalho envolvidos tomassem conhecimento universal e pudessem opinar de forma interdisciplinar. A partir de então surgiram orientações decisivas que serviram para finalizar este documento sobre a utilização de doadores limítrofes.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Auxiliar médicos e outros profissionais em decisões relativas à utilização de doadores considerados limítrofes, discutindo-se complicações, questões éticas e resultados esperados com este grupo de doadores. Essa diretriz não tem a pretensão de estabelecer indicações ou contraindicações de uso de doadores específicos, considerados como limítrofes, mas sim de auxiliar a prática médica com fornecimento de linhas gerais de condutas, que devem ser analisadas levando-se em consideração as características individuais de cada potencial doador.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

CONCEITO E NOMENCLATURA

Um doador é considerado como não ideal quando apresentar características clínicas desfavoráveis, de origens cardíacas ou sistêmicas, tidas previamente como contraindicações para o transplante cardíaco. Questões logísticas que envolvem o transplante podem se constituir em fatores determinantes para que um determinado doador, clinicamente adequado, seja considerado desfavorável para determinados receptores. Na literatura, estes doadores desfavoráveis têm recebido diferentes denominações, tais como: doadores expandidos, marginais, não ideais ou doadores limítrofes, onde esta última denominação será aqui adotada por se adequar melhor a nossa língua¹(B)²(C).

RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DO PROBLEMA

A elevada prevalência da insuficiência cardíaca tem gerado aumento do número de candidatos nas listas de espera para o transplante cardíaco e o mesmo não ocorre com a disponibilidade de órgãos viáveis para doação³(B). A reavaliação dos limites habitualmente empregados na seleção dos doadores de coração tem o propósito de ampliar o número de transplantes. Este fato é corroborado pelas dificuldades no emprego de assistência circulatória mecânica e pela carência de alternativas aos receptores em prioridade ou de alto risco³(B).

FATORES DE RISCO

Os itens abaixo são considerados fatores de risco para a sobrevida do enxerto e do receptor:

- História de câncer no doador⁴(B);
- Receptor feminino⁴(B);
- Receptor masculino e doador feminino⁴(B);
- Morte do doador por acidente vascular cerebral hemorrágico⁴(B);

- Idade do doador acima de 50 anos (Risco Relativo: 1,5)^{4,5}(B);
- Relação entre o peso doador e do receptor igual ou inferior a 0,5 (Risco Relativo: 1,3)⁴(B);
- Tempo de anoxia maior ou igual a 36 minutos (Risco Relativo: 1,4)⁵(B);
- Disfunção de ventrículo esquerdo com fração de ejeção inferior a 45%⁴(B);
- Uso de altas doses de fármacos vasoativos (dopamina maior que 15 µg/kg.min)⁴(B).

QUAIS OS DOADORES DE CORAÇÃO QUE TEMOS NO BRASIL? IMPACTO NA SOBREVIDA DO ENXERTO E DO PACIENTE RECEPTOR COM O DOADOR LIMÍTROFE

Os fatores abaixo discriminados apresentam impacto na mortalidade do paciente receptor¹(B):

- Idade acima de 50 anos;
- Retirada do enxerto à distância;
- Receptor adulto com peso superior a 20% do doador;
- Uso de altas doses de fármacos vasoativos (dopamina maior que 15 µg/kg.min);
- Tempo de isquemia superior a 4 horas.

IMPACTO DA IDADE DO DOADOR

A idade do doador acima de 50 anos é fator de risco na sobrevida do receptor, com risco relativo igual a 1,5^{4,5}(B).

DOADORES LIMÍTROFES PARA USO PEDIÁTRICO

A tolerância para doadores na faixa etária pediátrica é maior, considerando-se a escassez de órgãos. Os fatores que interferem na sobrevida do enxerto ou do paciente são:

- Peso do doador superior a 300% do receptor⁶(B);
- Doador do sexo feminino⁶(B);
- Tempo de anoxia do coração superior a 5-6 horas⁷(B);
- Incompatibilidade ABO. Para receptores neonatos e pediátricos tem-se observado boa tolerância imunológica com impacto na sobrevida dos pacientes em lista de espera, todavia, com piores resultados em comparação aos com doadores compatíveis⁸(B).

PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO DE DOADORES COM CORAÇÃO PARADO

O uso de coração parado apresenta aspectos históricos relevantes no transplante cardíaco, todavia, atualmente não existe evidência para o seu emprego.

DOADORES COM TUMORES

As neoplasias malignas, em geral, são contraindicação para utilização do coração, exceto:

- Neoplasias cutâneas de baixo grau de malignidade⁹(B);

- Carcinoma *in situ* de útero⁹(B);
- Neoplasias primárias do sistema nervoso central¹⁰(B):
 - Neoplasias gliais:
 - ◆Astrocitoma anaplásico;
 - ◆Astrocitoma pilocítico;
 - ◆Xantastrocitoma pleomórfico;
 - ◆Astrocitoma subependimal de células gigantes;
 - ◆Oligodendroglioma;
 - ◆Oligoastrocitoma;
 - ◆Ependimoma;
 - ◆Ependimoma mixopapilar;
 - ◆Subependimoma;
 - ◆Papilomas de plexo coróide;
 - ◆Glioma coróide ventricular.
 - Neoplasias neuronais e neurogliais:
 - ◆Gangliocitoma;
 - ◆Astrocitoma / ganglioglioma infantil desmoplásico;
 - ◆Tumor neuroembrionário desmoplásico;
 - ◆Ganglioglioma;
 - ◆Neurocitoma central;
 - ◆Liponeurocitoma do cerebelo.
 - Meningiomas:
 - ◆Meningioma atípico;
 - ◆Meningioma de células coróides.
 - Diversos:
 - ◆Craniofaringiomas;
 - ◆Hemangioblastomas (não associadas à síndrome de Von Hippel-Lindau);
 - ◆Schwannomas;
 - ◆Pinealocitoma.
 - Neoplasias do sistema nervoso central associadas a risco elevado de transmissão – contraindicação relativa¹⁰(B):
 - ◆Astrocitoma anaplásico;
 - ◆Oligodendroglioma anaplásico;
 - ◆Oligoastrocitoma anaplásico;
 - ◆Ependimoma anaplásico;
 - ◆Tumor de plexo coróide;
 - ◆Gliomatose cerebral.

DOADOR ANENCÉFALO

Não há evidência nem suporte legal definitivo para utilização de corações de “doadores anencéfalos”.

COMO OTIMIZAR A ESCOLHA DO DOADOR LÍMITROFE PARA O MELHOR “RECEPTOR”?

ANÁLISE MÉDICA *VERSUS* ÉTICA

O uso dos doadores limítrofes tem por finalidade aumentar a disponibilidade de órgãos, todavia, deve-se ressaltar que os resultados não são similares aos obtidos com doadores tidos como ideais^{11,12}(B).

Assim sendo, a sua utilização estaria mais bem indicada em pacientes listados em caráter de prioridade, para receptores pertencentes a grupos sanguíneos menos frequentes (B/AB), na tentativa da expansão das indicações de transplante para situações não convencionais ou polêmicas, tais como:

- Receptor idoso (> 65 anos) com diabetes melito dependente de insulina ou com lesão em órgão-alvo^{9,10}(B);
- Retransplante crônico^{11,12}(B);
- Artrite reumatóide, esclerose múltipla^{11,12}(B);
- Insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dl)^{11,12}(B);
- Portadores do vírus C da hepatite ou do vírus HIV^{11,12}(B).

O respeito à lista de receptores deve ser sempre garantido. Na utilização dos doadores limítrofes, o termo de consentimento informado ao receptor tem que ser específico quanto aos riscos potencialmente aumentados em relação à utilização de doadores ideais e, por outro lado, ressaltar os benefícios da maior sobrevida em relação à evolução natural da cardiomiopatia^{11,12}(B).

