



ARTIGO ORIGINAL

Uma década de transplantação cardíaca em Coimbra. O valor da experiência



David Prieto, Pedro Correia, Manuel Batista, Emília Sola, Fátima Franco,
Susana Costa, Pedro E. Antunes, Manuel J. Antunes*

Centro de Cirurgia Cardiorádica e Transplantação de Órgãos Torácicos, Centro Hospitalar e Universitário e Faculdade de Medicina de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 4 de março de 2014; aceite a 4 de março de 2014
Disponível na Internet a 12 de novembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca;
Transplantação cardíaca;
Imunossupressão

Resumo

Introdução e objetivos: Analisar a experiência adquirida em dez anos do programa de transplantação cardíaca dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Métodos: De novembro de 2003 a dezembro de 2013, 258 doentes com idade média de $53,0 \pm 12,7$ anos (limites 3-72 anos) e predominância do sexo masculino (78%) foram transplantados. Mais de um terço dos doentes tinha miocardiopatia isquémica (37,2%) e 36,4% idiopática. A idade média dos dadores era $34,4 \pm 11,3$ anos e 195 eram do sexo masculino (76%), com disparidade de sexo entre dador e recetor (F:M) em 32% dos casos e disparidade ABO (grupos não idênticos mas compatíveis) em 18%. A colheita foi feita à distância em 59% dos casos. Em todos os casos foi utilizada a técnica de transplantação total, com anastomose bicava, modificada neste centro. O tempo médio de isquemia foi $89,7 \pm 35,4$ minutos. Todos os doentes receberam terapêutica de indução.

Resultados: A mortalidade precoce foi 4,7% (12 doentes), por falência do enxerto e acidente vascular cerebral em cinco cada, e por rejeição hiperaguda em dois. Treze doentes (5%) necessitaram de ventilação prolongada e 25 (11,8%) requereram suporte inotrópico por mais de 48 horas, sete necessitaram de implantação de *pacemaker*. O tempo médio de internamento foi de $15,8 \pm 15,3$ dias (mediana, 12 dias). Noventa por cento dos doentes foram mantidos com terapêutica imunossupressora tripla, incluindo ciclosporina. Os restantes receberam tacrolimus. Em 23 doentes foi necessário alterar o esquema de imunossupressão devido a complicações renais e/ou neoplásicas e rejeição humoral. Todos os doentes, exceto dois, são seguidos no centro cirúrgico. Cinquenta doentes (19,4%) faleceram tardiamente por infeção (18 doentes), neoplasia (dez doentes), causa vascular (oito doentes), neuropsiquiátrica (quatro doentes), cardíaca (dois doentes) ou outras (oito doentes). Quarente e seis doentes (17,8%) tiveram episódios de rejeição celular ($\geq 2R$ da ISHLT) e oito tiveram rejeição humoral (3,1%), e em 22 há evidência de doença vascular enxerto (8,5%). A sobrevivência atuarial a um, cinco, e oito anos foi de $87 \pm 2\%$, $78 \pm 3\%$ e $69 \pm 4\%$, respetivamente.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: antunes.cct.chuc@mail.telepac.pt (M.J. Antunes).

KEYWORDS

Heart failure;
Heart
transplantation;
Immunosuppression

Conclusão: Nesta série de dez anos obtiveram-se resultados equivalentes ou superiores aos referidos em experiências mais vastas e mais longas, progressivamente melhorados pela introdução de fatores suscitados pela própria experiência. Com este programa foi possível elevar e manter a taxa de transplantação cardíaca em valores acima da média europeia.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

A decade of cardiac transplantation in Coimbra: The value of experience

Abstract

Introduction and Objectives: To analyze the experience gained in 10 years of the heart transplantation program of the University Hospital of Coimbra.

Methods: Between November 2003 and December 2013, 258 patients with a mean age of 53.0 ± 12.7 years (3-72 years) and predominantly male (78%) were transplanted. Over a third of patients had ischemic (37.2%) and 36.4% idiopathic cardiomyopathy. The mean age of donors was 34.4 ± 1.3 years and 195 were male (76%), with gender difference between donor and recipient in 32% of cases and ABO disparity (non-identical groups but compatible) in 18%. Harvest was distant in 59% of cases. In all cases total heart transplantation with bicaval anastomoses, modified at this center, was used. Mean ischemia time was 89.7 ± 35.4 minutes. All patients received induction therapy.

Results: Early mortality was 4.7% (12 patients) from graft failure and stroke in five patients each, and hyperacute rejection in two. Thirteen patients (5%) required prolonged ventilation, 25 (11.8%) required inotropic support for more than 48 hours, and seven required pacemaker implantation. Mean hospital stay was 15.8 ± 15.3 days (median 12 days). Ninety percent of patients were maintained on triple immunosuppressive therapy including cyclosporine, the remainder receiving tacrolimus. In 23 patients it was necessary to change the immunosuppression protocol due to renal and/or neoplastic complications and humoral rejection. All but two patients have been followed in the Surgical Center. Fifty patients (19.4%) subsequently died from infection (18), cancer (10), vascular (eight), neuropsychiatric (four), cardiac (two) or other causes (eight). Forty-six patients (17.8%) had episodes of cellular rejection (>2 R on the ISHLT classification), eight had humoral rejection (3.1%), and 22 have evidence of graft vascular disease (8.5%). Actuarial survival at 1, 5, and 8 years was $87 \pm 2\%$, $78 \pm 3\%$ and $69 \pm 4\%$, respectively.

Conclusion: This 10-year series yielded results equivalent or superior to those of centers with wider and longer experience, and have progressively improved following the introduction of changes prompted by experience. This program has made it possible to raise and maintain the rate of heart transplantation to values above the European average.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A transplantação cardíaca é a alternativa terapêutica mais eficiente na insuficiência cardíaca terminal e refratária a outros tratamentos, uma vez que não só aumenta a sobrevida, como também melhora a qualidade de vida dos doentes¹⁻³. Porém, atualmente assistimos a uma notória diminuição do número de dadores, principal elemento restritivo da transplantação. Nos últimos anos, a redução na oferta de dadores tem obrigado a alargar os critérios de seleção, consequentemente alterando o respetivo perfil para o de um dador de mais idade, falecido por doença neurológica e frequentemente acompanhado de outro tipo de patologias e fatores ou hábitos de risco cardiovascular^{3,4}.

