

# Transplantação Cardíaca. Cinco anos de actividade [49]

MANUEL J ANTUNES, DAVID PRIETO, EMÍLIA SOLA,  
PEDRO E ANTUNES, J. FERRÃO DE OLIVEIRA, FÁTIMA FRANCO, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Programa de Transplantação Cardíaca  
Hospitais da Universidade Coimbra, Coimbra, Portugal

**Rev Port Cardiol 2010; 29 (05): 731-748**

## RESUMO

*Objectivos:* Analisar a experiência inicial de 5 anos do novo programa de transplantação cardíaca dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

*Doentes e Métodos:* De Novembro de 2003 a Dezembro de 2008, foram transplantados 132 doentes, com idade média de 52,0 anos (limites, 3 - 71 anos), 98 do sexo masculino (74%). Metade dos doentes tinha miocardiopatia dilatada e 33% miocardiopatia isquémica. A idade média dos doadores era 31,7 anos e 102 eram do sexo masculino (77%). A colheita foi feita à distância em 62% dos casos. Houve uma disparidade de sexo entre dador e receptor (F:M) em 19% dos casos e disparidade ABO (não idênticos mas compatíveis) em 11%. Em todos os casos foi utilizada a técnica de transplantação total, com anastomose bicava, modificada neste Centro. O tempo médio de isquémia foi  $88,9 \pm 32,2$  minutos. Todos os doentes receberam terapêutica de indução com basiliximab e metilprednisolona.

*Resultados:* Seis doentes (4,5%) faleceram nos primeiros 30 dias ou durante o internamento, por falência do enxerto em quatro e por rejeição hiperaguda em dois. Dois doentes necessitaram de ventilação prolongada e dez (8%) requereram suporte

## Cardiac transplantation: Five years' activity

## ABSTRACT

*Objective:* To analyze the initial five years' experience of the new heart transplant program of Coimbra University Hospitals.

*Methods:* Between November 2003 and December 2008, 132 patients were transplanted, with a mean age of 52.0 years (range 3-71 years), of whom 98 were male (74%). Half of the patients had dilated cardiomyopathy and 33% ischemic cardiomyopathy. The mean age of donors was 31.7 years and 102 were male (77%). Donor hearts were harvested at a distance in 62% of cases. There was a gender mismatch between donor and recipient (F:M) in 19% of cases and ABO blood type disparity (not identical but compatible) in 11%. In all cases we used the technique of total transplantation with bicaval anastomosis, modified in this center. Mean ischemia time was  $88.9 \pm 32.2$  minutes. All patients received induction therapy with basiliximab and methylprednisolone.

*Results:* Six patients (4.5%) died within 30 days or during hospitalization, due to graft failure in four and hyperacute rejection in two. Two patients required prolonged ventilation, ten (8%) required inotropic support

inotrópico por mais de 48 horas, e quatro necessitaram de implantação de pacemaker. O tempo médio de internamento foi de  $15,6 \pm 15,2$  dias (mediana, 13 dias). Noventa por cento dos doentes (116/129) 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 são seguidos regularmente no Centro Cirúrgico. Treze doentes (10%) faleceram tardiamente por neoplasia (6 doentes), infecção (4 doentes), e pancreatite, hipertensão pulmonar e suicídio (1 doente cada). Vinte e dois doentes (17%) tiveram 25 episódios de rejeição celular ( $\geq 2R$ ), com repercussão clínica em apenas um caso, e cinco tiveram rejeição humoral (3,9%).

Nenhum doente faleceu tardiamente por rejeição, mas num há evidência de doença vascular enxerto ligeira. A sobrevivência actuarial (Kaplan-Meier) a 1 e 5 anos foi 90% e 82%, respectivamente.

*Conclusão:* Nesta série inicial de 5 anos obtiveram-se resultados equivalentes ou superiores aos referidos em experiências mais vastas e mais longas, favorecida por auto-correcções suscitadas pela própria experiência. Com este programa, foi possível elevar a taxa de transplantação cardíaca em Portugal para valores acima da média europeia.

**Palavras-chave:**

Insuficiência Cardíaca;  
Transplantação Cardíaca; Inunossupressão

for more than 48 hours, and four required pacemaker implantation. Mean hospital stay was  $15.6 \pm 15.2$  days (median 13 days). Ninety percent of patients (116/129) were maintained on triple immunosuppressive therapy, including cyclosporine, the remainder receiving tacrolimus. In 23 patients it was necessary to change the immunosuppressive regimen due to renal and/or tumoral complications, or humoral rejection. All patients are followed regularly in the Surgical Center. Thirteen patients (10%) died late of cancer (6 patients), infection (4 patients), and pancreatitis, pulmonary hypertension and suicide (one patient each). Twenty-two patients (17%) had 25 episodes of cellular rejection ( $\geq 2R$ ), with clinical consequences in only one case, and five had humoral rejection (3.9%). No patients died of late rejection, but there is evidence of mild graft vascular disease in one. Actuarial survival (Kaplan-Meier) at one and five years was 90% and 82%, respectively.

*Conclusion:* In this initial series of five years we obtained results equivalent to or better than those in centers with wider and longer experience, aided by self-correction arising from our own experience. This program has increased the rate of cardiac transplantation in Portugal to above the European average.

**Key words**

Heart failure; Cardiac transplantation;  
Immunosuppression

## INTRODUÇÃO

A transplantação cardíaca é hoje reconhecida como uma modalidade terapêutica da insuficiência cardíaca avançada. A primeira transplantação de coração foi realizada em Cape Town, África do Sul, por Christiaan Barnard, em 3 de Dezembro de 1967.<sup>(1)</sup> Esta intervenção histórica foi seguida de muitas

## INTRODUCTION

Heart transplantation is now an accepted treatment for advanced heart failure. The first cardiac transplant was performed in Cape Town, South Africa, by Christiaan Barnard, on December 3, 1967<sup>(1)</sup>. This historic operation was followed by many others in various centers all over the world but, after an initial

outras em vários centros espalhados por todo o mundo mas, após um período inicial de insucessos relativos, só com a introdução da Ciclosporina, primeiro utilizada em transplantação em 1981, se assistiu ao relançamento desta modalidade terapêutica.<sup>(2)</sup> Desde então, mais de uma centena de milhar de pacientes foram submetidos a transplantação cardíaca em todo o mundo com resultados e sobrevivências impensáveis nos primórdios desta actividade. Actualmente, estima-se uma actividade de mais de cinco mil transplantes anuais e a sobrevivência esperada é superior a 75% aos 5 anos e a 60% aos 10 anos. A expectativa de vida adicional para os sobreviventes à operação é de cerca de 13 anos.<sup>(3)</sup>

Em Portugal, a primeira transplantação cardíaca foi realizada em Fevereiro de 1986, pela equipa de Queirós e Melo no Hospital de Santa Cruz.<sup>(4)</sup> Subsequentemente, outros dois Centros, do Hospital de Santa Marta e do Hospital de São João, iniciaram esta actividade. Contudo, após o entusiasmo dos primeiros anos, o número de transplantações cardíacas feitas em Portugal durante a última década, de 1993 a 2002, foi em média de 11 por ano, o que corresponde a menos de 20% das necessidades reais.

Por esta razão, e porque em anos recentes nenhum dos doentes da nossa região referidos para transplantação tinham sido operados, e ainda pela posição que ocupa no panorama da cirurgia cardíaca nacional, o Centro de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra decidiu iniciar um programa de transplantação cardíaca, assumindo, aliás, a tradição que a esta Instituição pertence na área da transplantação de outros órgãos sólidos, nomeadamente rim e fígado.

O primeiro doente foi transplantado no dia 23 de Novembro de 2003. Neste trabalho, damos a conhecer e analisamos a experiência total dos primeiros cinco anos deste programa.

## MÉTODOS

### Doentes

No período de Novembro de 2003 a

period of limited success, it was only with the introduction of cyclosporine, first used in transplantation in 1981, that the procedure became widespread<sup>(2)</sup>. Since then, over 100,000 patients worldwide have undergone heart transplantation, with results and survival rates that were unimaginable in the pioneering days. There are now estimated to be over 5,000 transplants a year and predicted survival is over 75% at 5 years and over 60% at 10 years. The additional life expectancy of transplant survivors is around 13 years<sup>(3)</sup>.

The first heart transplantation in Portugal was performed in February 1986 by the team of Queirós e Melo at Hospital de Santa Cruz<sup>(4)</sup>. Two other centers, at Hospital de Santa Marta and Hospital de São João, were subsequently established. Nevertheless, after the enthusiasm of the early years, the average number of heart transplantations in Portugal during the ten-year period from 1993 to 2002 was only eleven per year, corresponding to less than 20% of actual needs.

