



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Transplante Cardíaco: a propósito de um caso clínico

Filipe Neves

MAIO'2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Transplante Cardíaco: a propósito de um caso clínico

Filipe Neves

Orientado por:

Dr^a Doroteia Reis Silva

RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma das patologias mais prevalentes no mundo ocidental. Apesar de 10% dos doentes atingir o estadio terminal, as opções terapêuticas nessa fase são escassas e o transplante cardíaco é, na maior parte das vezes, a melhor escolha. Tendo em conta os critérios de selecção estritos, bem como o emergente mercado de mecanismos de assistência circulatória, com utilidade crescente no período pré-transplante ou até como alternativa ao transplante, torna-se relevante abordar os seus diferentes aspetos e desenvolvimentos. Uma vez que na literatura médica são escassas as análises à situação portuguesa e sendo este um tópico em constante aperfeiçoamento, abordou-se a evolução nacional no número de dadores e de doentes transplantados nos últimos anos e comparou-se os dados portugueses atuais com os verificados em alguns países europeus com realidade semelhante.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca avançada; suporte circulatório; transplante cardíaco; realidade portuguesa;

ABSTRACT

Heart failure is one of the most prevalent pathologies in the Western world. Although rarely reach the terminal stage, the therapeutic options at this stage are scarce and cardiac transplantation is often the best choice. Given the strict criteria for patient selection, as well as the emerging market for circulatory care mechanisms, with increasing utility in the pre-transplantation period or even as an alternative to transplantation, it becomes relevant to address its different aspects and developments. Since in the medical literature there are few analyzes of the Portuguese situation and this is a constantly improving topic, the national evolution in the number of donors and patients transplanted in the last years has been approached and the current Portuguese data were compared with those verified in some European countries with similar reality.

Key words: advanced heart failure; circulatory support; heart transplantation; Portuguese current status;

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| CASO CLÍNICO | 5 |
| INTRODUÇÃO HISTÓRICA | 10 |
| INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO..... | 12 |
| CONTRAINDICAÇÕES | 13 |
| PRÉ TRANSPLANTE | 15 |
| Suporte circulatório mecânico de curta duração | 16 |
| Oxigenação por Membrana Extracorporal..... | 16 |
| Suporte circulatório mecânico de duração intermédia | 18 |
| Thoratec CentriMag | 18 |
| Suporte circulatório mecânico de longa duração (cirúrgico) | 19 |
| HeartMate | 19 |
| COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE CARDÍACO | 21 |
| Falência Primária do Enxerto | 21 |
| Disfunção Ventricular Direita | 22 |
| Complicações Infecciosas..... | 23 |
| Vasculopatia Coronária (VAC) | 23 |
| Malignidade..... | 23 |
| Disfunção Renal..... | 24 |
| TEMPO DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO..... | 24 |
| SITUAÇÃO PORTUGUESA E COMPARAÇÃO COM A SITUAÇÃO DE OUTROS PAÍSES EUROPEUS | 25 |
| CONCLUSÃO | 29 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 30 |

CASO CLÍNICO

O caso clínico diz respeito a um doente de sexo masculino, de 21 anos de idade, agricultor, sem antecedentes pessoais de relevo, não medicado em ambulatório, sem história de hábitos tabágicos, alcoólicos ou consumo de substâncias ilícitas e sem antecedentes familiares de relevo. Dirigiu-se ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Caldas da Rainha com um quadro de cansaço e dispneia para esforços progressivamente menores, dor abdominal e edema dos membros inferiores, com 3 semanas de evolução. Referiu início dos sintomas após episódio de infeção respiratória viral. Ao exame objetivo, apresentava-se polipneico para mínimos esforços, com saturação periférica de O₂ de 97% (em ar ambiente), ingurgitamento venoso jugular de 4 cm (a 45°), apirético, normotenso (TA 101/60 mmHg) mas taquicárdico (FC 130 bpm, rítmico). A auscultação do tórax apresentava tons cardíacos com presença de S1+S2+S3, presença de sopro sistólico grau II/VI mais audível no apêx, com murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. O abdómen apresentava hepatomegália dolorosa (5 cm abaixo rebordo costal direito), sem ascite e os membros inferiores edema simétrico, godet ++/++++.

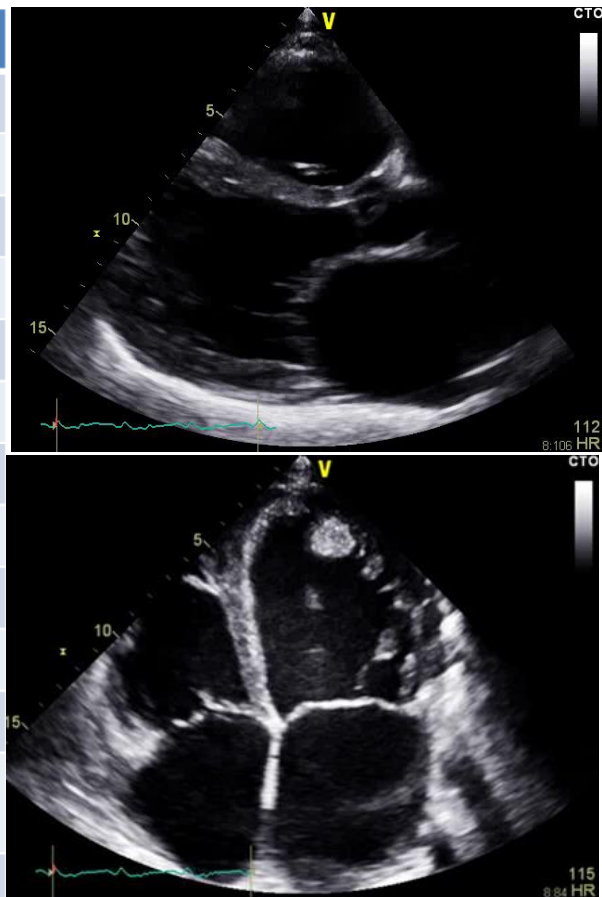
Laboratorialmente, apresentava troponina discretamente elevada (tropo 1,0 ng/mL), lesão renal aguda com creatinina 1,9 mg/dL e ureia 76 mg/dL, padrão de citólise hepática com AST 4638 U/L e ALT 4333 U/L, disfunção hepatocelular com BiT 4,0 mg/dL e INR espontâneo 2,2, hipercaliémia (potássio 6,5 mmol/L), leucocitose com neutrofilia (Leucócitos 17700, Neutrófilos 68%) e PCR 6,8 mg/dL (Figura 1A). O ecocardiograma mostrou dilatação das quatro cavidades com disfunção biventricular por hipocinésia difusa e trombo apical organizado (Figura 1B). O Eletrocardiograma (ECG) apresentava ritmo sinusal, com padrão QS em V1-V3.

Foi admitido o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) aguda, *de novo*, sendo-lhe administrado um diurético ev. Ao fim de uma hora, o doente encontrava-se hipotenso, pálido e com sudorese profusa, resultando no início de dopamina por via periférica. Uma hora depois, entrou em paragem cardiorrespiratória em actividade eléctrica sem pulso, sendo objectivada depois fibrilação ventricular. Iniciou-se suporte avançado de vida, com desfibrilhação com choque único de 200J. O doente retomou circulação espontânea ao fim de 10 minutos de manobras, sendo transferido para o Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria (HSM), entubado, ventilado, sedado com midazolam e propofol e com suporte vasopressor com dopamina, em via periférica.

A)

| Análises | resultado |
|-------------|----------------------------|
| Hb | 16 g/dL |
| Leuc | 17700 |
| N/E/L/M | 68/0,1/22/8,4 |
| Plaquetas | 143000 |
| creatinina | 1,9 mg/dL |
| Ureia | 76 mg/dL |
| K/Na | 6,5/136 mmol/L |
| AST | 4638 U/L |
| ALT | 4333 U/L |
| FA/GGT | 224/237 U/L |
| INR | 2,2 |
| BiT | 4,0 (1,6/2,4) mg/dL |
| Troponina I | 1,0 ug/L |
| PCR | 6,8 mg/dL |

B)



C)