Por outro lado, os avanços no tratamento médico da insuficiência cardíaca avançada têm permitido melhorar a

condição dos doentes e atrasar a sua entrada nas listas para transplantação. A utilização de novos agentes inotrópicos e vasodilatadores, dos cardiodesfibriladores e ressinronizadores, dos sistemas de assistência mecânica circulatória transitórios e, até, o alargamento das indicações para cirurgia convencional, bem como o estabelecimento de unidades de tratamento intensivo da insuficiência cardíaca avançada (UTICA), têm contribuído para o controle ou atenuação das crises recorrentes de insuficiência cardíaca, conseguindo prolongar a vida, embora com um impacto insuficiente na qualidade de vida dos doentes⁵⁻⁸. Ainda assim, a transplantação continua a constituir a derradeira oportunidade de vida para doentes refratários a estas novas terapêuticas e tecnologias, não tendo sido notada uma diminuição na taxa de referenciação^{1,4,6}.

No nosso centro, o programa de transplantação cardíaca foi iniciado em novembro de 2003 e os resultados globais dos primeiros cinco anos de atividade, tanto em termos de morbilidade como no que respeita à mortalidade, bem como a sobrevivência e qualidade de vida dos doentes transplantados, foram alvo de um relatório pormenorizado anteriormente publicado nesta revista⁹. Neste trabalho, pretendemos expandir essa análise aos dados de uma década e analisar a experiência entretanto colhida desta atividade.

Métodos

Doentes

Desde novembro de 2003 até dezembro de 2013 foram transplantados um total de 258 doentes, estando a maioria deles (71%) classificados como urgentes ou emergentes (internados na UTICA).

Na maior parte dos casos, os doentes foram diagnosticados e tratados medicamente nesta instituição antes de serem transplantados. Quase metade dos doentes (126; 48,8%) foi referenciada por instituições de saúde de fora da área natural de referência do Hospital da Universidade de Coimbra (CHUC). Após a transplantação, o pós-operatório imediato e precoce foi realizado no próprio centro. O seguimento clínico regular e o tratamento das diversas intercorrências, a médio e longo prazo, são aqui também efetuados, por elementos da equipa cirúrgica, incluindo um especialista em medicina interna especialmente dedicado a esta atividade. Só muito esporadicamente se recorreu a assistência de centros mais próximos da residência dos doentes. Este é o caso corrente de dois doentes atualmente residentes no estrangeiro.

Em todos os casos foi realizado o *cross-match* prévio, tendo sido transplantados apenas os doentes em que este exame foi negativo. Também foi efetuada a análise do painel de reatividade (PRA), que geralmente só foi conhecido após a transplantação, o que terá condicionado o esquema de imunossupressão nalguns casos.

A colheita do órgão foi sempre efetuada por elementos da equipe transplantadora. A técnica cirúrgica de transplantação utilizada foi anteriormente descrita e segue o método *standard* de anastomose bicava seguido na maior parte dos centros transplantadores, mas com pequenas alterações e adaptações resultantes da experiência entretanto adquirida, no sentido de minimizar o tempo de isquemia, nomeadamente com a realização precoce da anastomose aórtica e respetiva desclampagem.

O protocolo de imunossupressão utilizado de rotina consiste em terapêutica de indução com *basiliximab*, *corticosteroides* e *micofenolato de mofetil oral*, imediatamente antes e durante a intervenção, seguida de imunossupressão de manutenção tripla com corticosteroides, micofenolato de mofetil e inibidores da calcineurina, ciclosporina na maior parte dos casos, cujas doses são determinadas tendo em conta diferentes fatores, como os respetivos níveis séricos, o valor do PRA, o resultado das biópsias endomiocárdicas seriadas e outros elementos de ordem clínica.

Análise estatística

Desde o início do programa, e com conhecimento e consentimento dos doentes, está a ser realizada uma análise simultaneamente retrospectiva e prospetiva dos resultados, consistindo na recolha dos dados de ordem clínica relativos ao período pré e peritransplante, bem como os de intercorrências clínicas no período pós-transplante, utilizando uma extensa base de dados construída em conjunto com a Sociedade Portuguesa da Transplantação (SPT).

As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão. As variáveis categóricas são expressas em frequências e percentagens. A sobrevivência global e por grupos foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier, tendo o significado estatístico sido analisado através do teste de Log Rank. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Doentes

A idade média dos 258 doentes era $53,0 \pm 12,7$ anos, com um intervalo de 3-72 anos e predominância do sexo masculino (77,5%) (Tabela 1). A distribuição por idade dos recetores

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos doentes transplantados

Receptor	n	%
N	258	
Idade média	$53,0 \pm 12,7$	
Idade (intervalo)	3-72	
Sexo masculino	200	77,5
Tempo de seguimento médio (anos)	$4,38 \pm 3,05$	
Tempo em lista de espera (dias)	$43,7 \pm 5,4$	
IMC	$23,7 \pm 3,4$	
Diabetes	72	27,9
HTA	97	37,6
Dislipidemia	121	46,9
Tabagismo	36	14,0
História familiar	40	15,5
Reoperação	74	28,7
D ^a vascular periférica	84	32,6
D ^a carotídea	14	5,4
Fração de ejeção do VE	$20,7 \pm 8,9$	
Índice cardíaco (L/m ² /min)	$1,9 \pm 0,5$	
Gradiente TP (mmHg)	$9,5 \pm 4,6$	
Resistência RVP (uW)	$3,4 \pm 2,2$	
VO ₂ max (ml/kg/min)	$13,3 \pm 2,8$	
Hemoglobina (g/dl)	$12,8 \pm 2,1$	
Plaquetas (g/dl)	211 ± 86	
LDH (U/L)	338 ± 686	
GOT (g/dl)	70 ± 286	
GPT (g/dl)	68 ± 204	
GGT (U/L)	151 ± 319	
Bilirrubina (mg/dl)	$1,2 \pm 0,8$	
TFG (ml/min)	$60,7 \pm 23,2$	
Creatinina (mg/dl)	$1,4 \pm 0,6$	

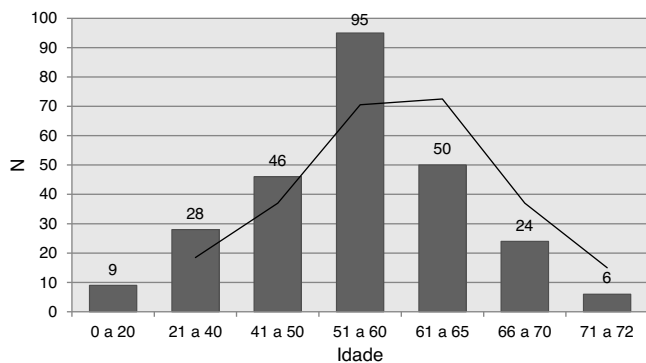


Figura 1 Idade dos recetores.