For this reason and because in recent years no patient from the Coimbra region referred for transplantation had been operated, as well as its leading position in the area of cardiac surgery in Portugal, the Center for Cardiothoracic Surgery of Coimbra University Hospitals decided to begin a heart transplant program, building on its tradition of solid organ transplantation, particularly kidney and liver.

The first patient was transplanted on November 23, 2003. The aim of this study is to report and analyze the first five years' experience of the program.

## METHODS

### Patients

Between November 2003 and December 2008, 132 consecutive patients – 98 men (74%), mean age 52.0±2.9 years (3-71) – underwent heart transplantation in our center. Their main demographic characteristics are shown in Table I. Most patients (84%) were aged over 41, and four were aged under 15.

**Quadro I** – Características demográficas dos doentes

Doentes	N	%
<b>Total</b>	132	
Homens	98	74
Mulheres	34	26
<b>Idade (anos) ± DP</b>	52,0±2,9	
0-20	4	3%
21-40	17	13%
41-60	74	56%
61-80	37	28%
<b>Peso (Kg) ± DP</b>	64,4±17,9	
<b>Altura (cm) ± DP</b>	164,2±46,2	
<b>Fatores de Risco</b>		
Tabagismo recente	22	17
Diabetes	42	32
Dislipidemia	20	23
HTA	34	26
Risco Familiar	14	11
S/ Factor de risco	12	9
Desconhecido	26	20
<b>Grupo Sanguíneo</b>		
A	72	54
O	50	38
B	8	6
AB	2	2
<b>Diagnóstico – Miocardiopatia</b>		
Dilatada	65	49
Isquémica	42	32
Valvular	11	8
Hipertrofica	5	4
Restritiva	5	4
Iatrogénica	3	2
Congénita	1	1
<b>Classe Funcional (NYHA)</b>		
III/IV	78	59
IV	54	41
<b>STATUS UNOS</b>		
1A	7	5
1B	25	19
2	100	76
<b>Eco-Doppler Carotídeo</b>		
Normal	83	63
Com aterosclerose	21	16
Com estenose do lúmen	1	1
Não disponível	27	20
<b>ECC</b>		
Ritmo Sinusal	72	54
Fibrilhação Auricular	25	19
Pacemaker	35	27
<b>VO<sub>2</sub> Max (ml/kg/min) ± DP</b>	12,8±2,8	
<b>Fracção de Ejeção do VE (%) ± DP</b>		
	20,2±7,9	
<b>RVP (Unidades Wood) ± DP</b>	2,7±1,2	
<b>PSAP (mmHg) ± DP</b>	46,3±14,4	
<b>Índice Cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>) ± DP</b>	1,9±0,4	
<b>Creatinina Basal (mg/dl) ± DP</b>	1,3±0,5	
<b>Tempo de Espera (dias) ± DP</b>	44±52	
<b>Imunossupressão - esquema inicial</b>		
Ciclosporina A/MMF/Corticóide	104	81
Tacrolimus/MMF/Corticóide	23	19
<b>Tempo de CEC (minutos)</b>	96,3±35,3	
<b>Tempo de Isquémia Total (mins)</b>	88,9±32,2	
<b>Tempo de Ventilação (horas)</b>	17,3±27,4	
<b>Duração do Internamento (Dias)</b>	15,6±15,2	Mediana=13

HTA- hipertensão arterial; NYHA- New York Heart Association; UNOS- United Network for Organ Sharing; VO<sub>2</sub> Max- Consumo máximo de Oxigénio; VE- ventrículo esquerdo; RVP- resistência vascular pulmonar; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; MMF- micofenolato de mofetil

**Table I.** Demographic characteristics of recipients

Recipients	n	%
<b>Total</b>	132	
Male	98	74
Female	34	26
<b>Age (years) ± SD</b>	52.0±2.9	
0-20	4	3%
21-40	17	13%
41-60	74	56%
61-80	37	28%
<b>Weight (kg) ± SD</b>	64.4±17.9	
<b>Height (cm) ± SD</b>	164.2±46.2	
<b>Risk factors</b>		
Recent smoking	22	17
Diabetes	42	32
Dyslipidemia	20	23
Hypertension	34	26
Family history	14	11
No risk factors	12	9
No data	26	20
<b>Blood group</b>		
A	72	54
O	50	38
B	8	6
AB	2	2
<b>Type of cardiomyopathy</b>		
Dilated	65	49
Ischemic	42	32
Valvular	11	8
Hypertrophic	5	4
Restrictive	5	4
Iatrogenic	3	2
Congenital	1	1
<b>Functional class (NYHA)</b>		
III/IV	78	59
IV	54	41
<b>UNOS status</b>		
1A	7	5
1B	25	19
2	100	76
<b>Carotid Doppler ultrasound</b>		
Normal	83	63
Atherosclerosis	21	16
Lumen stenosis	1	1
Not available	27	20
<b>ECC</b>		
Sinus rhythm	72	54
Atrial fibrillation	25	19
Pacemaker	35	27
<b>VO<sub>2</sub> max (ml/kg/min) ± SD</b>	12.8±2.8	
<b>LV ejection fraction (%) ± SD</b>	20.2±7.9	
<b>PVR (Wood units) ± SD</b>	2.7±1.2	
<b>PASP (mmHg) ± SD</b>	46.3±14.4	
<b>Cardiac index (l/min/m<sup>2</sup>) ± SD</b>	1.9±0.4	
<b>Baseline creatinine (mg/dl) ± SD</b>	1.3±0.5	
<b>Waiting time (days) ± SD</b>	44±52	
<b>Immunosuppression - initial regimen</b>		
Cyclosporine A/MMF/corticosteroids	104	81
Tacrolimus/MMF/corticosteroids	23	19
<b>EEC time (minutes)</b>	96.3±35.3	
<b>Total ischemia time (minutes)</b>	88.9±32.2	
<b>Ventilation time (hours)</b>	17.3±27.4	
<b>Hospital stay (days)</b>	15.6±15.2	Median=13

EEC: extracorporeal circulation; LV: left ventricular; MMF: mycophenolate mofetil; NYHA: New York Heart Association; PASP: pulmonary artery systolic pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; SD: standard deviation; UNOS: United Network for Organ Sharing; VO<sub>2</sub> max: maximum oxygen consumption

Dezembro de 2008, 132 doentes, 98 homens (74%), com uma média de idade de  $52,0 \pm 2,9$  (3 a 71) anos, foram consecutivamente submetidos a transplantação de cardíaca neste Centro. Os principais dados demográficos estão expressos na Quadro 1. A maioria dos doentes (84%) tinha idades superiores a 41 anos e havia quatro doentes com idade inferior a 15 anos. As médias de peso e altura eram de  $64,4 \pm 17,9$  Kg e  $164,2 \pm 46,2$  cm, respectivamente.

A doença de base era a miocardiopatia dilatada em 65 doentes (49%), isquémica em 42 (32%) e valvular em 11 (8%). Os restantes doentes tinham miocardiopatias de etiologia hipertrófica ou restritiva, iatrogénica (tóxica) e congénita. No momento da transplantação, cinquenta e quatro doentes (41%) estavam em classe funcional NYHA IV e os restantes em classe III, tendo previamente passado também pela classe IV. Como factores de risco adicionais, registaram-se história de tabagismo recente em 17% dos casos, a diabetes em 32%, a dislipidémia em 23% e a hipertensão arterial em 26%.

O eco-Doppler carotídeo era normal em 63% dos doentes e com evidência de aterosclerose em 16%. Setenta e dois doentes estavam em ritmo sinusal (54%) e 25 em fibrilhação auricular (19%). Os restantes 35 tinham pace-maker e/ou CDI implantados.

A média da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo era de  $20,2 \pm 7,9\%$ , mas apenas 15,2% no grupo de doentes com miocardiopatia dilatada. A pressão sistólica da artéria pulmonar era de  $46,3 \pm 14,4$  mmHg e as resistências vasculares pulmonares de  $2,7 \pm 1,2$  unidades Wood. A creatinina basal era de  $1,33 \pm 0,5$  (0,5 - 4) mg/dl.

Setenta e dois doentes (54%) eram de grupo sanguíneo A e 38% de Grupo O.

O tempo de espera entre a aceitação no programa de transplantação e a intervenção cirúrgica foi de  $40 \pm 52$  dias (mediana, 28 dias; limites 1 - 194 dias).

### Dadores

Os corações transplantados foram provenientes de 102 indivíduos do sexo masculino

Mean weight and height were  $64.4 \pm 17.9$  kg and  $164.2 \pm 46.2$  cm, respectively.