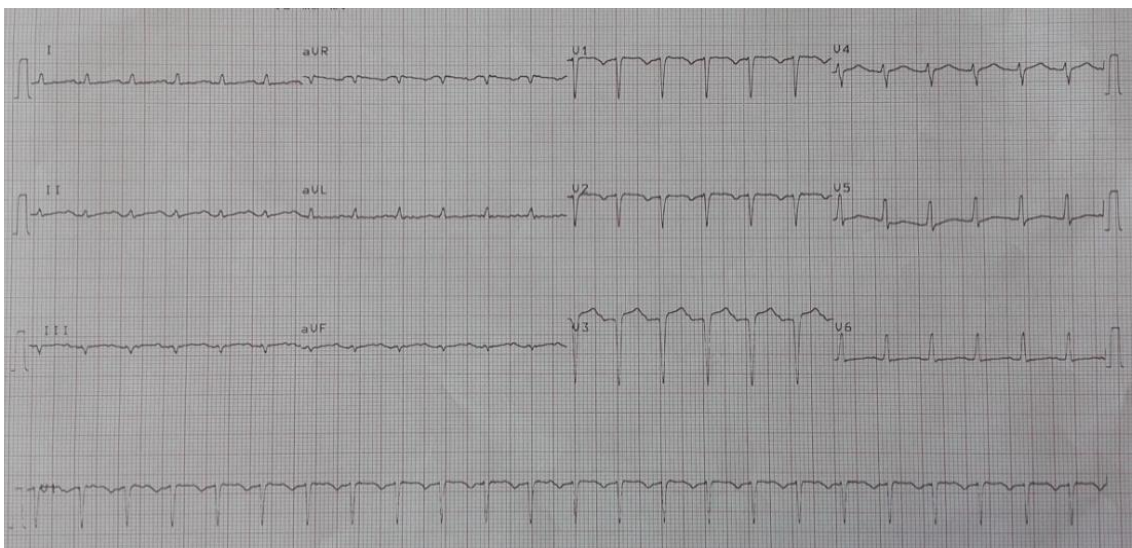


Figura 1 - Exames na admissão no Hospital das Caldas da Rainha

Na admissão no Hospital de Santa Maria (HSM), o doente encontrava-se não reactivo, sob sedo-analgésia, com pupilas mióticas e simétricas, com desvio do olhar para cima em estrabismo convergente, sem reflexos córneos mas com os restantes reflexos do tronco preservados, hipotenso (TA 70/40 mmHg) e taquicárdico (FC 150 bpm), entubado e ventilado (estímulo respiratório preservado) e com restante exame objectivo sobreponível ao prévio. Laboratorialmente, apresentava troponina discretamente elevada (tropono 0,9 ng/mL), NT-proBNP de 12845 pg/mL, lesão renal aguda classe AKIN III (creatinina 2,3 mg/dL), hepatite isquémica (AST 5332 U/L e ALT 7208 U/L) e hiperlactacidémia (lactato sérico 69 mg/dL) (Figura 2A).

O ecocardiograma documentou dilatação e grave compromisso de função sistólica bi-ventricular [fração de ejeção do ventrículo esquerdo: 10%, *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) de 10 mm]. Era ainda visível um trombo organizado no ápex do ventrículo esquerdo (figura 2B). O ECG documentava ritmo de flutter com resposta ventricular 2:1 (150 bpm), tendo sido cardiovertido electricamente a ritmo sinusal (figura 2C).

Assumindo-se o diagnóstico de choque cardiogénico em contexto de disfunção bi-ventricular grave, de etiologia a esclarecer, iniciou suporte inotrópico com dobutamina e vasopressor com noradrenalina ev. Foi também iniciada técnica de substituição renal contínua, mantendo o doente ventilação mecânica invasiva. Pouco tempo após a admissão no HSM, realizou coronariografia (que documentou artérias coronárias normais) e biópsia endomiocárdica, que foi compatível com infiltrado inflamatório pós miocardite. Não foi pesquisada a presença de genoma viral no tecido miocárdico por técnica de *polimerase chain reaction*. Foi assumido então, o diagnóstico de miocardiopatia dilatada pós miocardite aguda viral.

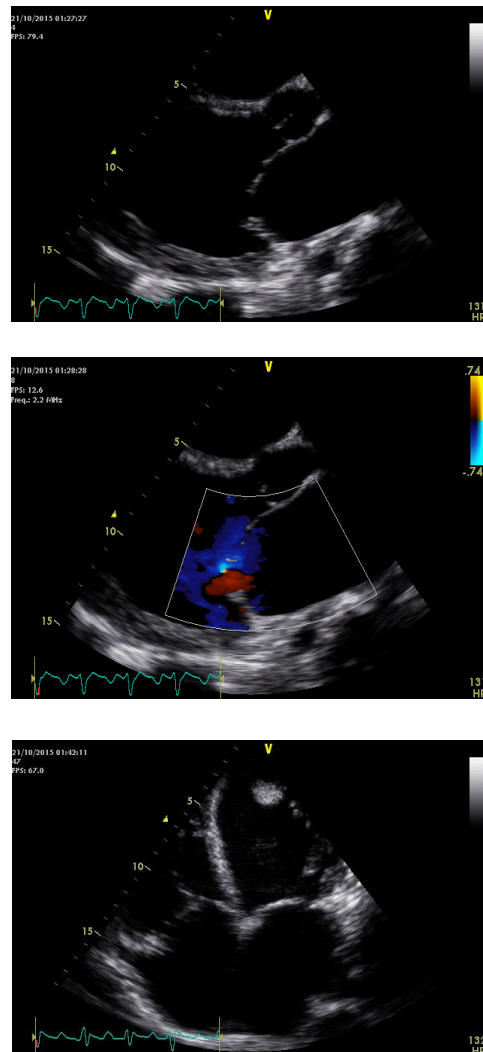
O quadro clínico foi caracterizado por choque cardiogénico refratário a dobutamina (dose máxima de 15 ug/Kg/min) e noradrenalina (dose máxima de 50 ug/min), pelo que se decidiu colocar o doente com suporte circulatório percutâneo, com ECMO-VA e balão intra-aórtico. A função ventricular esquerda manteve-se gravemente deprimida, tendo existido recuperação da função ventricular direita. O doente manteve-se em choque cardiogénico persistente e dependente de suporte circulatório, pelo que foi contactada a equipa de transplante cardíaco do Hospital Santa Marta, tendo sido transferido para esse hospital, sob este mesmo suporte. No Hospital de Santa Marta, não se verificou melhoria da função ventricular esquerda e o doente manteve-se dependente

de suporte circulatório pelo que foi implantado suporte ventricular cirúrgico esquerdo de duração intermédia (Thoratec) e, passados 3 meses, o doente foi transplantado, com sucesso. No último *follow up* efectuado neste Hospital, o doente encontra-se clinicamente estável, sem intercorrências relacionadas com o transplante, tendo retomado a sua vida pessoal e social.

A)

| Análises | resultado |
|-------------|--|
| Hb | 15 g/dL |
| Leuc | 19250 |
| N/E/L/M | 75/0,1/10/8,4 |
| PCR | 4,6 mg/dL |
| creatinina | 2,3 mg/dL |
| Ureia | 102 mg/dL |
| K/Na | 6,5/135 mmol/L |
| AST | 5332 U/L |
| ALT | 7208 U/L |
| FA/GGT | 224/237 U/L |
| INR | 3,12 |
| Bi T | 5,12 (1,6/2,4) mg/dL |
| NT-proBNP | 12845 pg/mL |
| Troponina I | 0,9 ug/L |
| Gasimetria | pH 7,35 pO2 92 pCO2 27 HCO3 17 Lactato 69 |

B)



C)