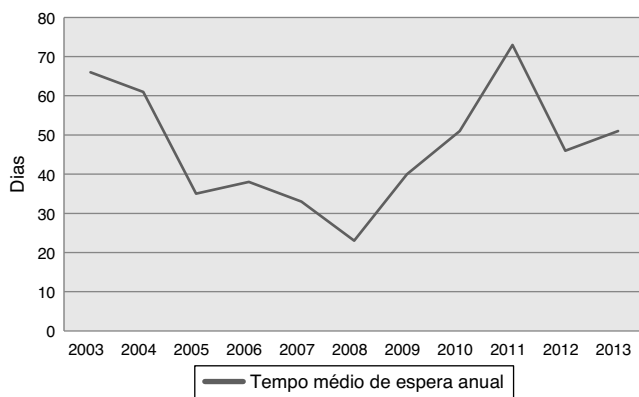


Figura 2 Evolução do tempo médio de espera, por anos, após o início do programa.

está representada na Figura 1, tendo a maioria dos doentes entre 40-65 anos. Foram transplantados seis doentes com mais de 70 anos. O tempo médio de espera na lista para transplantação foi $43,7 \pm 45,4$ dias, com tendência para aumentar nos últimos anos (Figura 2).

A maior parte dos doentes sofria de cardiomiopatia isquémica (37,2%), seguido da etiologia idiopática (36,4%) e 28,7% tinham tido cirurgia cardíaca prévia (Figura 3).

O índice de massa corporal médio da população à data da transplantação era de $23,7 \pm 3,4$ kg/m². Quase um terço dos doentes eram diabéticos (27,9%) e a uma percentagem significativa estavam associadas a hipertensão arterial (37,6%), a dislipidemia (46,9%) e o tabagismo (14,0%). Ainda no campo das comorbilidades, registou-se doença vascular periférica em 32,6% dos doentes e doença carotídea em 5,4%.

A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo era $20,7 \pm 8,9\%$. A pressão sistólica da artéria pulmonar era $48,2 \pm 15,3$ mmHg, as resistências vasculares pulmonares $3,4 \pm 2,2$ unidades Wood e o gradiente transpulmonar $9,5 \pm 4,6$ mmHg. A creatinina basal era $1,4 \pm 0,6$ (0,5-5,6) mg/dl, a hemoglobina $12,8 \pm 2,1$ g/l e a desidrogenase láctica 338 ± 686 U/l.

Dadores

As características demográficas e clínicas dos dadores estão detalhadas na Tabela 2. A idade média era $34,4 \pm 11,3$ anos, o sexo masculino (75,6%) e o grupo sanguíneo 0 (53,5%) foram predominantes. A causa de morte foi

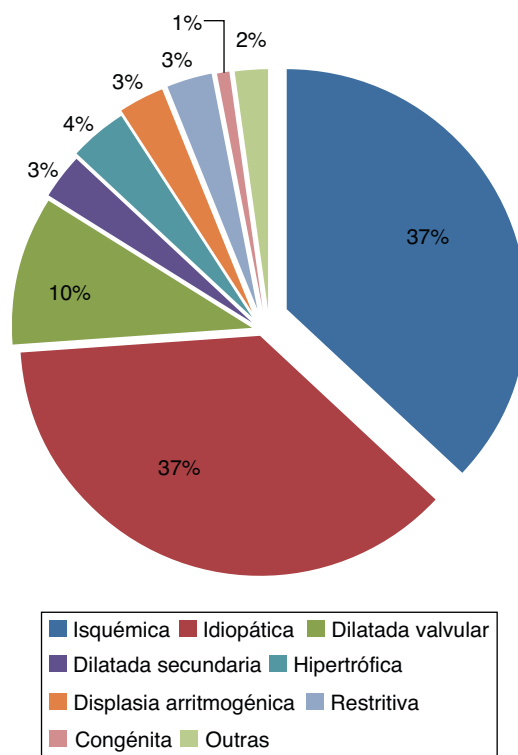


Figura 3 Etiologia da doença cardíaca do recetor.

Tabela 2 Características demográficas e clínicas dos dadores

Dador	n	%
<i>n</i>	258	
<i>Idade média (máxima)</i>	$34,4 \pm 11,3$ (57)	
<i>Idade ≥ 50 anos</i>	27	10,5
<i>Sexo masculino</i>	195	75,6
<i>Mismatch sexo</i>	83	32,2
Recetor M com dador F	44	17,1
Recetor F com dador M	39	15,1
<i>Grupo sanguíneo</i>		
0	138	53,5
A	113	43,8
B	6	2,3
AB	1	0,4
<i>Mismatch sistema ABO (compatível)</i>	47	18,2
<i>Assistência inotrópica > 1 semana</i>	11	4,3
<i>Assistência ventilatória > 1 semana</i>	32	12,4
<i>AVC isquémico</i>	4	1,6
<i>AVC hemorrágico</i>	85	32,9
<i>TCE</i>	149	57,8
<i>Procedência</i>		
Coimbra	107	41,5
Região Centro	23	8,9
Região Norte	77	29,8
Região Sul	50	19,4
Outra	1	0,3

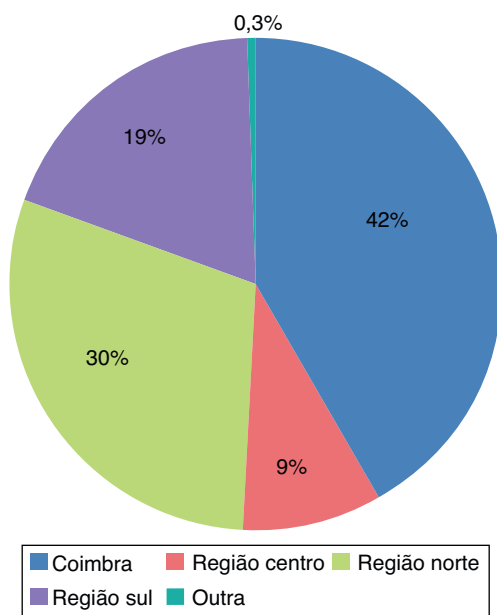


Figura 4 Distribuição geográfica dos doadores.

maioritariamente traumática (57,8%), seguida de AVC hemorrágico (32,9%), mas com uma tendência crescente no número de doadores vítimas de acidente cerebrovascular, que representam quase 35% da totalidade da série, tendo-se atualmente já invertido a razão causa traumática/causa neurológica primária.