The underlying pathology was dilated cardiomyopathy in 65 patients (49%), ischemic heart disease in 42 (32%), and valve disease in 11 (8%). The others had hypertrophic, restrictive, iatrogenic (toxic) or congenital cardiomyopathy. At the time of transplantation, 54 patients (41%) were in NYHA class IV and the remainder were in class III, although they had previously also been in class IV. Additional risk factors included recent smoking in 17%, diabetes in 32%, dyslipidemia in 23%, and hypertension in 26%.

Carotid Doppler ultrasound was normal in 63% of patients, with evidence of atherosclerosis in 16%. Seventy-two patients (54%) were in sinus rhythm and 25 (19%) in atrial fibrillation. The other 35 had pacemakers and/or implantable cardioverter defibrillators.

Mean left ventricular ejection fraction was  $20.2 \pm 7.9\%$ , but only 15.2% in the group with dilated cardiomyopathy. Pulmonary artery systolic pressure was  $46.3 \pm 14.4$  mmHg and pulmonary vascular resistance was  $2.7 \pm 1.2$  Wood units. Baseline creatinine was  $1.33 \pm 0.5$  (0.5-4) mg/dl.

Seventy-two patients (54%) were blood group A and 38% group O.

The waiting time between acceptance in the transplant program and surgery was  $40 \pm 52$  days (median 28 days; range 1-194 days).

### Donors

The donor hearts came from 102 men (77%) and 30 women, mean age 31.7 years (Table II). Twenty-five donors (19%) were aged under 20, 73 (55%) between 21 and 40, and 34 (26%) between 41 and 53. There was a gender difference between donor and recipient (donor F : recipient M) in 19% of the male patients.

Mean donor weight and height were  $72.2 \pm 12.1$  kg and  $170.3 \pm 8.4$  cm, respectively; the weight disparity between donors and recipients did not exceed 20% (the lower limit). Except in children, there were no concerns when donor weight was greater than the recipient's.

(77%) e 30 do sexo feminino, com idade média de 31,7 anos (Quadro 2). Vinte e cinco dadores (19%) tinham idade inferior a 20 anos, 73 (55%) estavam entre os 21 e os 40 anos e 34 (26%) entre 41 e 53 anos. Houve disparidade de sexo entre dador e receptor (dador F : receptor M) em 19% dos doentes do sexo masculino.

O peso e a altura dos dadores eram de 72,2 ± 12,1Kg e 170,3 ± 8,4cm, respectivamente. A discrepância de peso entre os dadores e os receptores não excedeu os 20% (limite inferior). Excepto em crianças, não houve preocupação em relação ao excesso de peso do dador sobre o receptor.

A causa de morte cerebral foi o traumatismo craneo-encefálico em 88 doentes (67%) e patologia neurológica primária (AVC) em 40 doentes (30%).

Sessenta e oito dadores (52%) eram de Grupo sanguíneo A, 61 do grupo O (46%) e 3 do grupo B (2%). Corações de dadores não-isogrupais, mas compatíveis, foram utilizados em 14 doentes (10.6%). Este grupo foi objecto de uma publicação específica recente.<sup>(5)</sup> Em todos os casos foi efectuado teste de compatibilidade entre dador e receptor (*crossmatch*), e em nenhum caso foi transplantado coração de dador com teste positivo.

Quadro II – Características demográficas dos dadores

Dadores	N	%
<b>Total</b>	132	
Homens	102	77
Mulheres	30	23
<b>Idade (anos)</b>	31,7	-
0-20	25	19%
21-40	73	55%
41-53	34	26%
<b>Peso (Kg) ± DP</b>	72,2±12,1	
<b>Altura (cm) ± DP</b>	170,3±8,4	
<b>Grupo Sanguíneo</b>		
A	68	52%
O	61	46%
B	3	2%
AB	0	0%
<b>Diagnóstico</b>		
Traumatismo craneo-encefálico	88	67%
Acidente vascular cerebral	40	30%
Outra	4	3%
<b>Proveniência</b>		
Porto/Norte	41	
Centro	20	
Lisboa/Sul	20	
Coimbra	51	

Table II. Demographic characteristics of donors

Donors	n	%
<b>Total</b>	132	
Male	102	77
Female	30	23
<b>Age (years)</b>	31.7	-
0-20	25	19%
21-40	73	55%
41-53	34	26%
<b>Weight (kg) ± SD</b>	72.2±12.1	
<b>Height (cm) ± SD</b>	170.3±8.4	
<b>Blood group</b>		
A	68	52%
O	61	46%
B	3	2%
AB	0	0%
<b>Cause of brain death</b>		
Cranio-cerebral trauma	88	67%
Stoke	40	30%
Other	4	3%
<b>Origin</b>		
Porto/Northern Region	41	
Central Region	20	
Lisbon/Southern Region	20	
Coimbra	51	

The cause of brain death was cranio-cerebral trauma in 88 donors (67%) and primary neurological disease (stroke) in 40 (30%).

Sixty-eight donors (52%) were blood group A, 61 group O (46%) and three group B (2%). Hearts from donors of a different but compatible ABO blood type were used in 14 patients (10.6%). This group was the subject of a recent publication<sup>(5)</sup>. Crossmatching between donor and recipient was performed in all cases, and no donor heart with a positive test was transplanted.

With regard to the origin of donors, 51 were from Coimbra (Central region) (39%), 41 from the Northern region (31%) and 20 from the Southern region (15%). The other 20 donors were from other hospitals in the Central region. The hearts were harvested at the hospitals of origin by members of our surgical team, and transported by road for distances up to 125 km or by helicopter for longer distances, in order to keep transport time to around one hour. In all cases, the hearts were preserved by perfusion of the aortic root with Celsior® solution after cross-clamping. Initially, when ischemia time at arrival exceeded 60 minutes, a second dose was injected immediately before implantation, but this practice was discontinued in the second half of the period under analysis.

No que respeita à proveniência dos dados, 51 eram de Coimbra (39%), 41 da zona norte (31%) e 20 da zona sul (15%). Os restantes 20 dados eram provenientes de outros hospitais da zona centro. A colheita foi sempre feita nos hospitais de origem por elementos da própria equipe cirúrgica, geralmente transportada de automóvel, para distâncias até 125 Km, e de helicóptero, para distâncias superiores, de modo a manter o tempo de transporte em cerca de uma hora. A preservação do coração foi sempre feita com perfusão de Celsior® na raiz da aorta, após clampagem. Inicialmente, nos casos em que o tempo de isquemia à chegada era superior a 60 minutos, uma segunda dose foi injectada imediatamente antes da implantação, mas esta prática foi descontinuada na última metade do período.

### **Técnica cirúrgica**

A cirurgia foi efectuada em circulação extracorpórea e hipotermia moderada (28 - 30°C), utilizando o método de transplantação total, com anastomose bi-cava. A técnica generalizadamente utilizada foi modificada do seguinte modo: após a execução da anastomose das veias pulmonares, em disco incluindo a parede posterior da aurícula esquerda, foi imediatamente feita a anastomose aórtica, após o que se permitiu a reperfusão do enxerto. As anastomoses da veia cava inferior, da veia cava superior e da artéria pulmonar foram depois executadas por esta ordem, com o coração a bater ou em fibrilhação.

Em três casos, o coração do dador apresentava regurgitação mitral ligeira a moderada que foi tratada, na mesa de operações, antes da implantação, com uma anuloplastia posterior de tipo Paneth. Noutro caso, a válvula tinha estenose moderada por fusão das comissuras e foi sujeita a comissurotomia seguida de anuloplastia. Em dois dos casos, a anomalia da válvula mitral, considerada tratável, era conhecida antes da colheita, enquanto nos outros dois o diagnóstico foi feito à chegada do enxerto ao bloco operatório, durante o teste de rotina. Estes quatro casos foram assunto de publicação prévia.<sup>(6)</sup>

Todos os doentes foram sujeitos a uma per-

### **Surgical technique**

Total transplantation with bicaval anastomosis was performed under extracorporeal circulation (ECC) and moderate hypothermia (28-30 °C). The standard technique was modified as follows: following anastomosis of the pulmonary veins, with cuffs, including the left atrial posterior wall, the aorta was immediately anastomosed, enabling the graft to be reperfused. Anastomosis of the inferior vena cava, superior vena cava and pulmonary artery was performed in that order, with the heart beating or in fibrillation.

In three cases, the donor heart presented mild to moderate mitral regurgitation, which was treated at the operating table prior to implantation by Paneth posterior anuloplasty. In another case, the mitral valve had moderate stenosis due to commissural fusion, and commissurotomy was performed, followed by anuloplasty. In two of these cases, the mitral valve abnormalities were known before harvesting but were considered treatable, while the other two were diagnosed during routine testing on arrival of the graft in the operating room. These four cases were the subject of a previous publication<sup>(6)</sup>.