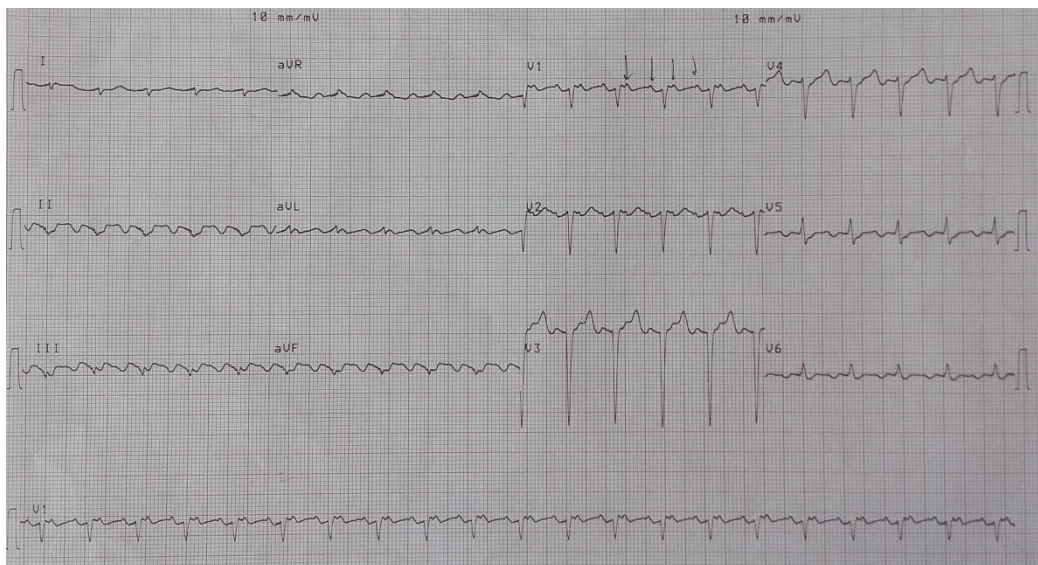


Figura 2 - Exames no primeiro dia de internamento no SMI do HSM

INTRODUÇÃO HISTÓRICA

A IC afeta 23 milhões de pessoas em todo o mundo, incluindo 7,5 milhões na América do Norte. A prevalência da IC na população dos EUA de 20 anos ou mais de idade é de 2,6%. Metade desses doentes têm disfunção sistólica. ^[1] A prevalência global de IC crónica em Portugal foi estimada em 4,36% no estudo EPICA (1998-2000), variando entre 1,36% na faixa etária dos 25-49 anos e 16,14% nos indivíduos com mais de 80 anos ^[2]. Tendo em conta o envelhecimento da população registado nos últimos 20 anos, o número de doentes com IC em Portugal será hoje certamente superior ao determinado no referido estudo. Considerando os dados de prevalência por faixa etária obtidos naquele estudo e os dados do Census 2011, poderão existir actualmente cerca de 380 000 doentes com IC no nosso país ^[3]. O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para muitos doentes com IC em fase terminal que permanecem sintomáticos, apesar da terapêutica médica otimizada ^[4]. A taxa de mortalidade anual, enquanto na lista de espera para transplante, foi de 17% em 2001, tendo diminuído continuamente ao longo da última década, para 12,4% em 2012 ^[5], provavelmente pela melhor terapêutica médica da IC em fase terminal e pelo aumento do uso do cardioversor-desfibrilhador implantável e da terapêutica de ressincronização cardíaca ^[6].

Na Europa, esta síndrome é responsável por 70 % dos internamentos das pessoas com mais do que 70 anos de idade ^[7]. Em Portugal, o diagnóstico de IC é muitas vezes tardio, ocorrendo frequentemente só aquando do primeiro internamento, ao invés de ser efetuado precocemente pelo médico de medicina geral e familiar. Tal deve-se em muito à ausência de reconhecimento dos sinais e sintomas por parte dos doentes e/ou cuidadores, pouco alertados para a doença. A suspeita do diagnóstico estabelecido com base na clínica (por vezes adicionada do ECG e/ou radiografia do tórax) carece de comprovação objetiva da existência de disfunção cardíaca oriunda de outros exames complementares de diagnóstico, como os exames de imagem, sendo o ecocardiograma o mais acessível ^[3].

Os resultados a longo prazo após o transplante melhoraram com os avanços feitos na selecção do candidato, melhoria nas técnicas cirúrgicas, nas modalidades imunossupressoras e no cuidado pós-operatório ^[8]. A Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco (ISHLT) relatou 89.000 transplantes de coração em todo o mundo desde 1983. Há um amplo consenso de que a subnotificação está presente e o número real é maior. O número total de transplantes cardíacos provavelmente excede 5.000 por ano em todo o mundo, com taxas de sobrevida mediana atual de cerca de 50% em 12 anos ^[9].

No entanto, existem muito mais candidatos elegíveis que órgãos de doadores adequados. A estratificação de risco de um grande grupo de doentes com IC em fase terminal é assim essencial para a identificação dos doentes que são mais suscetíveis de beneficiar de transplante ^[10].

Os doentes com IC avançada são classificados em dois sistemas com base na gravidade. A New York Heart Association classifica os doentes pelo seu estado funcional, de I (sem limitação de atividades) a IV (sintomas em repouso), classe NYHA III (sintomas com esforço mínimo) e NYHA classe II de dispneia limitante da atividade do dia-a-dia ^[11]. O outro sistema foi gerado pelo American College joint of Cardiology e da American Heart Association (ACC / AHA) e utiliza quatro estágios, de A (alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca, ou seja, há história familiar de doença cardíaca, hipertensão ou diabetes) a D (doença cardíaca avançada, apesar do tratamento) ^[12]. Doentes em estágio D tendem a necessitar de hospitalizações recorrentes, apesar da terapêutica de ressincronização cardíaca e terapêutica médica máxima, e não podem ser mantidos de forma segura sem intervenções especializadas ^[13].

As opções para esses doentes são limitadas. A opção poderá ser a de cuidados de fim de vida, com ênfase especial e único no conforto do doente ou, em sua oposição, a de medidas extraordinárias como o transplante de coração, o suporte circulatório mecânico permanente, o tratamento a longo prazo com drogas inotrópicas, ou, mais excepcionalmente, as terapêuticas experimentais. O número estimado de pessoas em IC fase ACC D ou classe funcional IV é de 15.600 para 156.000 (10%). O transplante de coração em doentes com resposta inadequada à terapêutica médica demonstrou capacidade de prolongar a sobrevivência e de melhorar a qualidade de vida destes doentes ^[14].

Em Portugal, apesar de serem quatro as unidades hospitalares que asseguram o transplante (Hospitais de Santa Marta e de Santa Cruz, em Lisboa, e São João, no Porto), só o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra foi selecionado como centro de referência nacional.

INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

As diretrizes da ACC / AHA incluem as seguintes indicações para transplante cardíaco ^[15]:

- Choque cardiogénico refratário exigindo balão intra-aórtico ou assistência ventricular esquerda, como exemplificado pelo caso clínico exposto;
- Choque cardiogénico exigindo terapêutica contínua intravenosa com inotrópicos (isto é, dobutamina, milrinona, etc.);
- Prova de esforço cardio-respiratória com VO₂ máximo inferior a 12 a 14 mL / kg por min, em doente que encontre na classe funcional NYHA III ou IV, apesar das terapêuticas médicas e de ressincronização maximizadas;
- Arritmias ventriculares esquerdas refratárias, apesar do desfibrilador implantável, terapêutica antiarrítmica médica ou ablação por cateter, com risco de vida recorrente;
- IC congénita em estágio final sem evidência de hipertensão pulmonar;
- Angina refratária, sem potenciais opções terapêuticas médicas ou cirúrgicas;

Da mesma forma, a Sociedade Europeia de Cardiologia descreve uma série de características que devem ser cumpridas antes da consideração para transplante de coração que são mais específicas e incluem parâmetros funcionais, estruturais e sintomas parâmetros ^[16]:

- Sintomas graves, com dispneia em repouso ou com esforço mínimo (classe funcional NYHA III ou IV), refratários à terapêutica convencional;
- Episódios frequentes de edema (pulmonar ou congestão sistêmica) ou de redução do débito cardíaco em repouso (hipoperfusão periférica);
- Capacidade funcional gravemente prejudicada, demonstrada por um dos seguintes procedimentos: prova de marcha de 6 minutos com menos de 300 m percorridos (ou menos em mulheres ou doentes com 75 anos ou mais velhos), prova de esforço cardio-respiratória com pico de consumo de oxigênio de 12 (doente sob BB) a 14 (doente que não tolera o BB) ml / kg / min;
- Prognóstico adverso, sem opções alternativas de tratamento;
- Doente motivado, informado e estável emocionalmente com capacidade para cumprir o tratamento intensivo necessário pós-transplante;

CONTRAINDICAÇÕES

As seguintes circunstâncias são consideradas contra-indicações absolutas ao transplante cardíaco nas diretrizes ACC / AHA ^[15]:

- I. Insuficiência renal irreversível com Cr > 2 ou depuração da creatinina <30-50 mL / min, sem planos para transplante renal concomitante;
- II. Doença hepática irreversível;
- III. Doença pulmonar irreversível parenquimatosa ou FEV1 <1 L / min;
- IV. Hipertensão arterial pulmonar irreversível (pressão sistólica da artéria pulmonar > 60 mmHg, a resistência vascular pulmonar (RVP) >4-5 UW, com subsequente reavaliação após teste de reactividade pulmonar e intensificação da terapêutica da IC), devido ao risco de falência ventricular direita aguda logo após o transplante, por resposta insuficiente do coração do doador às altas pressões de resistência vascular pulmonar;
- V. História de neoplasia de órgãos sólidos ou hematológica nos últimos 5 anos, devido à probabilidade de recorrência;

Igualmente, a Sociedade Europeia de Cardiologia declara como contraindicado o transplante na presença das seguintes características ^[16]:

- I. Infecção ativa;
- II. Doença arterial periférica ou cerebrovascular grave;
- III. Hipertensão pulmonar farmacologicamente irreversível (definido por pressão arterial pulmonar média \geq 25mmHg medida durante o cateterismo cardíaco direito ^[17], com RVP >4-5UW e gradiente transpulmonar > 15, com subsequente reavaliação após teste de reactividade pulmonar e intensificação da terapêutica da IC);
- IV. Cancro (uma colaboração com oncologistas pode ser útil para estratificar cada doente quanto ao risco de recorrência);
- V. Disfunção renal irreversível (depuração de creatinina <30 mL / min);
- VI. Doença sistémica com envolvimento multiorgânico;
- VII. Outras co-morbidades graves com prognóstico desfavorável;
- VIII. IMC pré-transplante > 35 kg / m² (recomenda-se perda de peso para atingir um IMC <35 kg / m²);

- IX. Comportamento abusivo atual de álcool ou drogas;
- X. Qualquer doente cuja condição social seja considerada insuficiente para alcançar cuidados adequados em ambulatório;

As seguintes são geralmente consideradas contra-indicações relativas de transplante de coração, devido à reversibilidade da doença ou devido à falta de impacto direto sobre o órgão transplantado ^[18].