Um número significativo de doadores estava com apoio ventilatório ou inotrópico prolongado (mais de uma semana; 12,4 e 4,3%, respetivamente).

A maioria das colheitas foi realizada nos hospitais de fora de Coimbra (58,5%) e a principal origem à distância foi a região Norte, que contribui com 29,8% dos doadores, tendo sido feita uma colheita na Região Autónoma dos Açores (Figura 4). A média da distância de colheita foi de $97,6 \pm 100,9$ km.

Cirurgia e unidade de cuidados intensivos

O tempo médio de isquemia foi $89,7 \pm 35,4$ minutos, sendo inferior a 45 minutos em todos os casos com colheita local. O tempo de circulação extracorpórea foi $100,3 \pm 45,1$ minutos. Durante a transplantação foi associada outra cirurgia no coração do dador em 16 casos (6,2%). Assim, foi efetuada valvuloplastia mitral em 12 doentes (4,7%), valvuloplastia tricúspide em dois (0,8%; isolada ou associada à mitral num doente cada) e revascularização da artéria descendente anterior em dois doentes (0,8%). Num outro doente foi necessário proceder à substituição da aorta ascendente. Em quatro doentes (1,6%), que aguardavam transplantação renal, esta foi efetuada simultaneamente com a cardíaca (Tabela 3).

A maioria dos doentes foram extubados cerca de 12 horas após a intervenção e o tempo médio de ventilação mecânica foi de $20,0 \pm 23,8$ horas. Disfunção ventricular pós-transplante, requerendo suporte inotrópico prolongado, afetou 11,8% dos doentes e em 13 destes (5,0%) o suporte inotrópico revelou-se insuficiente, necessitando

Tabela 3 Procedimento cirúrgico

Cirurgia	n	%
n	258	
Valvuloplastia mitral	12	4,7
Anuloplastia tricúspide	2	0,8
Revascularização DA	2	0,8
Transplante renal	4	1,6
Tempo de isquemia	$89,7 \pm 35,4$	
Tempo de CEC	$100,3 \pm 45,1$	
T. ventilação mecânica (horas)	$20,0 \pm 23,8$	
Inotrópicos > 48 horas	25	11,8
Assistência mecânica	13	5,0
Revisão da hemostase	14	5,4
Derrame pericárdico (30 d)	7	2,7

de suporte mecânico por balão intra-aórtico, assistência ventricular esquerda ou ECMO, segundo as situações.

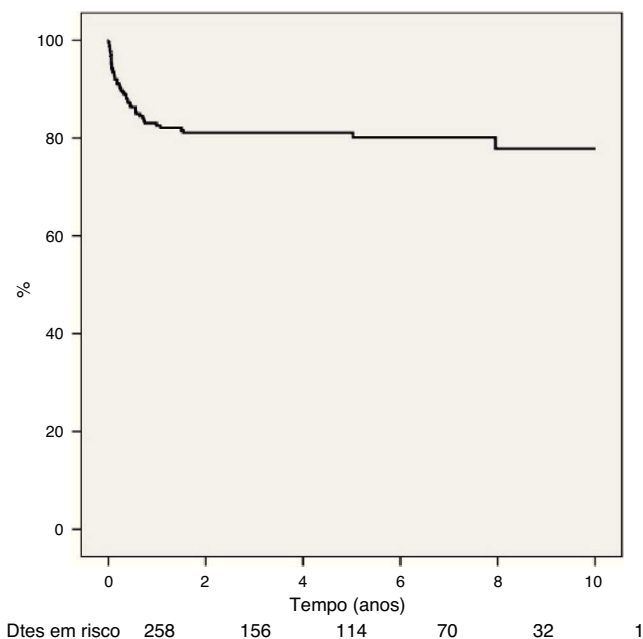
Rejeição e complicações associadas

Noventa por cento dos doentes foram mantidos com terapêutica imunossupressora tripla, incluindo ciclosporina. Os restantes receberam tacrolimus em várias combinações. Em 23 doentes foi necessário alterar o esquema de imunossupressão inicial devido a complicações renais e/ou neoplásicas e rejeição humoral.

Regularmente, foram realizadas biópsias endomiocárdicas, observação ecocardiográfica e avaliação angiográfica para diagnóstico de rejeição. Quarenta e seis doentes (17,8%) sofreram 60 episódios de rejeição $\geq 2R$ da escala da ISHLT, requerendo terapêutica de pulso com corticosteroides e/ou ajustamento das doses de imunossupressores. Cento e sete doentes (41,5%) não tiveram nenhum episódio de rejeição celular (0R). Os restantes tiveram pelo menos um episódio de rejeição ligeira (1R) que não necessitou de tratamento. A maior incidência de rejeição $\geq 2R$ aconteceu durante o primeiro ano pós-transplantação, com uma tendência a diminuir progressivamente nos anos subsequentes. A sobrevivência livre de rejeição 2R ou superior aos seis meses e a um e cinco anos foi de $86,3 \pm 2,2\%$, $82,6 \pm 2,5\%$ e $80,1 \pm 2,7\%$, respetivamente (figura 5). Em 8 doentes (3,1%) foi observada rejeição humoral e doença vascular do enxerto (DVE; diagnosticada por angiografia coronária, como algum grau de irregularidade *de novo* nos grandes vasos coronários ou dos seus ramos principais, ainda que a lesão seja inferior a 50%) foi diagnosticada em 22 (8,5%), sendo ainda de grau ligeiro na maior parte dos casos. A sobrevivência livre de DVE aos dez anos foi $80,0 \pm 4,5\%$ (Figura 6).

