

Artigo original

Alterações no consumo de oxigênio, na difusão da membrana alvéolo-capilar e anormalidades músculo esqueléticas observadas após transplante cardíaco

Impairment in oxygen uptake on alveolo-capillary membrane diffusion and musculoskeletal abnormalities after heart transplantation

Luciana Leitão Santos*, Gisele Alves Guimarães**

.....

*Fisioterapeuta graduada pela Universidade Católica do Salvador,

**Docente da disciplina de Pneumologia do Curso de Fisioterapia da Universidade Católica do Salvador

Palavras-chave:

Transplante cardíaco,
exercício,
músculoesquelético.

Key-words:

Heart transplantation,
exercise, skeletal
muscle.

Resumo

Objetivo: Observar as anormalidades persistentes após transplante cardíaco e a influência destas na capacidade para o exercício.

Métodos: Foi realizada revisão da literatura nos últimos 13 anos através dos bancos de dados Medline, Lilacs e livros publicados no período.

Resultados: Ainda que, após a intervenção cirúrgica, haja um incremento na performance cardíaca, nos sintomas e na hemodinâmica, as alterações no consumo de oxigênio, na difusão da membrana alvéolo-capilar e anormalidades músculoesqueléticas persistem após o transplante cardíaco, apesar da discreta melhora.

Conclusões: Anormalidades músculoesqueléticas, na difusão da membrana alvéolo capilar e no consumo de oxigênio adquiridas no curso da insuficiência cardíaca congestiva, não são curadas após transplante cardíaco. Esses resultados interferem diretamente na capacidade para o exercício desses pacientes.

Abstract

Objective: To observe persistent abnormalities after heart transplantation and its influence on exercise capacity.

Methods: Literature review was realized included the last 13 years, in Medline and Lilacs data base, and books published during the same period.

Results: Even though, after surgical intervention, there was a improvement in cardiac performance, symptoms and hemodynamics, uptake oxygen changes, alveolo-capillary membrane diffusion changes and musculoskeletal abnormalities persists after heart transplantation, despite minimal improvement.

Conclusions: Impairment at oxygen uptake, on alveolo-capillary membrane diffusion and musculoskeletal after heart transplantation acquired in congestive heart failure are not cure after heart transplantation. This results interferes directly on exercise capacity in these patients.

Artigo recebido 24 de fevereiro de 2003; aceito 15 de maio de 2003.

Endereço para correspondência: Luciana Leitão Santos, Rua Guilherme Marback, 6, Bonfim, 40415-160 Salvador BA, Tel : (71) 312-7071/9141-5129, E-mail: luciana-leitao@bol.com.br

Introdução

A insuficiência cardíaca grave constitui-se num estado fisiopatológico no qual um déficit na função cardíaca é responsável pela incapacidade do coração em bombear sangue num ritmo capaz de suprir as necessidades metabólicas dos tecidos. A insuficiência cardíaca grave tem como causas mais comuns a aterosclerose, cardiomiopatia, valvulopatia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e pericardiopatia, as quais têm como condições associadas mudanças nos hábitos de vida e ao envelhecimento populacional global. No Brasil, as causas mais comuns são: miocardiopatia dilatada, seguida de miocardiopatia chagásica e isquêmica [1].

O transplante cardíaco é a terapêutica de escolha para pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária ao tratamento clínico no qual a intervenção medicamentosa e cirúrgica convencional prévia (troca de válvulas, aneurismectomia, revascularização miocárdica ou implante de marcapasso/desfibrilador) falharam [1,2]. Tal fato tornou-se possível devido a evolução tecnológica, medicamentosa e de pesquisas direcionadas para essa intervenção.

O presente estudo tem por objetivo apresentar as alterações no consumo de oxigênio, na difusão da membrana alvéolo-capilar e as anormalidades músculo-esqueléticas persistentes nos pacientes submetidos à transplante cardíaco e a influência dessas na capacidade ao exercício, ressaltando a importância desses conhecimentos para o bom andamento do programa de reabilitação cardíaca.