DOADORES LÍMITROFES *VERSUS* ÉTICA. EM QUEM UTILIZÁ-LOS?

O conceito de doador limítrofe é controverso na literatura, todavia, a sua utilização, a despeito de se obter resultados inferiores em relação aos doadores ditos como ideais, deve garantir resultados superiores ao tratamento clínico convencional. A criação de listas alternativas para pacientes previamente rejeitados para transplante com a utilização de doadores recusados por todas as equipes transplantadoras não deveria apresentar resultados similares àqueles obtidos com receptores convencionais, pois nestas situações dever-se-ia rever os conceitos de doador limítrofe e os critérios de inclusão dos receptores para as ditas listas alternativas¹²(B).

A aceitação de doadores limítrofes pode aumentar a oferta de órgãos para transplante em 30% a 40%.

A aceitação de doador limítrofe justifica-se, pois pacientes que receberam este tipo de enxerto apresentaram expectativa de vida superior aos que se encontravam em tratamento clínico, mas com resultados inferiores aos transplantes realizados com doadores considerados ideais^{11,12}(B).

Termo de consentimento de doador limitrofe para transplante cardíaco

Termo de consentimento livre e esclarecido para realização de transplante cardíaco com doador limitrofe

Eu, _____, RG _____, CPF _____, autorizo a equipe do Hospital _____ a realizar do transplante cardíaco com doador limitrofe. Atesto que fui devidamente informado sobre os riscos, benefícios, e potenciais complicações deste procedimento.

Atesto que ouvi, li e compreendi as informações atentamente e as explicações que a equipe transplantadora forneceu. Nesta ocasião, tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas adequadamente. Autorizo a realização de qualquer outro tratamento ou procedimento que se fizer necessário na evolução do transplante.

Paciente _____ Responsável Legal _____ Grau de parentesco _____

Assinatura _____

Nome em letra de forma _____

RG _____ CPF _____

Assinatura da testemunha _____

_____, ____/____/____

TERMO DE RESPONSABILIDADE MÉDICA

(a ser preenchido por um dos médicos da equipe de transplante)

Declaro que expliquei clara e detalhadamente ao paciente Sr(a) _____ e a seu responsável legal, Sr(a) _____, sobre transplante cardíaco com doador limitrofe, incluindo sua indicação, riscos e benefícios. Respondi adequadamente a todas as perguntas formuladas.

Nome do Médico _____ CRM _____

Assinatura do Médico _____

_____, ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: INGRESSO EM LISTA DE ESPERA

Estou ingressando em lista de espera para receber transplante cardíaco no Hospital _____ e aceito receber um coração de doador considerado como limitrofe, e declaro que fui devidamente informado quanto aos riscos e benefícios do procedimento proposto.

Paciente _____ Responsável Legal _____ Grau de parentesco _____

Assinatura _____

Nome em letra de forma _____

RG _____ CPF _____

Assinatura da testemunha _____

PROBLEMAS DE SOROLOGIA E INFECÇÃO

Constituem-se contraindicações absolutas para doação:

- Doador portador de vírus HIV, HTLV^{13,14}(D);
- Infecções agudas sistêmicas, como sarampo, rubéola, adenovírus, enterovírus, meningoencefalite herpética, malária, hepatite viral em atividade, tuberculose disseminada^{13,14}(D).

Infecção localizada, no doador, não é contraindicação à utilização do coração¹³(D).

Infecção sistêmica com hemocultura positiva, com tratamento específico do doador e profilaxia secundária do receptor, não é contraindicação para utilização do enxerto¹⁵(B)¹³(D).

A utilização de doadores com infecção pelo VHB ou VHC dever-se-ia restringir aos receptores com a mesma infecção comprovada, à exceção dos receptores que se encontram em prioridade¹⁶(B).

A infecção do doador pelo citomegalovírus não contraindica a doação. Quando o enxerto for alocado para um receptor deve ser realizada profilaxia de rotina contra citomegalovírus¹³(D).