Outra morbidade

Todos os doentes, exceto dois, foram seguidos no centro cirúrgico, ainda assim, com informação completa de todos. O tempo de seguimento médio foi de $4,38 \pm 3,05$ anos. Trinta e três doentes (12,8%) desenvolveram diabetes *de novo* (*new onset diabetes after transplantation* [NODAT]), 29 dos quais no primeiro ano pós-transplantação. Infecções graves durante os primeiros 12 meses após a transplantação, que necessitaram de internamento e tratamento antibiótico endovenoso



Tempo	Ausência de rejeição 2R ou superior (%)
6 meses	86,3 ± 2,2
1 ano	86,6 ± 2,5
5 anos	80,1 ± 2,7
10 anos	77,8 ± 3,5

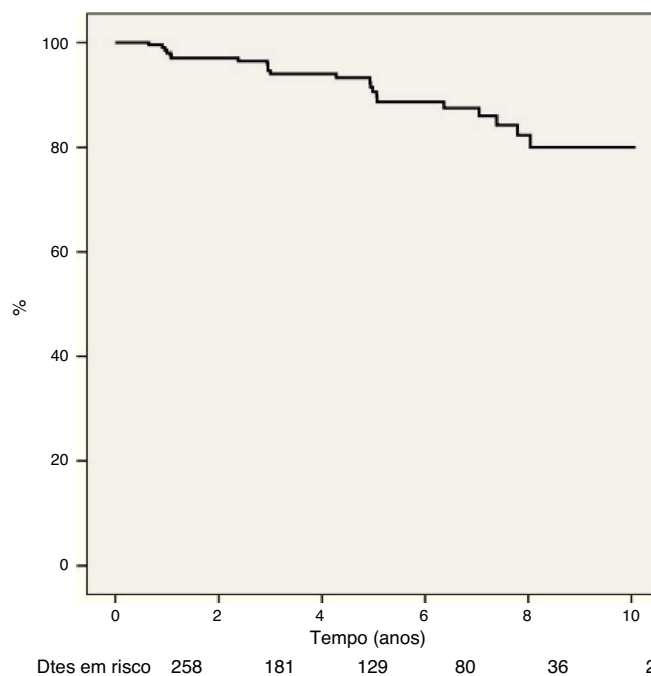
Figura 5 Sobrevivência livre de rejeição 2 R ou superior.

dirigido ocorreram em 43 doentes (16,7%). As pneumonias antes dos seis meses foram o principal tipo de infecção registrado (9,7% dos doentes) (Tabela 4).

Geralmente observou-se uma recuperação da função renal nos primeiros meses pós-transplante, melhoria que persistiu durante o primeiro ano. Apenas cinco doentes (1,9%) necessitaram de terapia de substituição renal precoce (≤ 1 mês pós-transplante). Porém, a partir dos 12 meses após a operação foi notória uma deterioração progressiva e persistente da função renal, como consequência da terapêutica imunossupressora e antibiótica (Tabela 5). Três doentes foram entretanto submetidos a transplantação renal e outros dois encontram-se sujeitos a terapêutica de substituição e aguardam transplantação.

Mortalidade e sobrevida

Doze doentes (4,7%) faleceram nos primeiros 30 dias ou durante o internamento, por falência do enxerto e acidente vascular cerebral em cinco cada, e por rejeição hiperaguda em dois, e outros 50 faleceram durante o *follow-up*, para uma mortalidade global de 24,0% (tabela 6). As principais causas de morte tardia foram as complicações infecciosas (7,0%), seguidas das vasculares (5,0%), neoplásicas (3,9%) e cardíacas (3,5%). A sobrevivência global foi de 87,3 ± 1,9% a um ano, 77,7 ± 2,8% aos cinco anos, 68,9 ± 3,8% aos oito anos e 65,2 ± 4,4% aos dez anos (Figura 7). Não se observou



Tempo	Ausência de doença vascular do enxerto (%)
6 meses	100
1 ano	98,6 ± 0,8
5 anos	90,6 ± 2,4
10 anos	80,0 ± 4,5

Figura 6 Sobrevivência livre de doença vascular do enxerto (DVE).

diferença significativa na sobrevivência entre doentes dos dois sexos (Figura 8).

Discussão

A transplantação cardíaca tem-se afirmado como uma modalidade de tratamento eficaz da insuficiência cardíaca terminal e refratária. Contudo, esta intervenção está associada a um conjunto de complicações graves, algumas potencialmente fatais, que fazem com que seja efetivamente um procedimento paliativo a médio e longo prazo. Na atualidade, a sobrevivência a dez anos é de cerca de 50-60% e a sobrevida média dos sobreviventes à transplantação é de 12-13 anos^{1,3}.

O programa de transplantação cardíaca do CHUC foi iniciado em novembro de 2003. Os dados dos doentes transplantados nos primeiros cinco anos de atividade foram apresentados e analisados em relatório então publicado na RPC⁹. Dele constava também uma resenha histórica, bem como outras considerações sobre a atividade de transplantação cardíaca em Portugal e seu contexto europeu, de que recomendamos a leitura, pelo que não abordaremos aqui esse assunto.

No presente trabalho analisamos os resultados obtidos em 258 doentes transplantados na primeira década completa deste programa. Foram, pois, realizados uma média

Tabela 4 Complicações pós-operatórias e durante o *follow-up*

Seguimento	n	%
<i>n</i>	258	
NODAT antes de um ano	29	11,2
Infecções		
Pneumonia	64	24,8
Pneumonia antes dos seis meses	25	9,7
Fungos	12	4,7
CMV	8	3,1
Pielonefrite	17	6,6
Infeções graves antes de um ano	43	16,7
Tumores		
Benignos	18	7,8
Malignos	42	16,3
Pele	20	7,8
Próstata	5	1,9
Gastrointestinal	4	1,6
Sangue	4	1,6
Cerebral	2	0,8
Mama	2	0,8
Outros	9	3,5
Hemodiálise/transplante renal	11	4,3
Doença vascular periférica	7	2,7
Implantação de <i>pacemaker</i>	7	2,7

NODAT: diabetes de novo (*new onset diabetes after transplantation*).