All patients received 5 µg/kg dobutamine in perfusion for its chronotropic effect. Higher doses of dobutamine (up to 40 µg/kg) or associations with other inotropics were used in cases requiring inotropic support.

Total ischemia time was 88.9±32.2 (35-163) minutes and ECC time was 96.3±35.3 (50-372) minutes.

Following the intervention, the patients were admitted to a special intensive care unit, in partial isolation, where they remained for at least five days, generally until the last intravenous administration of antibiotic therapy and catheter removal. In uncomplicated cases, patients were usually discharged on the day of the first myocardial biopsy (between 9 and 12 days).

### **Immunosuppressive regimen**

All patients received induction therapy with basiliximab (20 mg after reperfusion and on the 4th or 5th postoperative day) and

fusão de dobutamina de 5 µg/Kg, pelo seu efeito cronotrópico. Em casos de necessidade de suporte inotrópico, utilizaram-se doses superiores de dobutamina (até 40 µg/Kg) ou associações com outros inotrópicos.

O tempo de isquemia total foi de 88,9 ± 32,2 (35 - 163) minutos e o de CEC foi de 96,3 ± 35,3 (50 - 372) minutos.

Após a intervenção, os doentes foram admitidos numa unidade de cuidados intensivos específica, parcialmente isolada, onde permaneceram por pelo menos 5 dias, geralmente coincidente com a última administração endovenosa de antibiótico e consequente remoção do respectivo cateter. Nos casos não complicados, a alta teve geralmente lugar no dia da primeira biópsia miocárdica (9<sup>o</sup> - 12<sup>o</sup> dia).

### Esquema de imunossupressão

Todos os doentes receberam terapêutica de indução com Basiliximab® (20 mg após reperfusion e no 4<sup>o</sup> ou 5<sup>o</sup> dia pós-operatório) e metilprednisolona (500 mg no início da cirurgia e 125mg de 8 em 8 horas, para um total de 4 doses). A grande maioria dos doentes (116/129; 90%) iniciou imunossupressão com ciclosporina em dose ajustada aos níveis séricos, micofenolato de mofetil (iniciado antes da cirurgia) e prednisona em dose decrescente iniciada com 0,8 mg/Kg e estabilizada em 10mg/dia ao fim de cerca de 5 semanas, passando a 7,5mg após 6 meses e a 5mg/dia ao fim do primeiro ano. Os restantes 14 doentes (11%; três faleceram antes de iniciar terapêutica oral) iniciaram o esquema de imunossupressão com a inclusão de tacrolimus em vez da ciclosporina. Este agente foi utilizado de preferência em crianças e mulheres jovens.

Em 23 doentes (18%) foi necessário alterar o regime terapêutico devido a complicações renais, infecciosas ou tumorais, rejeição humoral/celular, convulsões, e vasculopatia do enxerto. Catorze doentes são actualmente mantidos com terapêutica dupla, após suspensão dos corticoides.

### Seguimento em consulta

Todos os doentes sobreviventes foram

methylprednisolone (500 mg at the beginning of surgery and 125 mg every 8 hours, for a total of 4 doses). Most patients (116/129; 90%) began immunosuppressive therapy with cyclosporine, dose-adjusted to serum levels, mycophenolate mofetil (initiated before surgery) and prednisone in decreasing doses from 0.8 mg/kg initially to 10 mg/day after around 5 weeks, 7.5 mg/day after 6 months and 5 mg/day after one year. The remaining 14 patients (11%; three died before beginning oral therapy) began immunosuppression with tacrolimus instead of cyclosporine, mainly in children and young women.

The therapeutic regime had to be changed in 23 patients (18%) due to renal, infectious or tumoral complications, humoral and/or cellular rejection, convulsions, and allograft vasculopathy. Fourteen patients remain under dual therapy following discontinuation of corticosteroids.

### Follow-up

All surviving patients were followed in regular consultations at the Surgical Center by a medical/surgical team, with no patient being lost to follow-up. The minimum follow-up time in this series was eight months.

Consultations were scheduled at increasing intervals, from two per week initially to three- or four-monthly follow-up after the first year. Besides physical examination at each consultation, all patients undergo laboratory tests (blood count, biochemical testing, and assessment of calcineurin inhibitor levels and cytomegalovirus [CMV] antigenemia assay), chest X-ray and echocardiogram. The echocardiographic findings were the subject of a previous publication<sup>(7)</sup>.

During the first year, patients underwent an average of 13 intramyocardial biopsies, performed at increasing intervals, initially at 10 days, every two months after one year, and then at 18 months and three and five years.

### Statistical analysis

Continuous variables are presented as means ± standard deviation, and categorical variables are expressed as frequencies and



seguidos em consulta regular no Centro Cirúrgico por uma equipa médico-cirúrgica, e nenhum doente foi perdido para seguimento. O tempo de seguimento mínimo nesta série foi de 8 meses.

As consultas são programadas em intervalo crescente, iniciando-se em duas por semana e terminando em consulta trimestral ou quadrimestral após o primeiro ano. Em todas as consultas, além do exame objectivo, os doentes são submetidos a análise laboratorial (hemograma, bioquímica, doseamento do anticalcineurínico e antigenémia de CMV), radiografia do tórax e ecocardiograma. Os dados deste último foram objecto de publicação prévia.<sup>(7)</sup>

Durante o primeiro ano, os doentes foram submetidos, em média, a 13 biópsias intramiocárdicas, distribuídas por intervalos crescentes iniciando-se por um intervalo de 10 dias e terminando com uma periodicidade de 2 meses ao fim de um ano, após o que a biópsia foi efectuada aos 18 meses e aos 3 e 5 anos.

### Análise Estatística

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 sido analisada através do teste de  $\chi^2$  ou do teste exacto de Fisher. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

O tempo médio de ventilação pós-operatória foi de  $17,3 \pm 27,4$  horas. Apenas dois doentes necessitaram de ventilação prolongada ( $>48$  horas). Dez doentes (7,6%) necessitaram de suporte inotrópico (dobutamina  $\geq 10$   $\mu\text{g}/\text{Kg}$  ou outro inotrópico, isolado ou em associação com a dobutamina) por período superior a 48 horas. Um doente necessitou de assistência ventricular esquerda e três de balão intra-aórtico.

percentagens. Overall survival and by groups was assessed by Kaplan-Meier analysis using the chi-square test and Fisher's exact test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Mean postoperative ventilation time was  $17.3 \pm 27.4$  hours, with only two patients requiring prolonged ventilation ( $>48$  hours). Ten patients (7.6%) needed inotropic support ( $\geq 10$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  dobutamine or another inotropic, either alone or in association with dobutamine) for more than 48 hours. One patient required left ventricular assistance and three required intra-aortic balloon pumping.

Mean hospital stay was  $15.6 \pm 15.2$  days (median 13 days) and all patients were discharged home.

### Mortality

Overall mortality was 19 patients (*Table III*). Six (4.5%) died within 30 days or during hospitalization: two from graft failure, two from hyperacute rejection, one from stroke and one from hemorrhage (disseminated intravascular coagulation).

Table III. Causes of mortality and morbidity

Mortality	n	%
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>14</b>
1st year	13	10
3rd year	18	13
5th year	19	14
<b>Cause of death</b>		
<i>Early</i>		
Graft failure	2	
Hyperacute rejection	2	
Stroke	1	
Hemorrhage	1	
<i>Late</i>		
Infection	6	
Cancer	4	
Pulmonary thromboembolism	1	
Suicide	1	
Hemorrhagic pancreatitis	1	
<b>Morbidity</b>		
Hypertension	17	13
Renal dysfunction	35	27
New-onset diabetes	40	32
Cellular and/or humoral rejection	24	19
Tumor	15	11
Infection	44	33

O tempo médio de internamento foi de 15,6 ± 15,2 dias (mediana, 13 dias) e todos os doentes tiveram alta para o domicílio.

### Mortalidade

A mortalidade total foi de 19 doentes (*Quadro III*). Seis doentes (4,5%) faleceram nos primeiros 30 dias ou durante o internamento, por falência do enxerto em dois casos, rejeição hiperaguda noutros dois, e AVC e hemorragia (CID), um cada.