Metodologia

Esse artigo de revisão de literatura teve suas referências obtidas através de pesquisa por meio da base de dados Medline e Lilacs. As palavras-chave utilizadas foram: transplante cardíaco, exercício e músculo esquelético. A busca de artigos inclui ainda checagem manual de referências e capítulos de livros. Foram encontrados artigos publicados em várias línguas, sendo selecionados apenas aqueles publicados nos idiomas inglês e português. Dessas referências, foram selecionados 20 artigos que preencheram outros critérios de inclusão: ano de publicação compreendido entre 1988 e 2001 e apresentação de dados referentes as alterações observadas após o transplante cardíaco. Foram excluídos todos aqueles artigos que tratavam de transplante cardíaco em crianças bem como os que apresentavam descrições do procedimento cirúrgico e outros procedimentos médicos e farmacológicos.

Dos artigos selecionados, 6 são do Brasil, 4 dos Estados Unidos, 3 do Canadá, 3 da Alemanha, 2 do Reino Unido, 1 da França e 1 da Suécia. Os livros ou capítulos de livros utilizados também tiveram anos de publicação coincidentes com os dos artigos.

Alterações observadas após o transplante cardíaco

Apesar de todo o aprimoramento da técnica, a infecção permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade significativa após o transplante, mesmo com a utilização de modernos antimicrobianos [1]. Além dessa complicação, o transplantado está sujeito aos efeitos da imunossupressão [1-6] e do descondicionamento pré-transplante [22,23,25,26]. A qualidade de vida do paciente após o transplante melhora consideravelmente, revelando melhorias quanto as limitações funcionais, possibilitando o retorno ao trabalho e reintegração na sociedade [8]. Após a intervenção cirúrgica, há uma melhora na hemodinâmica, na performance cardíaca e nos sintomas, mas, ainda assim, a capacidade para o exercício é prejudicada [9-11]. A presente revisão apresenta algumas das alterações observadas em pacientes submetidos a transplante cardíaco, as quais influenciam no desenvolvimento de fadiga e conseqüente intolerância ao exercício demonstradas por esses pacientes.

Consumo de oxigênio (VO_2)

O consumo máximo de oxigênio, potência aeróbica máxima ou VO_2 máximo são sinônimos para designar o momento no qual a captação de O_2 alcança um platô durante a prática de atividade física e não mostra qualquer aumento adicional ou aumenta pouco com uma carga adicional de trabalho. Um trabalho físico adicional será realizado pelas reações de transferência de energia da glicose com formação de ácido lático. Sendo assim, o indivíduo ficará exausto e incapaz de continuar a realização da atividade proposta [12].

O VO_2 mede a capacidade funcional dos pulmões e do sistema cardiovascular, relacionando-se e dependendo dos sistemas de fornecimento, transporte, chegada e utilização do oxigênio [12,13]. O VO_2 máximo e o limiar anaeróbico têm sido utilizados para avaliar a gravidade do comprometimento cardíaco [7,13-15]. O consumo de oxigênio está intimamente ligado com a velocidade de utilização de ATP [13]. Os pacientes cardiopatas e transplantados habitualmente não atingem o consumo máximo de O_2 , definindo-se então o VO_2 de pico como o maior VO_2 obtido [15], sendo observado que tais pacientes atingem VO_2 máximo menor que o predito em testes de exercício [7,13-17].

Pacientes com significativa vasculopatia do enxerto alógeno têm também uma baixa tolerância ao exercício com consumo de oxigênio máximo menor que os valores preditos após o transplante. Outros fatores com rejeição, denervação cardíaca (a qual pode influenciar na capacidade para alcançar a frequência cardíaca máxima predita para a idade), terapia imunossupressora, descondicionamento, alteração músculo-esquelética e falha do coração a longo prazo antes do

transplante podem contribuir para o VO_2 máximo abaixo do predito não só em pacientes com vasculopatia do aloenxerto como em todos os receptores de transplante cardíaco [13-20]. A limitação ao exercício é observada na maioria dos pacientes avaliados de acordo com o consumo máximo de oxigênio e máxima carga de trabalho encontradas, levando a uma capacidade de trabalho e absorção de oxigênio reduzidas [17].

Difusão na membrana alvéolo-capilar

A transferência de gás movimentado desde a atmosfera até os alvéolos através da barreira sangue-gás ocorre por difusão. O fluxo sanguíneo pulmonar é grandemente aumentado durante o exercício intenso fazendo com que o tempo de passagem do eritrócito no capilar seja diminuído. Conseqüentemente, o tempo disponível para a oxigenação é menor, porém indivíduos normais respirando ar ambiente não apresentam queda mensurável na PO_2 capilar final [24]. Contudo, se a barreira sangue-gás encontra-se comprometida por algum processo patológico que dificulte a difusão do oxigênio, a velocidade de elevação da PO_2 nos eritrócitos é correspondentemente lenta e esta pode não alcançar o nível de PO_2 do gás alveolar antes que o tempo disponível para sua oxigenação no capilar tenha terminado. Como resultado, observa-se uma diferença na PO_2 existente entre o gás alveolar e o sangue capilar final. O exercício severo reduz o tempo disponível para a oxigenação com conseqüente diminuição da PO_2 [24]. Desse modo, um paciente com debilidade na barreira sangue-gás tem mais chances de apresentar comprometimento na difusão, caso ele se exercite [23].