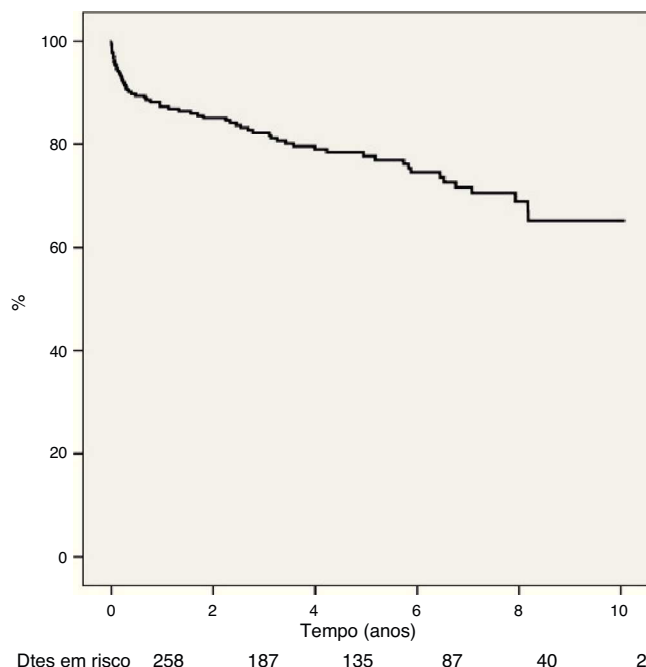
de 25 transplantes anualmente, constituindo o cumprimento global dos objetivos então definidos, considerando-se esta elevada atividade transplantadora vantajosa, certamente com impacto nos resultados pós-transplantação, sobretudo nos casos da maior urgência ou de maior risco. Trata-se, efetivamente, da maior experiência acumulada por qualquer centro nacional. A relação entre a qualidade dos resultados e o volume da atividade de transplantação está bem estabelecida¹⁰⁻¹². Por outro lado, a experiência assim adquirida tem permitido o alargamento das indicações, a exploração de alternativas técnicas e o aproveitamento de dadores marginais, deste modo estendendo as fronteiras da doação.

Tabela 5 Evolução da função renal

	mg/dl
Creatinina	
Pré-op	1,44 ± 0,73
Um mês	1,38 ± 0,73
Seis meses	1,50 ± 0,49
Um ano	1,61 ± 0,65
ml/min	
TFG	
Pré-op	59,9 ± 22,7
Um mês	63,5 ± 28,6
Um ano	56,7 ± 25,1

Tabela 6 Incidência e causas de mortalidade

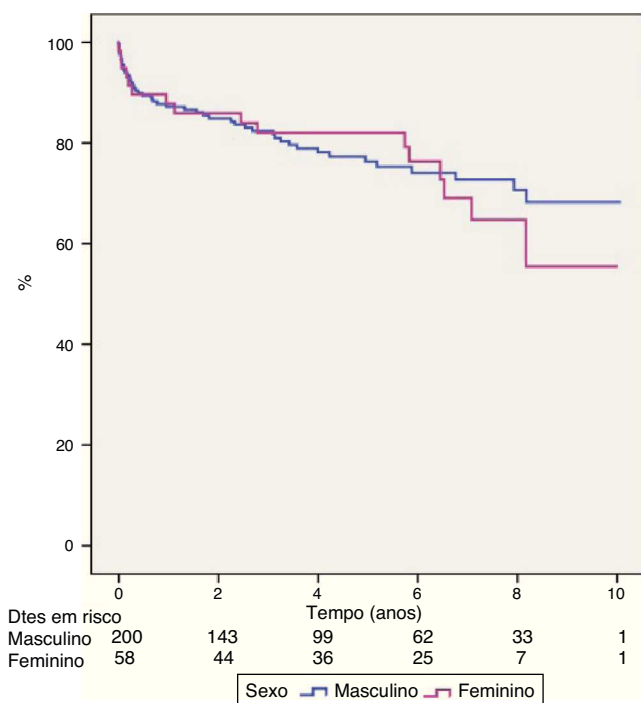
Seguimento	n	%
<i>n</i>	258	
Incidência		
Morte global	62	24,0
Morte hospitalar	12	4,7
Morte precoce ≤ 6M	27	10,5
Morte ≤ 1 ano	32	12,4
Morte tardia > 1 ano	30	11,6
Causa		
Infeciosa	18	7,0
Vascular	13	5,0
Neoplásica	10	3,9
Cardíaca	9	3,5
Neuropsiquiátrica	4	1,6
Outras	8	3,1



Tempo	Global
6 meses	89,4 ± 1,9
1 ano	87,3 ± 2,1
5 anos	77,7 ± 2,8
10 anos	65,2 ± 4,4

Figura 7 Sobrevivência atuarial global dos doentes transplantados.

Tem-se assistido a um aumento progressivo não só da idade média dos recetores como do número de doentes que no momento da transplantação estavam internados por insuficiência cardíaca descompensada, necessitando de apoio farmacológico intensivo e, por vezes, de apoio mecânico cardiocirculatório e ventilatório. O resultado é um crescente número de recetores em pior estado clínico, situação que



Tempo	Sexo masculino	Sexo feminino	P
6 meses	89,3 ± 2,2	89,7 ± 4,0	0,967
1 ano	87,2 ± 2,4	87,8 ± 4,3	0,919
5 anos	76,3 ± 3,3	82,0 ± 5,2	0,518
10 anos	68,3 ± 4,7	55,5 ± 0,1	0,713

Figura 8 Sobrevivência atuarial por sexo dos doentes transplantados.

não só eleva o grau de urgência para a transplantação, mas também tende a aumentar o risco de insucesso.

A escala de prioridade para a transplantação cardíaca utilizada no nosso país (Tabela 7), inicialmente implementada pela Organização Portuguesa de Transplantação (OPT), subsequentemente pela ASST e recentemente pelo IPST, baseada na definição da situação clínica do candidato à data da inscrição na lista de espera, tendo como consequência que o doente mais crítico passe à frente de outros cuja situação clínica lhes permita aguardar mais tempo, também contribui para esta situação. Contudo, esta escala e escalas similares utilizadas noutros países não esclarecem nem quantificam o perfil de risco dos doentes. É sabido que os resultados imediatos da transplantação são muito

sensíveis à qualidade dos órgãos do dador e ao estado clínico do candidato^{13,14}. Estes são os principais fatores responsáveis por alguns resultados insatisfatórios na fase imediata à transplantação^{15,16}.