- I. Doença vascular periférica severa;
- II. Doença cerebrovascular severa;
- III. Osteoporose severa;
- IV. Obesidade (IMC > 35 kg / m²) ou caquexia;
- V. Embolia pulmonar aguda;
- VI. Infecção aguda (excluindo infecções relacionadas com o LVAD (*Left Ventricular Assist Device* ou Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda));
- VII. Idade avançada (> 70 anos);
- VIII. Instabilidade psicológica (por exemplo, Perturbação de Stress Pós-Traumático);
- IX. Abuso de substâncias activo ou recente (álcool, cocaína, opiáceos, produtos do tabaco, etc.);
- X. Diabetes mellitus com lesão de órgão final;

A sensibilização a anticorpo antigénio leucocitário humano (HLA) pode representar um problema particular, e pode também impedir a elegibilidade para transplante ^[19].

PRÉ TRANSPLANTE

Nos últimos anos houve um desenvolvimento significativo na investigação e na abordagem dos doentes com IC que são considerados para transplante. Estas áreas concentram-se na melhoria contínua dos resultados com as tecnologias de suporte circulatório (percutâneo ou cirúrgico), para o manejo dos doentes em lista de espera para transplante, ou como uma alternativa ao transplante em doentes que não são candidatos pela presença de contra-indicações ^[14]. O suporte circulatório pode ser de curta duração (de implantação percutânea), duração intermédia ou de longa duração (ambos de implantação cirúrgica) e a decisão da sua implantação é por um lado individualizada e, por outro, escalada de acordo com a situação clínica do doente, como se verificou no caso clínico apresentado, de acordo com o algoritmo proposto por *Mebazza* (Figura 3)^[20].

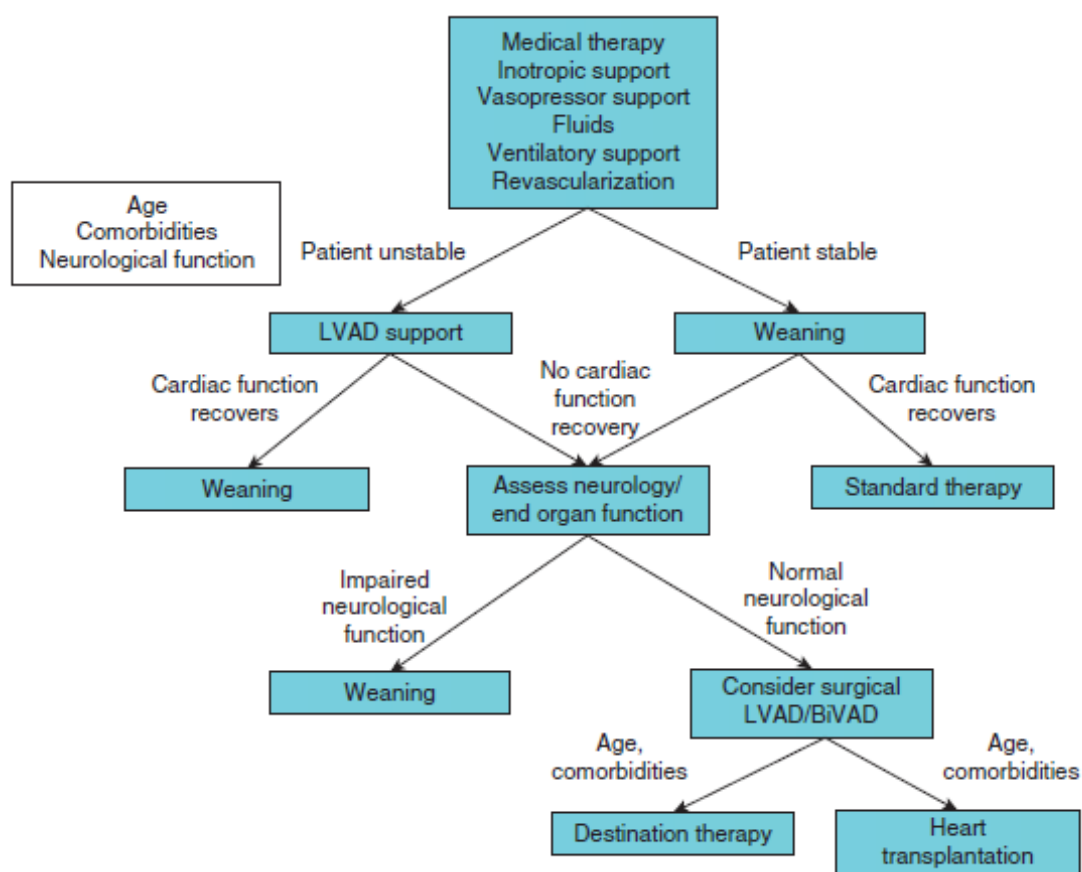


Figura 3 – Algoritmo do uso de suporte circulatório mecânico ^[20]

Suporte circulatório mecânico de curta duração

Existem vários dispositivos de **suporte circulatório mecânico de curta duração (semanas)** disponíveis mas nenhum demonstrou superioridade prognóstica em relação a outro. Pela sua fácil exequibilidade e pelos suportes circulatório e respiratório que permitem ECMO-VA é atualmente o dispositivo mais utilizado como suporte circulatório percutâneo.

Oxigenação por Membrana Extracorporal

A oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) evoluiu notavelmente nos últimos anos, tendo-se tornado uma ferramenta inestimável no cuidado de adultos e crianças com disfunção cardíaca e pulmonar grave refratária ao tratamento convencional [21]. Atualmente, o dispositivo ECMO tornou-se mais confiável, com a melhoria dos equipamentos e o incremento da experiência, o que se reflete na melhoria dos resultados finais. Encontra-se amplamente indicado em casos de choque cardiogénico refratário (ECMO-VA), quer como ponte até à recuperação da função cardíaca, quer como ponte a um suporte circulatório superior ou ao transplante cardíaco [22].

O uso de ECMO floresceu após a publicação do estudo CESAR (*Conventional ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory failure*), o qual mostrou claramente uma redução na taxa de mortalidade (redução de 12%, de 49% para 37%) e de sequelas graves (incluindo limitação da mobilidade, impacto nas atividades de vida diária, dor, ansiedade e depressão) aos 6 meses, em doentes com insuficiência respiratória grave de causa multifactorial, tratados com suporte extracorpóreo ECMO-VV, num centro especializado experiente, em comparação com um hospital sem cuidados hospitalares especializados. Desde então, as aplicações do suporte ECMO aumentaram exponencialmente e continuam a progredir [23].

A maioria dos doentes em choque cardiogénico apresenta insuficiência orgânica multissistémica e um estado neurológico geralmente pouco claro, como foi exemplo o doente apresentado no caso clínico, o que pode impedir o transplante cardíaco imediato ou a implantação de um LVAD de longo prazo, havendo indicação nestes casos para a introdução de suporte de curta duração, sendo o ECMO-VA o dispositivo de 1ª linha.

O ECMO-VA é uma forma de suporte vital cardio-pulmonar, onde o sangue é drenado do sistema vascular, circula fora do corpo através de uma bomba mecânica,

passando na membrana oxigenadora extracorporeal, sendo depois reinfundido na circulação, fornecendo suporte respiratório e hemodinâmico. Durante o ECMO-VA, o sangue faz um bypass ao coração e os pulmões em falência, sendo extraído da aurícula direita ou veia cava (para drenagem) e retornando ao sistema arterial por canulações periféricas através de artérias femorais, axilares ou carótidas (para infusão) ou da aorta ascendente, caso se opte por canulação central [24]. Na membrana extracorpórea, a hemoglobina fica saturada de oxigênio e o CO₂ é removido, permitindo suporte respiratório adicional, o que constitui uma mais valia em relação aos restantes sistemas de suporte circulatório de curta duração [25].