Treze doentes (10,1%) faleceram tardiamente por infecção (6 doentes), neoplasia (4 doentes), e tromboembolismo pulmonar, suicídio e pancreatite hemorrágica (1 doente cada). A

**Quadro III** – Causas de mortalidade e morbilidade

Mortalidade	N	%
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>14</b>
1º Ano	13	10
3º Ano	18	13
5º Ano	19	14
<b>Causa de Morte</b>		
<i>Precoce</i>		
Falência do enxerto	2	
Rejeição hiperaguda	2	
Acidente vascular cerebral	1	
Hemorragia	1	
<i>Tardia</i>		
Infecção	6	
Neoplasia	4	
Tromboembolismo pulmonar	1	
Suicídio	1	
Pancreatite hemorrágica	1	
<b>Morbilidade</b>		
Hipertensão	17	13
Insuficiência Renal	35	27
Diabetes <i>de novo</i>	40	32
Rejeição celular / humoral	24	19
Neoplasias	15	11
Infecções	44	33

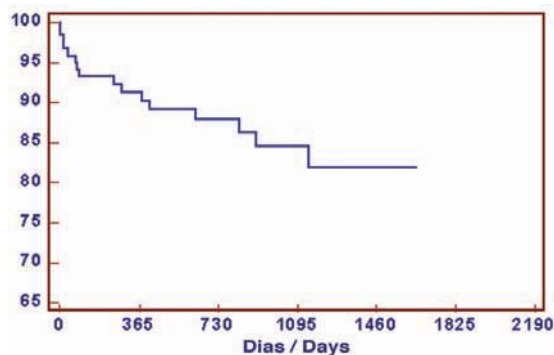


Figura 1. Sobrevivência actuarial (Kaplan-Meier) dos doentes submetidos a transplantação.

Figure 1. Actuarial survival (Kaplan-Meier) of transplant recipients.

Thirteen patients (10.1%) died late from infection (6 patients), cancer (4 patients), and pulmonary thromboembolism, suicide and hemorrhagic pancreatitis (one patient each). Overall actuarial survival calculated by the Kaplan-Meier method was 90% at one year and 82% at five years (*Figure 1*). Five-year survival was 86% in patients with non-ischemic disease and 71% in those with ischemic disease (p=NS; *Figure 2*). Survival was 79% in men and 88% in women (p=NS; *Figure 3*).

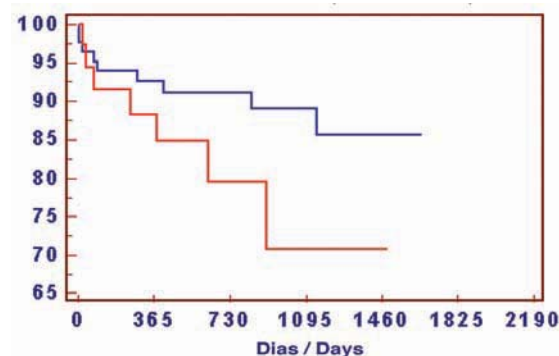


Figura 2. Sobrevivência actuarial (Kaplan-Meier) comparativa dos doentes com cardiomiopatia isquémica (vermelho) e não isquémica (azul). (p = NS)

Figure 2. Actuarial survival (Kaplan-Meier) comparing patients with ischemic (red) and non-ischemic (blue) cardiomyopathy (p=NS).

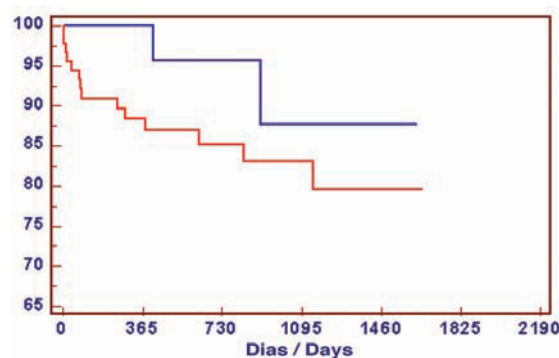


Figura 3. Sobrevivência actuarial (Kaplan-Meier) comparativa por sexo (feminino- azul; masculino- vermelho) (p = NS)

Figure 3. Actuarial survival (Kaplan-Meier) by gender (female: blue; male: red) (p=NS).

### Morbidity

Three patients required pacemaker implantation immediately after surgery for complete atrioventricular block, and another for incomplete block three years after transplantation.

sobrevivência actuarial global, calculada pelo método de Kaplan-Meier, foi de 90%, ao fim de 1 ano, e de 82%, ao fim de 5 anos (*Figura 1*). A sobrevivência a cinco anos foi de 86% em doentes de patologia não isquémica versus 71% nos doentes com patologia isquémica ( $p=NS$ ; *Figura 2*). A sobrevivência dos homens foi de 79% e a das mulheres de 88% ( $p=NS$ ; *Figura 3*).

### Morbilidade

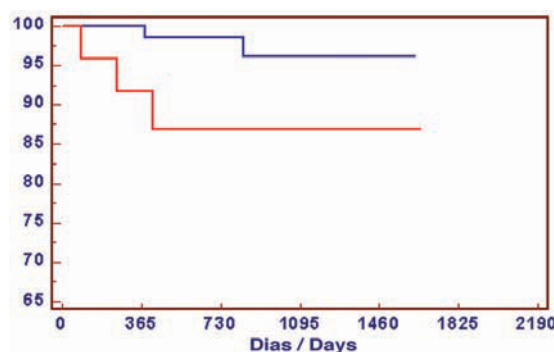
Três doentes necessitaram de implantação de pacemaker, por bloqueio aurículo-ventricular completo, imediatamente a seguir à cirurgia, e outro, por bloqueio incompleto, três anos após a transplantação.

A incidência e causas de morbilidade estão detalhadas na Quadro 3. Trinta e cinco doentes (27%) desenvolveram insuficiência renal transitória (creatinina  $\geq 2\text{mg/dl}$ ), mas apenas um paciente requereu hemodiálise temporária. Quarenta doentes (32%) desenvolveram diabetes de novo. A análise deste grupo de doentes foi assunto de outra publicação.<sup>(8)</sup>

Vinte e dois doentes (17%) tiveram um total de 25 episódios de rejeição celular igual ou superior ao grau 2R da ISHLT.<sup>(9)</sup> Todos os diagnósticos foram feitos por biópsia e apenas num caso houve manifestação clínica da rejeição. Todos foram tratados com terapêutica corticosteroide de pulso (metilprednisolona, 500mg/24horas x 3 doses) durante um período de dois dias de internamento hospitalar. Episódios de rejeição humoral foram diagnosticados em cinco doentes (3,9 %) e tratados por alteração do esquema de imunossupressão. Nenhum doente faleceu tardiamente por rejeição, mas num há evidência de doença vascular do enxerto. A sobrevivência em doentes que não tiveram nenhum episódio de rejeição foi de 95% aos cinco anos, enquanto a dos doentes que registaram episódios de rejeição  $\geq 2R$  foi de 87% ( $p=0,04$ ) (*Figura 4*; para este cálculo foram excluídos os doentes falecidos no período peri-operatório até ao trigésimo dia).

Vinte doentes (16%) tiveram neoplasias, que causaram a morte de quatro (*Quadro IV*). Trinta e nove doentes (30%) tiveram 54 episódios infecciosos, 33 bacterianos (26%) e 21 virais (17%) (*Quadro IV*). Sessenta e oito doentes

The incidence and causes of morbidity are detailed in Table III. Thirty-five patients (27%) developed transient renal dysfunction (creatinine  $\geq 2\text{mg/dl}$ ), but only one required temporary hemodialysis. Forty patients (32%) developed new-onset diabetes. An analysis of this group was the subject of another publication<sup>(8)</sup>.



*Figura 4.* Sobrevivência actuarial (Kaplan-Meier) comparativa entre os doentes com episódios de rejeição (vermelho) e os doentes que não tiveram esta complicação (azul) ( $P = 0,04$ ; 95%CI=0,01- 0,98)

*Figure 4.* Actuarial survival (Kaplan-Meier) comparing patients with rejection episodes (red) and without (blue) ( $p=0.04$ , 95% CI = 0.01-0.98).

Twenty-two patients (17%) had a total of 25 episodes of cellular rejection (ISHLT grade  $\geq 2R$ )<sup>(9)</sup>. All diagnoses were by biopsy and only one case showed clinical manifestations of rejection. All were treated with corticosteroid pulse therapy (methylprednisolone, 500 mg/24 hours in 3 doses) for two days during hospital stay. Episodes of humoral rejection were diagnosed in five patients (3.9%), which were treated by changing the immunosuppressive regimen. No patients died late due to rejection, but there is evidence of mild graft vascular disease in one. Survival in patients with no episodes of rejection was 95% at five years, while it was 87% ( $p=0.04$ ) in those with episodes of  $\geq 2R$  grade rejection (*Figure 4*); patients who died in the perioperative period or within 30 days of surgery were excluded from this calculation.