Pelo contrário, os doentes em mais baixo grau de prioridade beneficiam do ambiente domiciliar e acompanhamento familiar, e de uma maior mobilidade, factos que contribuem para uma otimização do estado psicológico e físico, e para uma redução drástica da incidência e gravidade das infeções nosocomiais pós-transplantação. Indubitavelmente, estes são aspetos que ajudam a diminuir o potencial de risco do doente¹⁷. Mas Lietz e Mokadam demonstraram que durante o tempo de espera para transplantação há uma deterioração da condição clínica em 32-48% dos pacientes em *status 2* da *United Network for Organ Sharing* (UNOS, organização privada que coordena o sistema de transplantação de órgãos americano), equivalente ao nosso grau de prioridade VI-VII^{5,18}. Os doentes deste grupo chegam, pois, à transplantação em situação clínica adversa com estados sintomáticos de instabilidade intermitente, descompensações recorrentes e frequentes ou sintomas crónicos persistentes frequentemente associados a uma elevada morbilidade².

Um outro grupo de risco é o dos doentes diabéticos. Como seria de esperar nesta população, mais de um quarto dos doentes (27,9%) eram diabéticos na altura da transplantação. Por outro lado, 29 doentes (11,27%) adquiriram diabetes *de novo* no primeiro ano após a transplantação. A relação entre a imunossupressão, especialmente os corticosteroides e o tacrolimus, e o agravamento ou aparecimento *de novo* da diabetes *melitus* é bem conhecida e a diabetes é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da arteriosclerose que envolve tanto a circulação coronária como a sistémica¹⁹. Em trabalhos anteriormente publicados não encontramos diferenças significativas, tanto no que respeita à morbilidade como no que concerne à mortalidade, entre os doentes diabéticos e os não diabéticos, até cinco anos após a transplantação²⁰. Contudo, essa situação parece modificar-se a mais longo prazo²¹.

A diabetes é também importante na génese e propagação das infeções. Mais do que a rejeição aguda, que hoje raramente é mortal, as infeções são atualmente a principal causa de morbilidade e mortalidade tardia após a transplantação. Nesta série, 43 doentes (16,7%) sofreram de infeções graves durante o primeiro ano, na maior parte dos casos pneumonias, requerendo internamento e tratamento antibiótico endovenoso, e foram a principal causa de mortalidade tardia, seguidas das causas vasculares e neoplásicas. É provável que tal se possa atribuir a excesso de terapêutica

Tabela 7 Tabela de graus de prioridade para transplantação em uso no nosso país

Graus de prioridade		
I	Emergente	Falência aguda do enxerto
II		Choque cardiogénico com assistência ventricular (CEC, ECMO, VAD)
III		Choque cardiogénico com balão intra-aórtico
IV		Choque cardiogénico e suporte ventilatório
V	Urgente	Internado com inotrópicos ou arritmias malignas ou hemodiálise
VI		Internado na UCI para tratamento da ICC, duas ou mais vezes, nos últimos seis meses
VII	Não urgente	

imunossupressora, havendo já centros com excelentes resultados com protocolos imunossupressores muito atenuados em relação aos protocolos clássicos²². No nosso centro o protocolo inicial foi recentemente modificado, sendo ainda cedo para avaliar o impacto nas principais complicações ligadas à transplantação.

Frequentemente relacionada com a rejeição crónica é a DVE que, contudo, continua a ser uma entidade de génese e comportamento largamente desconhecidos. Esta complicação aparece tardiamente, geralmente a partir dos cinco anos, e conduz a disfunção grave progressiva do enxerto, até à perda total, com a morte do doente, a menos que seja retransplantado, o que nesta área é uma raridade²³. Estranhamente, nesta série, a maior parte dos casos de DVE foram diagnosticados nos primeiros três anos após a transplantação. No entanto, quando diagnosticada precocemente, a evolução da DVE pode ser significativamente atenuada pela alteração do regime imunossupressor, especialmente com a introdução dos inibidores de mTOR (sirolimus e everolimus).

Num esforço para aumentar o número de dadores, tem-se vindo progressivamente a aumentar o limite de idade. No entanto, a utilização de dadores mais velhos não parece ser tão relevante como seria de esperar e noutro estudo baseado nesta nossa experiência demonstrámos idêntica sobrevivência entre os recipientes de corações de dadores mais idosos, mesmo em recipientes jovens, pelo que a idade dos dadores, pelo menos até aos 60 anos, não parece ser fator limitativo²⁴⁻²⁷. Recomenda-se, contudo, que estes corações não sejam submetidos a tempos de isquemia prolongados²⁸. Por isso, nestas condições temos privilegiado dadores referenciados por instituições mais próximas do nosso centro.

A utilização de corações com ligeiras anomalias estruturais, mas passíveis de correção, enquadra-se também no esforço para aumentar o aproveitamento de dadores: 12 doentes receberam corações com graus ligeiros a moderados de doença mitral, conhecida antes da colheita em todos menos um, que foi corrigida antes da implantação, e dois doentes receberam uma anuloplastia tricúspide. Finalmente, dois doentes foram submetidos a revascularização da artéria descendente anterior, num deles utilizando a artéria mamária usada na intervenção prévia de revascularização coronária. Alguns destes casos foram alvo de publicações anteriores^{29,30}. Até ao momento, todos os doentes estão bem, sem complicações relacionadas com estes procedimentos, com exceção de um que faleceu algumas semanas pós-transplantação por AVC.

Em 17% dos nossos casos verificou-se uma discrepância de sexo (dador feminino em recetor masculino). Esta discrepância tem sido frequentemente associada a resultados inferiores³¹. No entanto, nesta série não foi observada diferença significativa da incidência de complicações e mortalidade nos casos de discrepância de sexo, quando comparados com os doentes sem discrepância, pelo que continua, neste programa, a não ser causa de rejeição de dadores, desde que observadas outras regras de seleção, como uma adequada correlação morfológica (peso e IMC).

A sobrevida dos doentes transplantados foi de 87% no primeiro ano, 78% aos cinco anos e 65% aos dez anos, o que se compara favoravelmente com os resultados de outras séries publicadas, especialmente do registo de mais de 100 000 casos da *International Society for Heart and Lung*

Transplantation (ISHLT)¹, havendo que ter em conta, no entanto, o componente histórico daquele registo. É, talvez, ainda cedo para daqui serem derivadas conclusões, uma vez que a partir da primeira década as curvas de sobrevivência parecem assumir um declive maior, como consequência de mortalidade resultante das complicações de aparecimento mais tardio, como a DVE e as neoplasias, bem como da deterioração progressiva da função renal.