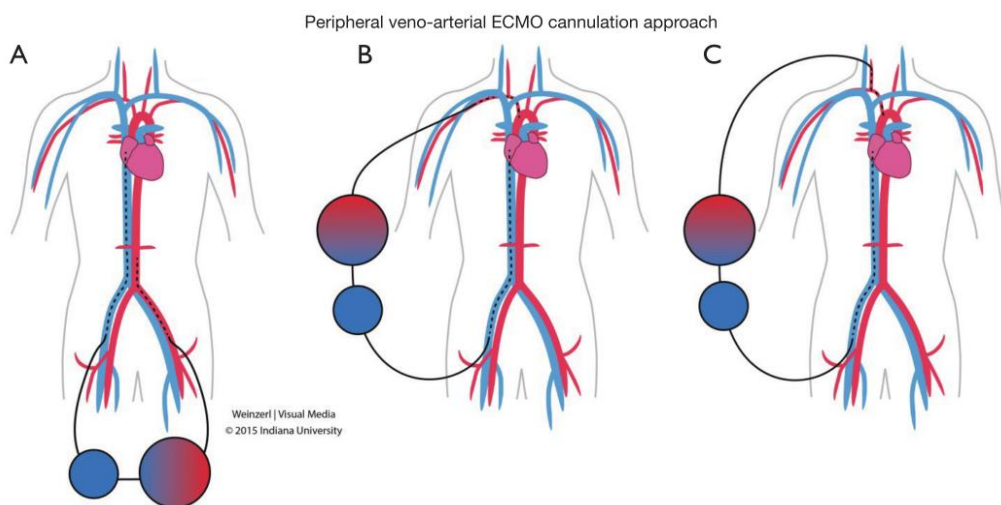


Figura 4 - Esquema do procedimento ECMO-VA [24]

Suporte circulatório mecânico de duração intermédia

Thoratec CentriMag

O sistema de assistência ventricular Thoratec CentriMag é usado como suporte circulatório de duração intermédia, habitualmente com duração até 30 dias, em várias situações, como no perioperatório de cirurgia cardíaca, podendo fornecer suporte biventricular. O dispositivo encontra-se na cabeceira do doente e as cânulas são geralmente inseridas através de uma esternotomia da linha média, com a cânula de entrada no ventrículo esquerdo ou na veia pulmonar superior direita e/ou no ventrículo direito, e a cânula de saída na aorta e/ou na artéria pulmonar ^[26].

Na maioria das publicações, o CentriMag foi usado como uma solução urgente e imediata, uma vez que pode ser facilmente utilizado nos modos Dispositivo de Assistência Ventricular e ECMO, mas com canulação central cirúrgica. Ele fornece suporte hemodinâmico efetivo até à recuperação da função cardíaca e respiratória ou até uma decisão definitiva sobre o transplante de coração (como foi o caso da situação clínica descrita) ou a colocação de uma assistência ventricular de maior duração (e mais dispendiosa). Evidências sugerem que a introdução imediata do suporte CentriMag pode levar à recuperação da função cardíaca e ao desmame do dispositivo numa proporção significativa de doentes. Pelo contrário, no caso de os doentes não apresentarem melhoria da função cardíaca e nos quais a lesão multiorgânica foi resolvida, pode optar-se por uma decisão sobre transplante de coração ou colocação de um LVAD permanente. ^[27]

A bomba CentriMag é projetada para diminuir a hemólise e a formação de trombos empregando tecnologia de levitação magnética, sem rolamentos. Isso permite fricção mínima e gera energia térmica durante o procedimento ^[27].

Suporte circulatório mecânico de longa duração (cirúrgico)

HeartMate

A assistência circulatória mecânica de longa duração é indicado para doentes que estão listados para transplante de forma a mantê-los vivos e funcionalmente tão bem quanto possível enquanto eles estão em lista de espera (ponte para o transplante). Para outros, é a terapêutica final, uma vez que alguns doentes não são candidatos para um transplante pela presença de contra-indicações, mas um dispositivo pode melhorar e prolongar o tempo de sobrevivência ^[28].

Apesar dos avanços paralelos nos dispositivos de assistência ventricular, cerca de 8% dos doentes morrem à espera de um enxerto adequado ^[29]. O papel do suporte circulatório mecânico em doentes elegíveis para transplante aumentou consideravelmente ao longo das últimas duas décadas. Dados da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco observam que 28% dos receptores de transplante entre 2006 e 2012 teve um dispositivo ventricular, um aumento significativo de 12% em relação ao período 1992-2000 ^[30]. A taxa de sobrevivência do doente em lista de espera para transplante foi demonstrada ser superior à sobrevivência do doente com inotrópicos crónicos ^[31], o que se deve ao facto da maior utilização de LVAD como terapêutica que maximiza a probabilidade de sobrevivência para muitos candidatos, o que aumentou o entusiasmo para esta opção como uma ponte para transplante. Finalmente, a política internacional atual de alocação de órgãos para candidatos apoiados com LVAD também pode estar a ter um papel no aumento da utilização ^[32].

Apesar das melhorias nos resultados após LVAD, a questão de saber se esta confere risco aumentado após o transplante tem sido fundamental. Por exemplo, a esternotomia complementar por si só poderia ter um impacto adverso sobre os resultados pós-transplante. Felizmente, tem sido relatada excelente sobrevivência a curto e longo prazo pós-transplante após LVAD na era atual ^[33], e a duração do apoio não parece conferir um risco adicional ^[34]. Os dados da UNOS (*United Network of Organ Sharing*) também demonstraram que a sobrevivência pós-transplante é semelhante após LVAD, apesar de notar aumento do uso de dadores mais velhos nessa população ^[35]. *Donneyong et al.* demonstraram, numa análise retrospectiva, que o uso de HeartMate II antes do transplante não está associado a uma diferença estatisticamente significativa em 30 dias ou a um ano na mortalidade pós-transplante ^[36]. Pelo contrário, é de notar que uma associação foi encontrada entre o uso de HeartMate II antes do transplante e 64% menor

risco de mortalidade entre os doentes que sobreviveram além do primeiro ano após o transplante ^[36]. No entanto, uma outra análise de dados da UNOS descobriu que a mortalidade ajustada de 1 ano pós-transplante foi maior entre os doentes com LVADs em comparação com doentes com inotrópicos, sugerindo que o verdadeiro impacto da necessidade de LVAD antes do transplante sobre o resultado pós transplante pode exigir análises adicionais ^[31].

O estudo MOMENTUM 3 mostrou que o HeartMate3 (dispositivo de 3ª geração, com fluxo contínuo centrífugo, com maior biocompatibilidade) foi superior ao HeartMate 2, no que respeita a trombose associada ao dispositivo, uma complicação frequente, sendo este o LVAD utilizado como 1ª linha nos dias de hoje ^[37].

COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE CARDÍACO

Apesar da existência atual de dispositivos ventriculares de longa duração, o transplante cardíaco continua a ser a terapêutica *gold standard* para a IC avançada, com benefício prognóstico a longo prazo. No entanto, a ele se associam várias complicações precoces e tardias que convém rever.

As principais causas de morbidade e mortalidade precoce são falência primária do enxerto, disfunção ventricular direita e infecções, enquanto a mortalidade tardia é normalmente causada por vasculopatia coronária, malignidade ou doença renal crônica [9]. Os efeitos adversos das drogas imunossupressoras continuam também a ser problemáticos. Estas incluem a infecção, malignidade, osteoporose, toxicidade renal crônica, hipertensão e neuropatia.

Falência Primária do Enxerto

A falência primária do enxerto é a primeira causa de mortalidade precoce após transplante, correspondendo a 36% dos óbitos nos primeiros 30 dias [30]. Um recente consenso da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT) definiu a falência primária do enxerto como afeção do ventrículo esquerdo e / ou direito com alterações ecocardiográficas e hemodinâmicas, necessidade de suporte inotrópico / vasopressor e comumente o uso de dispositivos de assistência circulatória. A sua prevalência varia entre 1,4 e 30,7%, devido à heterogeneidade das populações estudadas e dos critérios diagnósticos utilizados na sua definição [38].

Manifesta-se como instabilidade hemodinâmica, com choque cardiogénico, resultado de um processo multifatorial com contribuições de elementos do doador, do receptor e do procedimento cirúrgico [39]. A fisiopatologia não está bem definida, mas parece residir na lesão de isquémia-reperfusão. As alterações metabólicas após a morte encefálica do doador e o cuidado do órgão antes do transplante são fatores que contribuem para seu desenvolvimento [40]. O tratamento é baseado em suporte hemodinâmico intensivo com uso de drogas vasoativas e inotrópicas e, em casos mais graves, de assistência circulatória mecânica, com resultados do re-transplante limitados neste contexto [41].

Disfunção Ventricular Direita

A disfunção do ventrículo direito (VD) secundária à hipertensão pulmonar é uma das situações de maior preocupação após transplante e representa até 50% das complicações cardíacas e quase 20% das mortes no pós-operatório precoce [42]. Receptores com resistência vascular pulmonar de mais de 4 unidades Wood, pressão sistólica na artéria pulmonar >60 mmHg ou gradiente transpulmonar >15mmHg (diferença entre a pressão arterial pulmonar média e a pressão capilar pulmonar), apresentam alto risco de falência do VD, condição agravada pelo desenvolvimento de hipoxemia e acidose [43].