Twenty patients (16%) developed tumors, causing death in four (*Table IV*). Thirty-nine (30%) had 54 episodes of infection, of which 33 were bacterial (26%) and 21 viral (17%) (*Table IV*). Sixty-eight (52%) developed positive CMV antigenemia and were treated as

**Quadro IV** – Infecções e tumores (nº episódios)

Infecção	N	Tumores	N
<i>Bacterianas</i>	33	<i>Benignos</i>	7
pulmonar	13	pólipos colon	5
urológica	5	pólipos gástricos	1
intestinal	5	mioma	1
encefalite	4	<i>Malignos</i>	13
pele	2	Basalioma cutâneo	4
mediastinite	1	linfoma	1
endocardite	1	cérebro	1
conjuntivite	1	ovário	1
sepsis	1	gástrico	1
<i>Virais</i>	21	próstata	1
herpes	9	mama	1
zoster	8	colon	1
CMV	4	amígdala	1
		laringe	1

(52%) desenvolveram antigenémia positiva para CMV e foram tratados no ambulatório com antivirais (valganciclovir, 450 a 900 mg/dia), mas apenas 4 manifestaram sintomas clínicos da doença.

## DISCUSSÃO

A transplantação cardíaca é hoje uma modalidade bem aceite e estabelecida de tratamento da insuficiência cardíaca avançada. Embora a melhoria dos meios farmacológicos tenha permitido evitar ou atrasar a indicação para transplantação nalguns casos, para muitos doentes ela constitui a única alternativa para lhes prolongar a vida e/ou restituir-lhes uma qualidade de vida que a maior parte há muito haviam perdido. A sobrevivência dos doentes submetidos a transplantação cardíaca é superior a 70% aos cinco anos e a 50% aos 10 anos, mas será provavelmente superior a estes valores para os doentes transplantados hoje. Em média, o aumento da expectativa de vida aos doentes que sobrevivem à transplantação é agora de cerca de 13 anos.<sup>(2)</sup> Por outro lado, a grande maioria dos doentes pode resumir pelo menos uma vida familiar e social normal, e muitos também uma actividade profissional.

Classicamente admitia-se que as necessidades de transplantação em qualquer população se situariam à volta dos 10 casos por milhão de habitantes por ano, o que cifraria as

**Table IV.** Infections and tumors (number of episodes)

Infection	n	Tumor	n
<i>Bacterial</i>	33	<i>Benign</i>	7
Pulmonary	13	Colon polyps	5
Urological	5	Gastric polyps	1
Intestinal	5	Myoma	1
Encephalitis	4	<i>Malignant</i>	13
Skin	2	Basal cell skin carcinoma	4
Mediastinitis	1	Lymphoma	1
Endocarditis	1	Brain	1
Conjunctivitis	1	Ovarian	1
Sepsis	1	Gastric	1
<i>Viral</i>	21	Prostate	1
Herpes simplex	9	Breast	1
Herpes zoster	8	Colon	1
CMV	4	Amygdala	1
		Laryngeal	1

outpatients with antivirals (450 to 900 mg/day valganciclovir), but only four showed clinical symptoms of the disease.

## DISCUSSION

Heart transplantation is now a well-established treatment for advanced heart failure. Although improvements in pharmacological therapy can avert or delay the need for transplantation in some cases, it is the only option to prolong the lives of many patients and/or to restore the quality of life that they have long since lost. Survival of heart transplant recipients is over 70% at five years and over 50% at ten years, but the figures will probably be higher for those transplanted now. The increased life expectancy for patients who survive transplantation is now around 13 years on average<sup>(2)</sup>. Furthermore, the majority of patients are able to resume at least a normal family and social life, and many also return to work.

Traditionally, the heart transplant needs in any population are estimated at around 10 per million population per year, which corresponds to around 100 patients in the case of Portugal. No country has achieved this ratio and it is likely that in Portugal, as a Mediterranean country with a comparatively low incidence of cardiovascular disease, allied to improved pharmacological treatment of heart failure, the number of candidates would be closer to 60 or 70 a year.

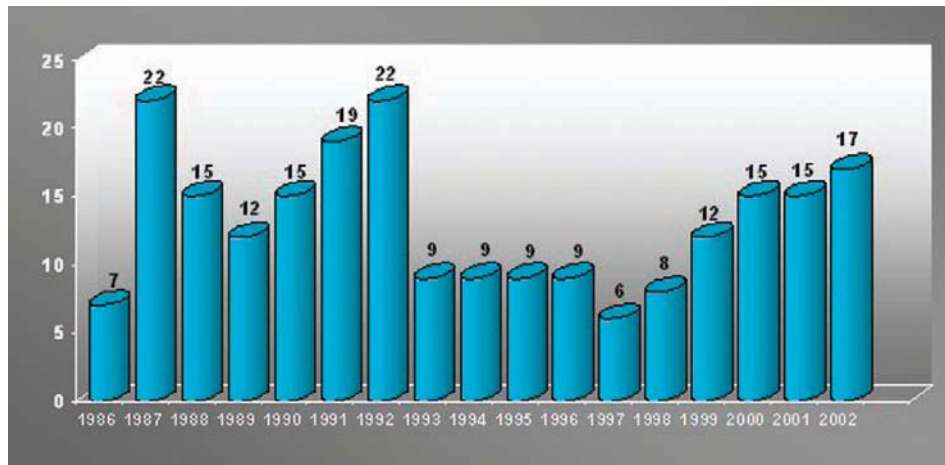


Figura 5. Evolução da transplantação cardíaca em Portugal (1986 a 2002).

Figure 5. Heart transplantation in Portugal, 1986-2002.

necessidades do nosso País em cerca de 100 casos. Nenhum país atingiu este rácio e é muito provável que a nossa condição de país mediterrânico, com uma incidência mais baixa de doenças cardiovasculares, aliado à melhoria do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, façam reduzir este número para 60 ou 70 casos por ano. Durante a década de 90, no entanto, os três Centros portugueses não conseguiram dar resposta a estas presumíveis necessidades, tendo-se realizado uma média de 11 transplantes por ano, isto é, uma taxa de cerca de 1/milhão, significativamente inferior à média europeia (Figura 5). Esta insuficiente resposta às necessidades tornou um imperativo ético para o nosso Centro o início de um programa de transplantação cardíaca, tendo em conta também a sua posição de liderança e produtividade no nosso País, no que diz respeito à restante cirurgia cardíaca.

Deste modo, e após cuidadosa preparação, o primeiro doente foi transplantado no dia 23 de Novembro de 2003. Nos cinco anos subsequentes, foram transplantados 132 pacientes provenientes de praticamente todo o País, que constituem a experiência aqui relatada. Deste volume, resultou que a taxa de transplantação em Portugal, em 2007 superou os 4,5/milhão, o que é já superior à média europeia, embora muito inferior à de alguns países mais desenvolvidos na Europa, especialmente da Espanha e de alguns países do Norte (Figura 6).<sup>(10)</sup> As necessidades nacionais ficam assim mais próximo de serem

Nevertheless, during the 1990s, the three Portuguese centers could not meet these estimated needs, performing an average of eleven transplants a year, just over one per million population, which is significantly lower than the European mean (Figure 5). This situation made it an ethical imperative for our center to begin a heart transplant program, prompted also by its leading position in the country, and its volume of activity, in other areas of cardiac surgery.

Thus, after thorough preparation, our first patient was transplanted on November 23, 2003. In the following five years, 132 patients from all over the country underwent transplantation, which is the population analyzed here. This led to

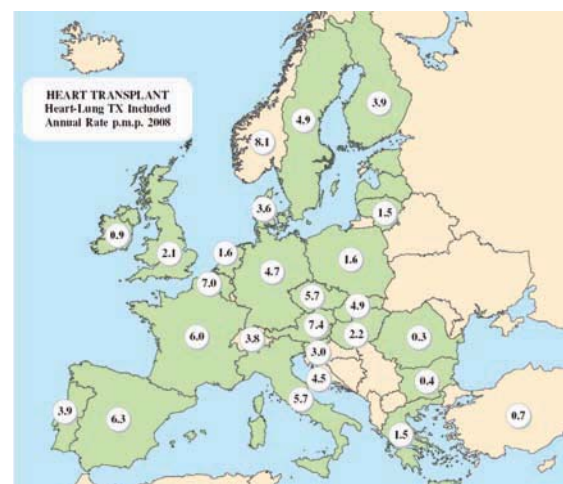


Figura 6. Actividade de transplantação cardíaca na Europa durante o ano de 2008 (fonte: Council of Europe, Newsletter Transplant, 2009)

Figure 6. Heart transplantation in Europe in 2008 (source: Council of Europe, Newsletter Transplant, 2009)

satisfeitas, tendo também em conta o aumento da resposta dos outros Centros. No entanto, a capacidade do nosso Centro está claramente subutilizada, como é evidenciado pelo curto período de demora média entre a inscrição em lista e a transplantação. As razões para este facto residem ainda, suponho, numa falta de conhecimento da comunidade cardiológica nacional da amplitude desta actividade e dos seus excelentes resultados. Não deixa, no entanto, de ser estranho que tanto se reclamasse da falta de resposta dos centros cirúrgicos e que, quando estes respondem, os doentes não apareçam!