DESproporção e Alterações Macroscópicas

Peso e altura não devem ser usados como os únicos critérios de exclusão, quando houver discrepância extrema entre doador e receptor. Nessas situações, recomenda-se a realização de ecocardiograma para estimar as dimensões do enxerto¹(B)¹⁷(D).

Em casos de trauma torácico grave, com contusão miocárdica comprovada e com alterações ecocardiográficas, deve-se evitar a doação. Na ausência de comprovação de anormalidades, não há restrição à utilização do enxerto¹⁸(B).

ANTECEDENTES SOCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DO DOADOR E AS CAUSAS DE ÓBITO

Pacientes considerados de alto risco para a síndrome da imunodeficiência adquirida, tais como usuários de drogas, comportamento sexual alterado, ou ambos, porém, com sorologia negativa para HIV e hepatite, podem ser considerados doadores¹⁹(B).

Alcoolismo crônico é um fator de risco importante para disfunção do enxerto e, portanto, doadores com histórico desta situação não devem ser considerados para a doação^{6,20}(B).

REFERÊNCIAS

1. Chen JM, Sinha P, Rajasinghe HA, Suratwala SJ, McCue JD, McCarty MJ, et al. Do donor characteristics really matter? Short- and long-term impact of donor characteristics on recipient survival, 1995-1999. *J Heart Lung Transplant* 2002;21: 608-10.
2. Boudaa C, Perrier JF, Lalot JM, Treuvey L, Voltz C, Strub P, et al. Analysis of the criteria that contribute to the decision to harvest the heart in brain-dead organ donors. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:765-72.
3. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list: implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1553-61.
4. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 945-55.
5. Kron IL, Tribble CG, Kern JA, Daniel TM, Rose CE, Truweit JD, et al. Successful transplantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann Surg* 1993;217: 518-24.
6. Tamisier D, Vouhé P, Le Bidois J, Mauriat P, Khoury W, Leca F. Donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation: a word of caution about small grafts. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:190-5.
7. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL. Risk factors for graft failure associated with pulmonary hypertension after pediatric heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107: 985-9.
8. West LJ, Karamlou T, Dipchand AI, Pollock-BarZiv SM, Coles JG, McCrindle BW. Impact on outcomes after listing and transplantation, of a strategy to accept ABO blood group-incompatible donor hearts for neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:455-61.
9. Morath C, Schwenger V, Schmidt J, Zeier M. Transmission of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 2005;80(1 suppl):S164-6.
10. Venettoni S, Grigioni W, Grossi P, Gianelli Castiglione A, Nanni Costa A. Criteria and terms for certified suitability of organ donors: assumptions and operational strategies in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43:279-86.
11. Felker GM, Milano CA, Yager JE, Hernandez AF, Blue L, Higginbotham MB, et al. Outcomes with an alternate list strategy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1781-6.
12. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM, Mancini DM, Kherani AR, Fal JM, et al. Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor

- organ utilization. *Ann Thorac Surg* 2005;80: 224-8.
13. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730-9.
 14. Sarmiento A, Freitas F, Tavares AP, Machado D. Organ donor viral screening and its implications in transplantation: an overview. *Transplant Proc* 2000;32: 2571-6.
 15. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999;68:1107-11.
 16. Gasink LB, Blumberg EA, Localio AR, Desai SS, Israni AK, Lautenbach E. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *JAMA* 2006;296:1843-50.
 17. Chan BB, Fleischer KJ, Bergin JD, Peyton VC, Flanagan TL, Kern JA, et al. Weight is not an accurate criterion for adult cardiac transplant size matching. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1230-6.
 18. Schüller S, Parnt R, Warnecke H, Matheis G, Hetzer R. Extended donor criteria for heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988;7:326-30.
 19. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1268-75.
 20. Houyel L, Petit J, Nottin R, Duffet JP, Macé L, Neveux JY. Adult heart transplantation: adverse role of chronic alcoholism in donors on early graft function. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1184-7.