A preparação pré-operatória desses doentes deve incluir a avaliação da presença e da resposta da hipertensão pulmonar aos vasodilatadores pulmonares e à otimização do tratamento de IC com o uso de agentes inotrópicos e vasodilatadores e, se necessário, dispositivos de assistência circulatória. Durante o período intra-operatório, é fundamental excluir causas mecânicas, como torção ou angulação na anastomose da artéria pulmonar, e prestar atenção à saída da circulação extracorpórea, à possibilidade de reação à protamina com vasoconstrição pulmonar e embolia gasosa [44].

O racional do tratamento é a otimização da pré e pós-carga do VD, tendo como objectivos a normovolémia, a redução da resistência vascular pulmonar com uso de vasodilatador (nitroprussiato, óxido nítrico, prostaciclina e sildenafil) e como consequência o aumento da contratilidade miocárdica [41]. Os agentes inotrópicos que podem ser utilizados incluem levosimendan, dobutamina, milrinona e isoproterenol. A ventilação mecânica deve ser ajustada com a finalidade de evitar a hipóxia e as elevadas pressões ventilatórias. Se não houver resposta adequada, deve-se considerar o uso de dispositivos de assistência circulatória [43].

Complicações Infecciosas

A Infecção é comum em receptores de transplante de órgãos. Os tipos de infecções esperadas em receptores de transplante cardíaco variam, dependendo do tempo de transplante. Isto porque a intensidade de imunossupressão administrado varia directamente com a propensão para a rejeição e a propensão para rejeitar diminui ao longo do tempo. As bactérias e os vírus são responsáveis por mais de 80% das infecções após o transplante. As infecções bacterianas mais comuns logo após o transplante são nosocomiais, causada por cateteres infectados ou pneumonias a gram-negativos ^[14].

Vasculopatia Coronária (VAC)

VAC foi o maior problema quando o transplante de coração começou e continua a ser uma grande preocupação e foco da pesquisa ^[10]. O mecanismo molecular preciso para o desenvolvimento de vasculopatia não é conhecido. Tanto os mecanismos imunes como não imunes têm sido implicados na progressão da doença vascular. Vasculopatia coronária desenvolve-se em 30% a 40% dos receptores de transplante cardíaco no espaço de 5 anos e, ao longo dos anos, a incidência não tem reduzido. No entanto, provavelmente menos de 5% dos doentes morrem ou precisam de cirurgia de bypass ou angioplastia, sendo o problema gerido de igual forma à aterosclerose coronária nativa ^[45].

Malignidade

Após o transplante de coração, doença maligna é identificada em 3% a 18% dos receptores, com um risco estimado de 1% a 2% por ano. Ocupa o segundo lugar, a seguir à VAC, nas principais causas de mortalidade, sendo responsável por 10% a 23% de todas as mortes ^[10]. Malignidade cutânea é o tipo mais comum, visto em até 17% dos doentes, com predomínio do carcinoma de células escamosas. Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma complicação frequentemente fatal, que ocorre em 1,7% a 6% dos receptores de transplante cardíaco. O pico de ocorrência de DLPT é de 3 a 4 meses após o transplante. A forte associação de DLPT com o vírus de Epstein-Barr tem sido observada em várias séries. Tem sido demonstrado que a utilização de OKT3 (anticorpo monoclonal anti-CD3 Muromonab), que pode reduzir a taxa de rejeição, aumenta o risco de linfoma em mais de oito vezes. Esta associação continua a ser controversa e tem sido investigada. OKT3 é raramente usado na prática clínica atual ^[14].

Disfunção Renal

A terapêutica imunossupressora com inibidores da calcineurina melhorou tanto a função do enxerto, como a sobrevivência no transplante de coração. Contudo, a nefrotoxicidade induzida por estes fármacos ainda permanece um desafio clínico grave. A nefrotoxicidade crónica é caracterizada por uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG), arteriopatía aferente e fibrose tubular intersticial. A maior diminuição na taxa de filtração glomerular com ciclosporina ocorre nos primeiros 3 a 6 meses^[9]. Cerca de 10% dos receptores de transplante do coração desenvolvem doença de rim estágio IV (com um valor de GFR <30 ml / min) e precisam de transplante de rim ou de terapêutica de substituição renal devido à utilização de inibidores da calcineurina para a imunossupressão^[46]. A monitorização cuidadosa dos níveis de tacrolimus e dos níveis sanguíneos de ciclosporina é criticamente importante para limitar o declínio progressivo da função renal, porque não há nenhum tratamento conhecido para prevenir ou reverter nefrotoxicidade. No momento da transplantação, o início de tacrolimus ou ciclosporina é protelada para o pós-operatório em doentes com alto risco de nefrotoxicidade, e terapêutica de indução (tais como globulina antitímócitos ou um antagonista do receptor de IL-2, tal como basiliximab) pode ser utilizada para permitir o atraso de introdução ou a minimização dos efeitos de inibidores da calcineurina, nefrotóxicos^[14].

TEMPO DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO

A sobrevida após transplante cardíaco é agora excelente. A taxa de sobrevivência a 1 ano é de cerca de 90%, com uma taxa de mortalidade anual de 4 por cento daí para a frente. A taxa a 5 anos é de cerca de 70%, mas apenas cerca de 20% sobrevivem 20 anos ou mais^[47]. A qualidade de vida após o transplante cardíaco também é geralmente excelente^[48] e os doentes são muitas vezes capazes de retornar ao trabalho, independentemente da sua profissão^[49]. A rejeição aguda, que costumava ser uma das principais causas de morte, agora tem uma incidência baixa devido às terapêuticas imunossupressoras modernas^[50].

SITUAÇÃO PORTUGUESA E COMPARAÇÃO COM A SITUAÇÃO DE OUTROS PAÍSES EUROPEUS

Para uma população de cerca de 10 milhões, as necessidades teóricas de transplantação cardíaca seriam de 100 intervenções anuais. A taxa internacionalmente sugerida, nos últimos 20 anos, é de 10 por milhão de habitantes. ^[51]. Um conjunto de fatores, como o incremento do número de doentes em estado crítico, muitas vezes com suporte mecânico e a redução do número de doentes em ambulatório, leva alguns autores a concorrerem para uma necessidade atual de 5-7 transplantações por milhão de habitantes ^[52].

Em todo o mundo, a International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) documentou 4477 transplantes cardíacos no ano de 2014 ^[30]. Em Portugal, relataram-se 43 transplantes cardíacos no ano de 2014, 50 transplantes cardíacos no ano de 2015, 42 transplantes cardíacos no ano de 2016 ^[53] e 47 transplantes cardíacos no ano de 2017 ^[54]. Tendo em conta, a taxa expectável das necessidades, Portugal deveria conseguir apresentar um número anual de 70 a 100 transplantes cardíacos, encontrando-se assim consideravelmente aquém do ideal. Analisando o quadro europeu (figura 5), é possível verificar que Portugal apresenta uma das mais baixas taxas de transplantação cardíaca por milhão de habitantes, muito abaixo de países vizinhos como Espanha ou França.

Apesar de tudo, temos assistido à melhoria das condições de trabalho e dos resultados atingidos. Em Portugal a principal origem de dadores era há 15 anos, os traumatismos, especialmente os acidentes de viação. Desde aí, o peso relativo das doenças médicas, especialmente AVC, tem vindo a aumentar, sendo a principal fonte no presente, à semelhança do que acontece no resto da Europa ^[55].

Em 2016, pela primeira vez, registaram-se transplantes de dadores em paragem circulatória, conhecidos como dadores de coração parado, num total de dez, facto que contribui para um aumento do número de potenciais dadores. Estes dadores são pessoas falecidas a quem foi declarada a morte com base em critérios circulatórios, verificando-se a cessação irreversível das funções cardiocirculatórias.

Os primeiros transplantes em paragem cardiocirculatória ocorreram no Hospital de São João no Porto. O Hospital de Santa Maria iniciou este mesmo programa em Outubro de 2017. Em 2016, os dadores nacionais que se encontram em morte cerebral na

altura da colheita do órgão continuam a representar a esmagadora maioria – 327 – sendo 10 os doadores em paragem circulatória ^[53]. Em 2017, o primeiro grupo atingiu 330 doadores e verificaram-se 21 doadores em paragem circulatória ^[54].

Nos primeiros 10 anos do programa de transplantação cardíaca em Coimbra assistiu-se 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 não só eleva o grau de urgência para a transplantação, mas também tende a aumentar o risco de insucesso. O número de doentes à espera de transplante tem vindo a aumentar, ao contrário da oferta de doadores. Esta situação torna-se mais complexa quando se constata um aumento no número de doentes em deterioração clínica, fazendo-os cair para graus de prioridade elevados. Este panorama obriga, por um lado, a forçar as fronteiras da doação, tentando maximizar a utilização de órgãos com condições mínimas de serem utilizados, em contexto *life-saving*, e, por outro, a ponderar de forma responsável e pragmática a escolha dos candidatos para transplantação ^[56].