Pacientes com ICC apresentam freqüentemente deficiência da função respiratória causada por aumento da área cardíaca e efusão pleural recorrentes [23]. Outros fatores que contribuem são: congestão venosa pulmonar com edema intersticial, fibrose progressiva e diminuição da perfusão alveolar [17]. Alterações pulmonares restritivas e obstrutivas ocorrem no curso da deficiência cardíaca. Com a progressão da patologia, mudanças estruturais na membrana alvéolo capilar acontecem resultando em debilidade na capacidade de difusão. As alterações na função respiratórias correlacionadas com mudanças hemodinâmicas são utilizadas como parâmetro para avaliação do estágio e severidade da doença em pacientes com ICC [22].

A prevalência de anormalidades ventilatórias obstrutivas e restritivas são melhoradas após um ano. A capacidade de difusão persiste diminuída após esse período, sugerindo que as mudanças estruturais na membrana alvéolo-capilar desenvolvidas no curso da ICC não regrediram, embora o principal estímulo, a congestão venosa pulmonar, seja revertida após o transplante [22]. Este estudo teve como resposta o transplante como produtor de um aumento na taxa e severidade da anormalidades na difusão pulmonar.

Fisiologicamente, o fluxo sanguíneo disponível limita a transferência de oxigênio para dentro do capilar pulmonar. Em contrapartida, a transferência do monóxido de carbono(CO) é limitada unicamente pela difusão sendo, por esse motivo, o gás de escolha para observar as propriedades de difusão do pulmão [15,16,22,23]. A redução do volume sanguíneo capilar por processo patológico é capaz de diminuir a capacidade de difusão pulmonar. A capacidade de difusão do pulmão para o CO é norteeda pela área e espessura da barreira sangue-gás e pelo volume de sangue nos capilares [24].

Observou-se discreta melhora no fator de remoção pulmonar para o CO como resultado do aumento na capacidade pulmonar total, atribuída a melhora no mecanismo do gradil costal[22]. Apesar da melhora na função ventilatória que ocorre após um ano, não ocorreu melhora adicional após esse período. A capacidade de difusão tem sido mostrada em correlação com a diminuição da capacidade ao exercício. Entretanto, esse fator vem sendo mostrado também como não limitante da capacidade ao exercício em pacientes com ICC e transplantados. As anormalidades ventilatórias têm sido reportadas em conexão com a diminuição da capacidade para o exercício após transplante [22,23].

Anormalidades músculo-esqueléticas

Existem dois tipos de fibra músculo-esquelética classificadas por suas características contráteis e metabólicas. As fibras do tipo I são de contração lenta com padrão de atividade elétrica tônico [19]. Contêm numerosas mitocôndrias relativamente volumosas, sendo resistentes à fadiga e bem apropriadas para o exercício aeróbio prolongado por possuírem alta concentração de enzimas mitocondriais necessárias para alimentar o metabolismo aeróbio. Já as fibras tipo II são de contração rápida com padrão de atividade elétrico-fásica. Possuem alta fadigabilidade e capacidade de gerar energia rapidamente para produzir contrações rápidas e vigorosas. Dependem essencialmente de seus sistemas glicolíticos a curto prazo bem desenvolvidos para a transformação de energia. Acredita-se que o treinamento específico (e talvez a inatividade) possa induzir uma verdadeira transformação de fibras tipo I para tipo II e vice-versa [12].

Pacientes com falência cardíaca crônica, a longo prazo, demonstram alterações na histologia e bioquímica músculo-esquelética incluindo atrofia muscular, diminuição da percentagem de fibras tipo I e aumento nas fibras tipo II e IIb acompanhadas por um decréscimo na capacidade enzimática oxidativa, seguida de decréscimo na capacidade aeróbia. Tais adaptações músculo-esqueléticas em resposta à falência cardíaca resultam em surgimento anaeróbio precoce e fadiga, tendo papel importante na determinação da tolerância e da resposta à intervenção terapêutica [19]. Outra possível explicação para o aumento do número de

fibras tipo II em pacientes com ICC é o resultado da seleção de células tipo I mortas devido ao aumento na formação de radicais livres em fibras oxidadas, transformando as fibras tipo I em tipo II [19].