A deterioração da função renal causada pela toxicidade medicamentosa é uma constante nestes doentes^{32,33}. Os valores de creatinina pré-operatória baixaram no primeiro mês após a transplantação, mas subiram progressivamente até ao final do primeiro ano, ultrapassando os valores iniciais. Na maior parte dos casos os valores tenderam a manter-se relativamente estáveis nos primeiros cinco anos, mas a partir daí vários doentes tiveram uma deterioração significativa da função renal. Nesta experiência, três doentes foram já submetidos a transplantação renal e outros dois estão presentemente submetidos a terapêutica de substituição, aguardando transplantação.

Conclusão

O número de doentes à espera de transplante tem vindo a aumentar, ao contrário da oferta de dadores. Esta situação torna-se mais complexa quando se constata um aumento no número de doentes cujo estado clínico se agravou fazendo-os cair para graus de prioridade elevados (II-V). Este panorama obriga, por um lado, a forçar as fronteiras da doação e, por outro, a ponderar de forma responsável e pragmática a escolha dos candidatos para transplantação.

De um modo geral, os doentes transplantados derivam grande benefício da transplantação cardíaca, tanto do ponto de vista da qualidade de vida como na da longevidade. Contudo, um número considerável de doentes sofre de complicações graves, algumas fatais, que obrigam a contínua monitorização e assistência. Esta é uma atividade intensa, de grande peso nas equipas transplantadoras, que requer, ainda, uma organização diferente da assistência noutras áreas médicas. Deste modo, e porque os resultados estão muito dependentes da experiência adquirida, a transplantação cardíaca, tal como outras, deveria ser reservada a centros com um nível razoável de atividade, sendo completamente desaconselhada a sua dispersão.

No nosso país, as necessidades nesta área estão atualmente razoavelmente satisfeitas, mas o número de centros é, provavelmente, excessivo para a população assistida, pelo que se recomenda uma reapreciação do problema, de modo a garantir a qualidade da assistência prestada aos doentes com insuficiência cardíaca terminal e refratária às terapêuticas convencionais e conservadoras. A atual situação de competição pelos dadores não serve os objetivos de uma distribuição mais adequada pelos doentes em espera nos vários centros transplantadores.

A diminuição do número de dadores que se tem vindo a verificar nos últimos anos pode vir a alterar a situação relativamente favorável que atingimos na última década após o início do nosso programa de transplantação. No entanto, algumas ações de sensibilização e de reorganização dos programas de identificação e captação de dadores podem já estar a surtir efeito. De facto, o ano de 2013 parece

ter marcado um ponto de viragem em todas as áreas da transplantação. Só no nosso centro foram transplantados 30 doentes, um número que antes só havia sido atingido em 2005. No entanto, ainda temos um longo caminho a percorrer até se atingir um grau de aproveitamento máximo das potencialidades existentes.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores reconhecem a importantíssima contribuição para estes resultados dos seguintes elementos do Gabinete de Coordenação e Colheitas Órgãos e Transplantação (GCCOT) do HUC no desenvolvimento deste Programa de Transplantação Cardíaca: Dra. Ana Maria Calvão da Silva (Diretora), Enf. Maria João Henriques e Enf. António Manuel Dias Alves. O GCCOT do HUC é o mais ativo do país graças à intensidade e a qualidade do seu trabalho.

Bibliografia

- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report-2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-64.
- Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:180-95.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
- Colvin-Adams M, Smith JM, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: heart. *Am J Transplant.* 2013;1 Suppl:119-48.
- Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing Data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1282-90.
- Long EF, Swain GW, Mangi AA. Comparative survival and cost effectiveness of advanced therapies for end-stage heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;21 [Epub ahead of print].
- Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1890-8.
- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-41.
- Antunes MJ, Prieto D, Sola E, et al. Transplantação cardíaca. Cinco anos de actividade. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:731-48.
- Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JGS, et al. Institutional volume and the effect of recipient risk on short-term mortality after orthotopic heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:157-67.
- Pettit SJ, Jhund PS, Hawkins NM, et al. How small is too small? A systematic review of center volume and outcome after cardiac transplantation. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:783-90.
- Weiss ES, Meguid RA, Patel ND, et al. Increased mortality at low-volume orthotopic heart transplantation centers: should current standards change? *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1250-9.
- Fiorelli AL, Branco JN, Dinkhuysen JJ, et al. Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective study of 512 transplants. *Transplant Proc.* 2012;44:2469-72.
- Forni A, Luciani GB, Chiominto B, et al. Results with expanded donor acceptance criteria in heart transplantation. *Tranplant Proc.* 2011;43:953-9.
- Hong KN, Iribarne A, Worku B, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pre-transplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:520-7.
- Barge-Caballero E, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R, et al. Usefulness of the INTERMACS Scale for predicting outcomes after urgent heart transplantation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:193-200.
- Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011;92:914-22.
- Mokadam NA, Ewald GA, Damiano RJ, et al. Deterioration and mortality among patients with United Network for Organ Sharing status 2 heart disease: caution must be exercised in diverting organs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:925-6.
- Russo MJ, Chen JM, Hong KN, et al. Columbia University Heart Transplant Outcomes Research Group. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation.* 2006;114:2280-7.
- António N, Prieto D, Providência LA, et al. Diabetes mellitus does not affect one-year outcome after heart transplantation. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:205-20.
- Saraiva J, Sola E, Prieto D, et al. Diabetes as an outcome predictor after heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13:499-504.
- Aliabadi A1, Cochrane AB, Zuckermann AO. Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17:540-5.
- Kwon MH, Wong SY, Ardehali A, et al. Primary graft dysfunction does not lead to increased cardiac allograft vasculopathy in surviving patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:869-73.
- Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2006;6:1248-56.
- Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al. Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:810-5.
- Lietz K, John R, Mancini DM, et al. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus

- mortality on the transplant waiting list. Implication for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1553–61.
27. Eisen HJ. Adverse outcomes from the use of older donor hearts in cardiac transplant recipients: the pros and cons of expanded donor criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1562–4.
 28. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:554–9.
 29. Prieto D, Antunes P, Antunes MJ. Donor mitral valve repair in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2009;3:932–4.
 30. Pinto CS, Prieto D, Antunes MJ. Coronary artery bypass graft surgery during heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:224–5.
 31. Weiss ES, Allen JG, Patel ND, et al. The Impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18 000 transplants in the modern era. *Cir Heart Fail.* 2009;2:401–8.
 32. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931–40.
 33. Lindelow B, Bergh CH, Herlitz H, et al. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:951–7.