Em Espanha, referência mundial na área da doação e transplantação, a colheita de órgãos em doadores em paragem cardiocirculatória faz-se há décadas e representa cerca de 10% dos órgãos usados para transplante.

Durante o ano de 2015 foram realizados 299 transplantes cardíacos no país vizinho no total do estado, representando uma atividade de 6.4 transplantes cardíacos por milhão de habitantes. A atividade do transplante cardíaco sofreu um ligeiro aumento no ano passado, embora ainda esteja longe do máximo histórico alcançado no ano 2000, com 8,9 procedimentos por milhão de habitantes. Esse aumento de atividade é uma resposta ao aumento no número de doentes em lista de espera e a critérios de utilização mais flexíveis, indo de acordo ao perfil atual do doador de órgãos. Com tudo isto, a Espanha mantém uma situação privilegiada a nível mundial em relação à realização deste tipo de transplantes ^[57].

França apresenta uma situação muito semelhante a Espanha, relatando 471 transplantes cardíacos em 2015, o que corresponde a um valor de 7,1 por milhão de habitante, mantendo uma tendência de aumento desde 2012 ^[58].

Atualmente há seis centros de transplante cardíaco no Reino Unido localizados em Birmingham, Glasgow, Harefield, Manchester, Newcastle e Papworth. Durante os últimos 5 anos, uma média de 105 transplantes cardíacos adultos foram realizados todos os anos, com um valor por milhão de habitantes de 2,9, valor extremamente reduzido. Houve um marcado declínio na atividade nos últimos 20 anos, de um pico de quase 300 transplantes por ano no início da década de 1990. Isto foi atribuído a uma diminuição no número de mortes por lesão do tronco encefálico juntamente com o aumento da idade e comorbidades dentro dos restantes potenciais doadores de órgãos ^[59].

Este rendimento aquém do necessário é amplamente discutido no Reino Unido, com vários autores a defenderem a utilização dos métodos de assistência circulatória como ponte mais prolongada para transplante ou até a sua permanência em definitivo em alguns doentes selecionados, como destino final ^[60].

Em 2002, faziam-se em média 12 a 15 transplantes cardíacos por ano, em Portugal. Em 2015, foi possível atingir o máximo de 50 transplantes. Esta evolução deveu-se a um claro incremento na utilização de dispositivos de assistência cardíaca. A experiência com estes dispositivos era escassa em Portugal em 2002. Eles só estavam disponíveis em algumas unidades cirúrgicas onde raramente eram implantados como uma ponte para o transplante cardíaco, recorrendo-se, ao invés, mais frequentemente os balões intra-aórticos. Por outro lado, o uso da estimulação bi-ventricular e dos desfibriladores implantáveis era ainda muito limitado, principalmente por razões financeiras ^[61].

De acordo com *Antunes M.*, no que respeita à transplantação cardíaca, o principal problema do nosso país reside, não na eventual insuficiência na doação de órgãos, mas na sua não utilização ^[51].

Num esforço para aumentar o número de doadores, tem--se vindo progressivamente a aumentar o limite de idade. Recomenda-se, contudo, que estes corações não sejam submetidos a tempos de isquemia prolongados. A utilização de corações com ligeiras anomalias estruturais, mas passíveis de correção, enquadra-se também no esforço nacional para aumentar o aproveitamento de doadores ^[56].

Finalmente, no que concerne ao tratamento da IC avançada, uma área em forte expansão e na qual se deposita grande esperança diz respeito ao uso de células estaminais. Um ensaio de fase IIa avaliou a utilização de persursores das células mesenquimatosas em 11 pacientes com cardiopatia isquémica não elegíveis para terapêutica de

revascularização, obtendo melhoria na contratilidade dos miócitos e na perfusão dos territórios não vascularizados, originando uma redução significativa na cicatriz ventricular esquerda ao fim de 12 meses. Estes resultados necessitam de ser confirmados e replicados em ensaios de fase III [62].

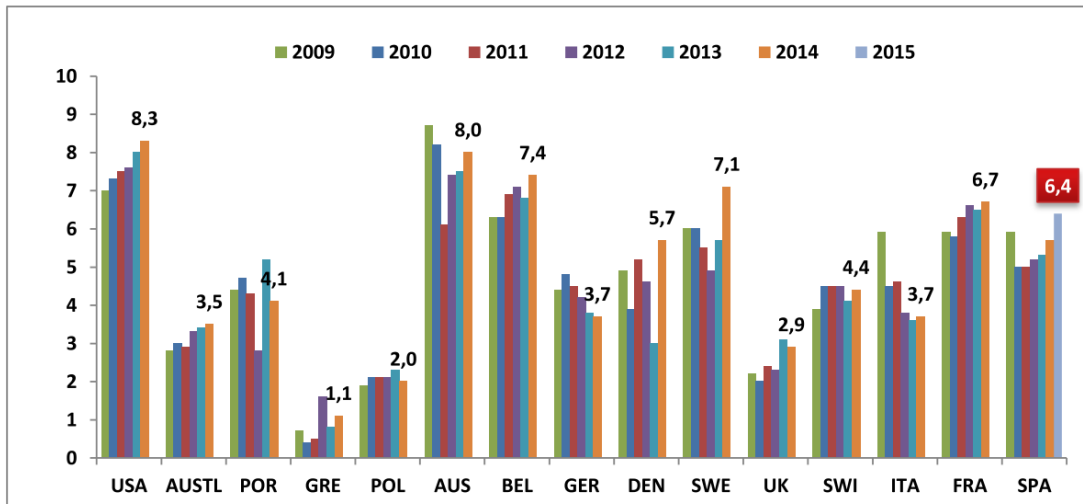


Figura 5 – Atividade de transplante cardíaco por milhão de habitantes em diferentes países. 2009-2015 [57]

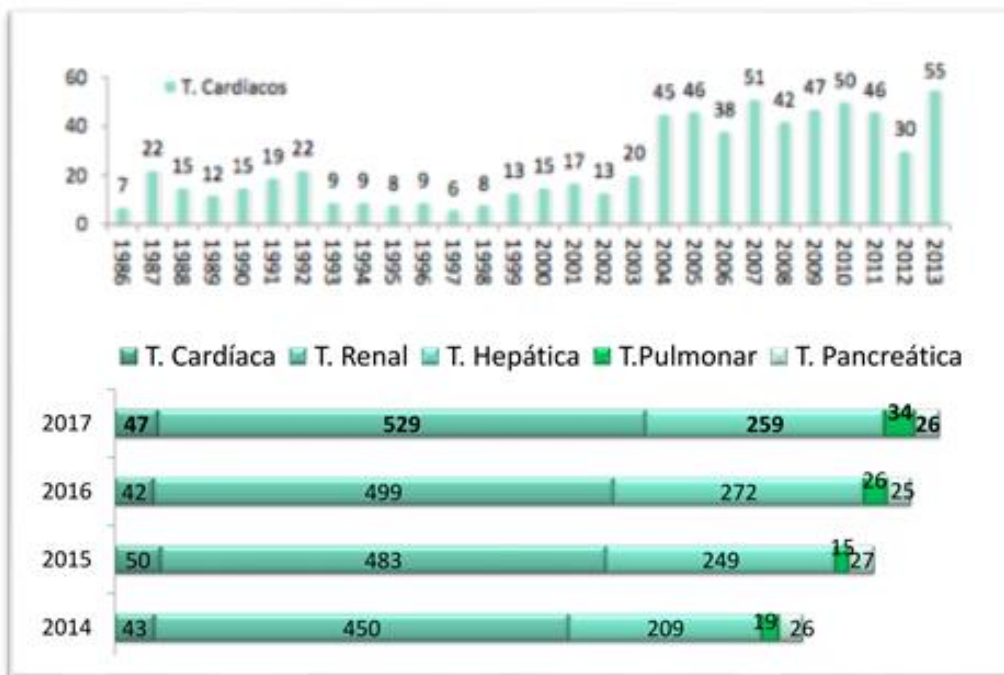


Figura 6 – Evolução nacional no número de transplantes cardíacos e no número global de transplantes. 1986-2017 [54]

CONCLUSÃO

O transplante cardíaco continua a ser a opção de primeira linha na IC terminal, em doentes que cumpram critérios de seleção específicos e exigentes. A evolução das tecnologias de suporte circulatório (percutâneo ou cirúrgico) no manejo dos doentes em lista de espera para transplante é responsável pelo número crescente de transplantes cardíacos, pela alteração das circunstâncias em que este ocorre e pela melhor qualidade de vida dos doentes no período pré-transplante. O prognóstico tem-se tornado cada vez mais auspicioso.

Nos últimos anos, Portugal tem vindo a recuperar o atraso técnico e instrumental que manifestava há 15 anos. Esse investimento permitiu que os dados portugueses se aproximassem da realidade internacional e do desejável. O início recente da transplantação com dador em paragem circulatória, ao que tudo indica, irá contribuir para um aumento do número de potenciais dadores, colmatando uma das limitações do acesso ao transplante cardíaco e servindo para sustentar a melhoria contínua desta terapêutica, tão necessária no nosso país.