Pacientes com ICC a longo prazo demonstram metabolismo anaeróbio precoce na musculatura esquelética durante o exercício. As anormalidades intrínsecas no músculo podem também contribuir para o metabolismo anaeróbio precoce. A diminuição do número de fibras tipo I (as quais têm alto potencial para a oxidação aeróbia) e o aumento no número de fibras tipo IIb é um potente estímulo para o aparecimento precoce de metabolismo anaeróbio, contribuindo para a fadiga durante o exercício [16].

O descondicionamento possibilita o aumento na produção de lactato durante o exercício submáximo na musculatura esquelética. Observou-se que, além de alterações na composição da fibra, houve diminuição do número de capilares ao redor de cada fibra. A hipoxia muscular devido a hipoperfusão esteve presente nos pacientes estudados [16]. Pacientes com ICC, a longo prazo, também demonstram depósitos de lipídios aumentados e fibrose músculo-esquelética, sugerindo uma miopatia generalizada [21] causada tanto pelas anormalidades cardíacas, quanto músculo-esqueléticas. Alterações na morfologia mitocondrial também sugerem capacidade enzimática oxidativa reduzida [16].

Os pacientes em estágio final da ICC submetidos à transplante têm melhora na capacidade funcional e na capacidade para o exercício, ainda que reduzida. O aumento, ainda que discreto, na capacidade para o exercício está relacionada com a performance cardíaca melhorada, aumento do índice cardíaco, melhora da função pulmonar pela diminuição da pressão capilar pulmonar, vasodilatação periférica e ativação neurohumoral. A distribuição do tipo de fibra não mudou após transplante, com persistência do predomínio de fibras do tipo II. O número de capilares adjacentes às fibras individualmente também não mudou [19].

A área de secção transversa da fibra aumentou após o transplante. Entretanto, o aumento na área de fibra tornou-se significativo apenas 12 meses após o transplante e as áreas de fibras foram, ainda assim, abaixo dos valores considerados normais [21,26]. O atraso no aumento da área de fibra pode ser atribuído às altas doses de corticóide da imunossupressão. Terapia com altas doses de corticóide está associada com a atrofia músculo-esquelética [21].

Pacientes com ICC possuem depleção rápida anormal de fosfocreatina e aumento da acidose intracelular durante o exercício. Tais anormalidades metabólicas persistem após o transplante. Observou-se uma continuada diminuição na capacidade para o metabolismo oxidativo [25].

Os defeitos músculo-esqueléticos podem ser permanentes e irreversíveis no momento em que o paciente está doente o suficiente para ser submetido ao transplante [25]. Contra esse fato, está a possibilidade de melhora sintomática e do alívio da fadiga após transplante. O uso de

corticóides pode causar tanto a miopatia por esteróides como a perda muscular. Em animais, a ciclosporina causa mudanças estruturais e funcionais nas células endoteliais, incluindo uma incapacidade de relaxamento do endotélio dependente [26].

A dispnéia pode ser exacerbada pelas anormalidades na musculatura respiratória. O trabalho de respirar é grandemente aumentado em pacientes com ICC [23,25]. A desoxigenação da musculatura respiratória acessória ocorre durante o exercício em pacientes com ICC crônica [25]. A dispnéia apresentada durante o exercício submáximo é significativamente correlacionada com parâmetros da função muscular respiratória, sendo aliviada após transplante. Tal fato pode ser atribuído a pressões pulmonares menores, melhora da função da musculatura esquelética ou uma combinação desses [26].

A capacidade ventilatória sustentável máxima esteve significativamente diminuída em pacientes com ICC. Esta aumenta após transplante, mas permaneceu reduzida, quando comparados transplantados com indivíduos normais. Essa descoberta é coerente com a diminuição da endurance da musculatura respiratória em pacientes com ICC, a qual reverte-se parcialmente pós-transplante. Observou-se uma melhora da endurance da musculatura respiratória, mas não houve uma normalização [26].