A nossa lei de doação de órgãos é uma das mais liberais da Europa, razão pela qual o nosso País se encontra nos primeiros lugares na taxa de doação. Em 2008, foram registados 283 dadores multi-órgão (dados divulgados pela ASST, Agosto 2009). Embora a grande maioria não seja dadora apropriada de coração, o número de corações disponíveis para transplantação ainda excede as necessidades, embora se tenha registado, neste aspecto, nos últimos anos, uma tendência negativa. Com efeito, o número de dadores cuja causa de morte cerebral é o traumatismo craniano, que anteriormente constituíam o esteio desta actividade, foi nos últimos anos claramente ultrapassado pelos dos dadores em morte cerebral de causa neurológica primária, deste modo alinhando-se com a experiência já há muito sentida por outros países.<sup>(11)</sup> Mas os dadores de origem não-traumática são geralmente de idade mais avançada e frequentemente portadores de doenças cardiovasculares que inviabilizam a doação do coração. A mais elevada taxa de dadores de origem traumática na nossa série (67%) reflecte estes factos, influenciada pela predominância daquela causa de morte nos primeiros anos.

A alteração da demografia dos dadores em quase todo o mundo levou à utilização de dadores marginais.<sup>(13)</sup> Foi também com este factor em mente que nesta série de doentes foram utilizados quatro corações com valvulopatia mitral de grau moderado, considerada corrigível, tendo em conta a experiência da equipe cirúrgica nesta área.<sup>(12)</sup> Após dois casos identificados na mesa de operações imediatamente antes da implantação, em dois outros

the transplantation rate in Portugal rising to over 4.5/million in 2007, above the European average, although significantly lower than some more developed countries in Europe, particularly Spain and certain northern countries (*Figure 6*)<sup>(10)</sup>. National needs are thus closer to being met, when account is taken of the increased response of other centers. However, our center's capacity is clearly underused, as shown by the short mean waiting time between acceptance on the list and transplantation. We assume that the reason for this is a lack of awareness among the Portuguese cardiological community of the extent of the activity and of its excellent results. It is nevertheless strange that while there is no lack of complaint about the poor response of surgical centers, when they do respond, there are no patients!

Portuguese law regarding organ donation is among the most liberal in Europe, and Portugal has one of the highest donation rates. In 2008, 283 multi-organ donors were registered (data published by the Portuguese Blood and Transplantation Authority, August 2009). While most are not suitable heart donors, the number of hearts available for transplantation exceeds requirements, although in recent years there has been a negative trend. The number of donors in whom the cause of brain death was cranial trauma, previously the mainstay for transplantations, has recently been largely surpassed by donors who died of primary neurological cause, a trend that has long been observed in other countries<sup>(11)</sup>. However, donors of non-traumatic origin are generally older and often have cardiovascular disease that rules out heart donation. The high rate of donors of traumatic origin in our series (67%) reflects the fact that this cause of death predominated in the early years of the program.

The changing demographics of donors virtually everywhere has led to the use of marginal donor grafts<sup>(13)</sup>. It was against this background that in our series four hearts with moderate mitral valve disease were used that were considered repairable in view of the surgical team's experience in this area<sup>(12)</sup>. Two cases were detected on the operating table immediately prior to implantation, while in the other

casos a valvulopatia foi identificada antes da colheita. Em todos os casos a valvuloplastia mitral resultou em boa correção funcional que se manteve após a intervenção e durante o seguimento.<sup>(6)</sup> Recentemente, num doente já não incluído nesta série, foi implantado um coração com doença coronária isolada da artéria descendente anterior, utilizando para revascularização deste vaso o mesmo enxerto de artéria mamária esquerda que havia sido utilizado na cirurgia de revascularização a que o doente tinha sido sujeito anteriormente. Foi também dentro do espírito de aproveitamento dos dadores marginais, que se alargou o limite de diferencial de peso entre dador e receptor. Actualmente, não se colocam limites superiores de peso, excepto em crianças, e o limite inferior foi alargado para um diferencial de 20% do peso. Não se observaram quaisquer consequências deletérias desta atitude.

As características demográficas dos doentes incluídos neste estudo são idênticas às dos registos internacionais, incluindo a distribuição por grupos etários, sexo e grupos sanguíneos, e a distribuição relativa das miocardiopatias dilatadas e isquémicas, e os nossos resultados comparam-se favoravelmente com os relatados por outros centros de transplantação, incluindo alguns com experiências muito superiores em tempo e número.<sup>(14, 15)</sup> A mortalidade a 30 dias de 4,5% é claramente mais baixa que a do registo da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT),<sup>(2)</sup> mas as comparações são difíceis porque as condições pré-transplante dos doentes também não são facilmente comparáveis. No nosso caso, e tendo em conta a relativa disponibilidade de órgãos, sempre foi princípio assumido oferecer a intervenção a doentes com clara indicação, conforme parâmetros geralmente reconhecidos, mas antes de atingirem o estadio terminal da doença. Em conformidade, três quintos dos doentes encontravam-se em classe III da NYHA no momento da intervenção e a maior parte estava no domicílio na altura da transplantação. Embora esta filosofia seja controversa, entendemos que esta é a melhor forma de aproveitamento de um bem escasso e de valor incalculável.<sup>(16)</sup>

two it was identified before harvest. Mitral valvuloplasty was successful in all cases, resulting in good functioning after the intervention and during follow-up<sup>(6)</sup>. Recently, a heart with isolated coronary disease of the anterior descending artery was implanted in a patient not included in this series, during which the left mammary artery graft from a previous surgical revascularization was used to revascularize the diseased vessel. It was with the same aim of using marginal donor grafts that the limits of donor/recipient weight disparity were broadened. At present, we put no upper limit on weight difference, except in children, and the lower limit has been extended to 20%. No harmful effects have been observed of this change in policy.

The demographic characteristics of the patients in this study are similar to those of international registries in terms of distribution by age-group, gender and blood group, and the relative proportions of dilated and ischemic cardiomyopathy, and our results compare favorably with those reported by other transplant centers, including some with far greater experience in terms of time and volume<sup>(14, 15)</sup>. The 30-day mortality rate of 4.5% is considerably lower than in the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry<sup>(2)</sup>, but any direct comparison is difficult since patients' pre-transplant conditions are not easy to compare. In our center, bearing in mind the availability of organs, the guiding principle is to offer the intervention to patients with a clear indication according to generally accepted criteria but before they reach the terminal stage of the disease. Thus, three-fifths of patients were in NYHA class III and most were at home at the time of the intervention. Although this approach is controversial, we believe it is the best way to use this scarce but invaluable resource<sup>(16)</sup>.

Five-year survival (82%) was also higher than in the ISHLT registry (69%), but it should be borne in mind that the latter is significantly influenced by historical factors. The excellent medium-term survival of our patients is also the result of a low rate of complications. The main complications in any

Também a sobrevivência a cinco anos (82%) é superior à do registo internacional da ISHLT (69%), devendo, no entanto, ter-se em conta que este tem um componente histórico importante. Esta excelente sobrevivência a médio prazo dos nossos doentes resulta também do baixo índice de complicações observadas. Em qualquer forma de transplantação, os dois principais grupos de complicações são a rejeição e as infecções. Os protocolos de imunossupressão e de profilaxia antibiótica e antiviral têm por finalidade manter o equilíbrio entre estas duas complicações que, em boa verdade, deveriam, neste caso, ser sempre consideradas em conjunto em qualquer tipo de análise. Na nossa experiência, o número de episódios de rejeição foi relativamente baixo. Mais de três quartos dos doentes não tiveram nenhum episódio de rejeição e apenas dois, com rejeição hiperaguda no período peri-operatório imediato, faleceram em resultado desta complicação. Para tal, pode também ter contribuído a possibilidade, quase única no mundo, de fazer sempre um *crossmatch* antes da transplantação.