Conclusão

Observou-se que as anormalidades na difusão continuam presentes na maioria dos pacientes submetidos à transplante cardíaco. Entretanto, não foram encontradas evidências que suportem a hipótese de que a diminuição na capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar seja responsável pelo desempenho reduzido ao exercício. Este parece estar reduzido devido à debilidade na perfusão pulmonar, baixos volumes correntes e fraqueza dos músculos respiratórios. Alterações histológicas da musculatura esquelética podem ter um papel importante na fisiopatologia da fadiga durante o exercício após transplante cardíaco. Se o transplante reverte as anormalidades na difusão da membrana alvéolo-capilar, no consumo de oxigênio e nas anormalidades músculo-esqueléticas, tais fatos não foram observados. A capacidade de exercício, embora melhorada, não é normalizada de maneira significativa. Tais fatos influenciam diretamente nas respostas do paciente ao programa de reabilitação cardíaca.

Referências

1. Couto WJ et al. Transplante cardíaco e infecção. Rev Bras Cir Cardiovasc 2001;16(4):289-304.
2. Regenga MM. Fisioterapia em pré e pós-operatório de transplante cardíaco. In: Fisioterapia em Cardiologia da unidade de terapia intensiva à reabilitação. São Paulo: Roca; 2000. p.337-357.

3. Dec W, Jacobs ML. Transplante cardíaco. In: EAGLE KA et al. *Cardiologia*. 2º edição. Rio de Janeiro: Medsi;1993. p.1561-1588.
4. Assef MS et al. Transplante cardíaco no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: Análise da sobrevida. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001;16(4).
5. Buffolo E, Baruzzi ACA, Souza JAM. Transplante de coração. In: Knobel E. *Conduas no paciente grave*. 2º edição. São Paulo: Atheneu;1999.p.1118-1123.
6. Moraes Neto F et al. Transplante cardíaco: A experiência do Instituto do Coração de Pernambuco com 35 casos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001;16(2):152-9.
7. Salles F. Adaptações ao exercício pós-transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2000;75:79-84.
8. Amato MS et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença de Chagas submetidos a transplante cardíaco. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30(2):159-160.
9. Schaufelberger M et al. Musculoskeletal characteristics, muscle strength and thin muscle area in patients before and after cardiac transpantation. *Eur Jour Heart Fail* 2001;3:59-67.
10. Strzelczyk TA et al . Value of the bruce protocol to determine peak exercise for patient after cardiac transplantation. *Am Heart J* 2001;142:466-75.
11. Mettaufer B et al. VO_2 kinetics reveal a central limitation at the on set of subthreshold exercise in heart transplantation recipients. *J Appl Physiol* 2000;88: 1228-1238.
12. McArdle DW et al. Músculoesquelético: Estrutura e função. In: *Fisiologia do exercício- Energia, nutrição e desempenho*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1996. p. 299-319.
13. David CM. Metabolismo do oxigênio no exercício. In: *Ventilação Mecânica - Da fisiologia à prática clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter;2001. p. 163-176.
14. Salles F. Respostas cardiorrespiratórias durante exercício em portadores de transplante cardíaco. Análise ergoespirométrica comparativa com indivíduos normais. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:15-18.
15. Ewert R et al. Relationship between impaired pulmonary diffusion and cardiopulmonary exercise capacity after heart transplantation. *Chest* 2000;117:968-975.
16. Sullivan JM et al. Skelatal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990;81:518-527.
17. Schwaiblmair M et al. Lung function and cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation. *Chest* 1999;116:332-339.
18. Kavanagh T et al. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988;77:162-171.
19. Bussières ML et al. Changes in skeletal muscle morphology and biochemistry after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1997;78: 630-334.
20. Braith WR. Skeletal muscle strength in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:1018-1023.
21. Scott JP. Cyclosporine in heart transplant recipients : An exercise estudy of vassopressor effects. *Eur Heart J* 1992;13(4): 531-534.
22. Ewert R et al. Ventilatory and diffusion abnormalities in long-term survivors after orthotopic heart transplantation. *Chest* 1999;115:1305-1311.
23. Al-Rawas O et al. Exercise intolerance following heart transplantation - The role of pulmonary diffusing capacity impairment. *Chest* 2000;118.: 1661-1670.
24. West JB. In: *Fisiologia Respiratória Moderna*. 5ª ed. São Paulo: Manole;1996.p. 1-152.
25. Stratton JR et al. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1624-1631.
26. Mancini DM et al. Diminished respiratory muscle endurance persists after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;75: 418-421. ■