Já o número de doentes que tiveram infecções com repercussão clínica foi mais elevado que o dos que tiveram episódios de rejeição, o que pode traduzir uma imunossupressão demasiado apertada, provavelmente uma tendência comum a todos os programas de transplantação em início de experiência, que temos já vindo a corrigir. Ainda assim, é também inferior ao relatado por outros centros. Exceptua-se o número elevado de doentes que tiveram antigenémia positiva para CMV, embora com repercussão clínica em apenas em três casos. Estes valores estão relacionados com a decisão de não instituir profilaxia primária para CMV no nosso protocolo, uma decisão eventualmente controversa mas também seguida por outros.<sup>(17)</sup>

Finalmente, a incidência de tumores malignos foi idêntica à descrita habitualmente, tendo-se esta complicação, no entanto, revelado como uma das principais causas de mortalidade tardia. Os registos internacionais mostram que cerca de 15% dos doentes desenvolvem tumores malignos nos primeiros cinco anos após a transplantação.<sup>(18)</sup>

transplantation are rejection and infection, and the purpose of immunosuppression and prophylactic antibiotic and antiviral therapy is to maintain a balance between the two, which should always be considered together in any analysis. In our experience, the number of episodes of rejection was relatively low. Over three-quarters of patients had no episodes of rejection, and only two, with hyperacute rejection in the immediate peri-operative period, died as a result of this complication. The ability, virtually unique in the world, to perform crossmatching in all cases prior to transplantation may have contributed to this.

The number of patients who had infections with clinical repercussions was greater than those who had rejection episodes; this may reflect too intense an immunosuppressive regimen, probably a common tendency in the early experience of all transplant programs and which has now been corrected. Even so, the overall rate was lower than in other centers, with the exception of a large number of patients who were positive for CMV, although this had clinical repercussions in only three cases. This is related to the decision not to include primary prophylaxis against CMV in our protocol, a possibly controversial approach but one that has been adopted by others<sup>(17)</sup>.

Finally, the incidence of malignant tumors was similar to that generally reported in the literature, but this complication was one of the leading causes of late mortality. International registries show that around 15% of transplant recipients develop malignant tumors within five years of transplantation<sup>(18)</sup>.

Other common but less severe complications in our patients included hypertension, which occurs in three-quarters of patients within a year<sup>(2)</sup>, new-onset diabetes, which occurred in 23% of our patients, and hyperlipidemia, all related to immunosuppression, particularly corticosteroids. Renal dysfunction also occurs frequently and its incidence increases over time. Around a quarter of our patients had creatinine of >2 mg/dl. This complication is closely linked to calcineurin inhibition with cyclosporine and tacrolimus, and is virtually unavoidable, but only a small



Outras complicações comuns, mas menos graves, nestes doentes foram o desenvolvimento da hipertensão arterial que pode atingir três quartos dos doentes ao fim de um ano,<sup>(2)</sup> da diabetes de novo que, no nosso caso, ocorreu em 23% dos doentes, e da hiperlipidémia, todas relacionadas com a imunossupressão, especialmente com os corticosteroides. A insuficiência renal ocorre também com frequência e a incidência vai aumentando com o tempo de *follow-up*. Cerca de um quarto dos nossos doentes tinha creatinina superior a 2mg/dl. Esta complicação está especialmente relacionada com os anti-calcineurínicos, ciclosporina e tacrolimus, e é praticamente inevitável, mas apenas um número pequeno de doentes necessita de hemodiálise.

A baixa taxa de complicações deve-se, como em todos os outros casos, ao controlo apertado destes doentes em consulta externa que, no nosso caso, é feito pela própria equipa cirúrgica. O seguimento foi completo, não se tendo perdido contacto com nenhum dos sobreviventes. A frequência das consultas e das biópsias miocárdicas orientou-se por padrões internacionais, tendo cada doente sido submetido, em média, a 12 ou 13 biópsias durante o primeiro ano de *follow-up*. O doseamento do anticalcineurínico constituiu uma das maiores dificuldades do seguimento, pela sua grande variabilidade, pelo que deve ser feito por alguém com experiência, preferivelmente médico e, tanto quanto possível, sempre pela mesma pessoa.

No fim do período de seguimento, todos os doentes mantinham uma razoável qualidade de vida e apenas dois não tinham uma vida familiar e social satisfatória. A maior parte mantinha uma actividade profissional total ou parcial, nalguns casos obrigando a actividade física intensa.

## CONCLUSÃO

Nesta experiência inicial de cinco anos do nosso programa de transplantação cardíaca obtiveram-se resultados equivalentes ou superiores aos referidos em experiências mais vastas e mais longas, o que reflecte, por um lado, uma curva de aprendizagem mais suave, por-

number of patients required hemodialysis.

The low rate of complications is due to close monitoring in outpatient consultations, which in our center are conducted by the surgical team. Follow-up was complete, contact being maintained with all survivors. The frequency of consultations and myocardial biopsies was set in accordance with international standards, every patient undergoing an average of 12 or 13 biopsies during the first year of follow-up. Assessment of calcineurin inhibitor levels was one of the most difficult components of follow-up, due to its great variability; it should therefore be performed by experienced staff, preferably a physician, and whenever possible by the same person.

At the end of follow-up, all patients had a reasonable quality of life, and only two had a less than satisfactory family and social life. Most had returned to full- or part-time work, sometimes involving intense physical activity.

## CONCLUSION

In the first five years of our cardiac transplant program, we obtained results equivalent to or better than those in centers with wider and longer experience, which on the one hand reflects a more gentle learning curve as we sought to avoid the mistakes of others, and on the other, the natural development of our own experience. This program has enabled the heart transplantation rate in Portugal (over 4/million) to rise above the European average, bringing nearer the prospect of meeting the country's needs. Changes in the demographic characteristics of donors, particularly with regard to cause of death, raises doubts about the availability of organs in the future, leading to greater use of marginal donor grafts, as we have successfully done in our center.

que se procurou não cometer os erros que outros cometeram, e, por outro lado, a evolução natural da experiência própria. Com este programa foi possível elevar a taxa de transplantação cardíaca em Portugal (superior a 4/milhão) para valores acima da média europeia, encontrando-se agora as necessidades do País mais próximas da sua plena satisfação. A alteração da demografia dos doadores, especialmente no que respeita à causa de morte, levanta algumas dúvidas quanto à disponibilidade de órgãos no futuro, havendo uma maior necessidade de aproveitamento dos chamados doadores margi-

Pedido de separatas para:  
Address for Reprints:

Manuel J Antunes  
Centro de Cirurgia Cardiorácica  
Hospitais da Universidade  
3000-075 Coimbra  
Portugal  
Tel. 351-239400418  
Fax. 351-239829674  
e-mail: antunes.cct.huc@sapo.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-1274
2. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-269.
3. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-956.
4. Silva Cardoso J, Fonseca C, Rebocho MJ, Palma Reis R, Norton de Matos A, Martins Correia J. Transplantação cardíaca em Portugal: Realidade e Perspectivas. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1077-1097
5. Neves C, Prieto D, Sola E, Antunes MJ. Heart transplantation from donors of different ABO blood type. *Transplant Proc* 2009;41:938-940.
6. Prieto D, Antunes P, Antunes MJ. Donor mitral valve repair in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:932-934.
7. Antunes MJ, Biernat M, Sola E, Oliveira L, Prieto D, Franco F, Providência LA. Cardiac allograft systolic function. Is the aetiology (ischaemic or idiopathic) a determinant of ventricular function in the heart transplant patient? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:586-590
8. António N, Prieto D, Providência L, Antunes M. A diabetes mellitus prévia não agrava o prognóstico no primeiro ano após a transplantação cardíaca. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 205-220
9. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suciuc-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-1720.
10. Council of Europe. Newsletter Transplant. 2009;14:9
11. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, Schkade L, Hunsicker L. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:667-674.
12. Calvino P, Antunes M. Current surgical management of mitral regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:481-490.
13. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int*. 2008;21:113-125.
14. Andersson B, Nordic Thoracic Transplantation Study Group. Thoracic organ transplantations in the Nordic countries 1983-2005, Nordic Thoracic Transplantation Study Group. 1st official registry report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:S175
15. Goldsmith K, Sharples L, Sudarshan C, Parameshwar J, Tsui S, Wallwork J, Large S. Twenty-five years of heart transplantation at a single centre: Changes in factors influencing short- and long-term survival over time. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:S205
16. Thekkudan J, Rogers CA, Thomas HL, van der Meulen JH, Bonser RS, Banner NR, on behalf of the Steering Group, UK Cardiothoracic Transplant Audit. Trends in adult heart transplantation: a national survey from the United Kingdom Cardiothoracic Transplant Audit 1995-2007. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]
17. Juan RS, Yebra M, Lumbreras C, López-Medrano F, Lizasoain M, Meneu JC, Delgado J, Andrés A, Aguado JM. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009 Aug 17. [Epub ahead of print]
18. Hauptman PJ, Mehra MR. It is time to stop ignoring malignancy in heart transplantation: A call to arms. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1111-1113