BIBLIOGRAFIA

1. Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-jones, D.M., Adams, R.J., Berry, J.D., Brown, T.M., et al. (2011) Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report From the American Heart Association Véronique. *Circulation*, **123**, e18–e209.
2. Ceia, F., Fonseca, C., Mota, T., Morais, H., Matias, F., De Sousa, A., et al. (2002) Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *European Journal of Heart Failure*, **4**, 531–539.
3. Fonseca, Cândida; Brito, D. et al. (2017) Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal - documento de consenso. *Rev Port Cardiol*, **36**, 1–8.
4. Metra, M., Ponikowski, P., Dickstein, K., McMurray, J.J.V., Gavazzi, A., Bergh, C.H., et al. (2007) Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **9**, 684–694.
5. Valapour, M., Skeans, M.A., Heubner, B.M., Smith, J.M., Schnitzler, M.A., Hertz, M.I., et al. (2014) OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Kidney. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373171> %5Cn<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373166> %5Cn<http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12579> %5Cn<http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12584>.
6. Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., et al. (2009) 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developpe. *Circulation*, **119**, e391–e479. <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065>.
7. Silva Cardoso, J. et al. (2002) Transplantação Cardíaca em Portugal: Realidade e Perspectivas. *Rev Port Cardiol*, **21**, 1077–1097.
8. Lietz, K. and Miller, L.W. (2007) 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. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 1282–1290.

9. Stehlik, J., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Christie, J.D., Dobbels, F., et al. (2011) The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report-2011. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **30**, 1078–1094.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.003>.
10. Starling, R.C. (2013) Advanced heart failure: Transplantation, LVADs, and beyond. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **80**, 33–40.
11. Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Drazner, M.H., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, **128**, e240–e327.
12. Jessup, M. and Brozena, S. (2003) Heart Failure. *N Engl J Med*, **348**, 2007–2018.
<http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-60761-147-9>.
13. Russo, M., Rana, A., Chen, J., Hong, K., Gelijns, A., Moskowitz, A., et al. (2009) Pretransplantation Patient Characteristics and Survival Following Combined Heart and Kidney Transplantation. *Arch Surg*, **144**, 241–246.
14. Alraies, M.C. and Eckman, P. (2014) Adult heart transplant: Indications and outcomes. *Journal of Thoracic Disease*, **6**, 1120–1128.
15. Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Colvin, M.M., et al. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 776–803.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717370870>.
16. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, **37**, 2129–2200.
17. Hoepfer, M.M., Bogaard, H.J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., et al. (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, D42–D50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>.

18. Mancini, D. and Lietz, K. (2010) Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*, **122**, 173–183.
19. Eckman, P.M., Hanna, M., Taylor, D.O., Starling, R.C. and Gonzalez-Stawinski, G. V. (2010) Management of the sensitized adult heart transplant candidate. *Clinical Transplantation*, **24**, 726–734.
20. Mebazaa, A., Yilmaz, M.B., Levy, P., Ponikowski, P., Peacock, W.F., Laribi, S., et al. (2015) Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergenc. *The European Journal of Heart Failure*, **17**, 544–558. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25999021>.
21. MacLaren, G., Combes, A. and Bartlett, R.H. (2012) Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: Life support in the new era. *Intensive Care Medicine*, **38**, 210–220.
22. B. Clark, J., B. Pauliks, L., L. Myers, J. and Undar, A. (2011) Mechanical Circulatory Support for End-Stage Heart Failure in Repaired and Palliated Congenital Heart Disease. *Current Cardiology Reviews*, **7**, 102–109. <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=7&issue=2&spage=102>.
23. Peek, G.J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., Allen, E., Thalanany, M.M., et al. (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, **374**, 1351–1363. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).
24. Makdisi, G. and Wang, I. (2015) Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, 166–176.
25. Schmidt, M., Tachon, G., Devilliers, C., Muller, G., Hekimian, G., Bréchet, N., et al. (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Medicine*, **39**, 838–846.
26. Gregoric, Igor; Cohn, W. et al. (2008) CentriMag Left Ventricular Assist System:

- Cannulation through a Right Minithoracotomy. *Texas Heart Institute Journal*, **35**, 184–185.
27. Borisenko, O., Wylie, G., Payne, J., Bjessmo, S., Smith, J., Yonan, N., et al. (2014) Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *Asaio J*, **60**, 487–497.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010916>.
28. Miller, L.W., Pagani, F.D., Russell, S.D., John, R., Boyle, A.J., Aaronson, K.D., et al. (2007) Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*, **357**, 885–896.
29. Rosenbaum, A.N., John, R., Liao, K.K., Adatya, S., Colvin-Adams, M.M., Pritzker, M., et al. (2014) Survival in elderly patients supported with continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplantation or destination therapy. *Journal of Cardiac Failure*, **20**, 161–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.12.015>.
30. Lund, L.H., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Dipchand, A.I., Benden, C., Christie, J.D., et al. (2013) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **32**, 951–964.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105324981301382X>.
31. Wozniak, C.J., Stehlik, J., Baird, B.C., McKellar, S.H., Song, H.K., Drakos, S.G., et al. (2014) Ventricular assist devices or inotropic agents in status 1A patients? Survival analysis of the united network of organ sharing database. *Annals of Thoracic Surgery*, **97**, 1364–1371.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.077>.
32. Moazami, N., Sun, B. and Feldman, D. (2011) Stable patients on left ventricular assist device support have a disproportionate advantage: Time to re-evaluate the current UNOS policy. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **30**, 971–974.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.05.004>.
33. Kamdar, F., John, R., Eckman, P., Colvin-Adams, M., Shumway, S.J. and Liao, K. (2013) Postcardiac transplant survival in the current era in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of Thoracic and*

Cardiovascular Surgery, **145**, 575–581.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.095>.

34. John, R., Pagani, F.D., Naka, Y., Boyle, A., Conte, J. V., Russell, S.D., et al. (2010) Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: Impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **140**, 174–181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.037>.
35. Taghavi, S., Jayarajan, S.N., Komaroff, E. and Mangi, A.A. (2014) Continuous flow left ventricular assist device technology has influenced wait times and affected donor allocation in cardiac transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 1966–1971.e1. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522314001573>.
36. Donneyong, M., Cheng, A., Trivedi, J.R., Schumer, E., McCants, K.C., Birks, E.J., et al. (2014) The Association of Pretransplant HeartMate II Left Ventricular Assist Device Placement and Heart Transplantation Mortality. *ASAIO Journal*, **60**, 294–299. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002480-201405000-00007>.
37. Mehra, M.R., Naka, Y., Uriel, N., Goldstein, D.J., Cleveland, J.C., Colombo, P.C., et al. (2017) A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*, **376**, 440–450. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610426>.
38. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., et al. (2014) Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **33**, 327–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>.
39. Segovia, J., Coso, M.D.G., Barcel, J.M., Bueno, M.G., Pava, P.G., Burgos, R., et al. (2011) RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **30**, 644–651. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.721>.
40. Iyer, A., Kumarasinghe, G., Hicks, M., Watson, A., Gao, L., Doyle, A., et al. (2011)

- Primary Graft Failure after Heart Transplantation. *Journal of Transplantation*, **2011**, 1–9. <http://www.hindawi.com/journals/jtrans/2011/175768/>.
41. Marasco, S.F., Esmore, D.S., Negri, J., Rowland, M., Newcomb, A., Rosenfeldt, F.L., et al. (2005) Early Institution of Mechanical Support Improves Outcomes in Primary Cardiac Allograft Failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **24**, 2037–2042.
 42. Stobierska-Dzierzek, B., Awad, H. and Michler, R.E. (2001) The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology*, **38**, 923–931.
 43. Andrade, J.P. De, Bestetti, B., Fernandes, J.R., Cruz, D., Ferreira, L.P., Moreira, H., et al. (2010) II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **94**, e16–e76.
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
 44. Mangini, S., Alves, B.R., Silvestre, O.M., Pires, P.V., José, L., Pires, T., et al. (2015) Heart transplantation: review. *Einstein*, **13**, 310–318.
 45. Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., et al. (2010) Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*, **121**, e46–e215.
 46. Ojo, A., Held, P.J., Port, F.K., Wolfe, R.A., Leichtman, A.B., Young, E.W., et al. (2003) Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, **349**, 1933–1945.
 47. Russo, M.J., Davies, R.R., Sorabella, R.A., Martens, T.P., George, I., Cheema, F.H., et al. (2006) Adult-age donors offer acceptable long-term survival to pediatric heart transplant recipients: An analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **132**, 1208–1212.
 48. Starling, R.C. (2010) Improved Quantity and Quality of Life. A Winning Combination to Treat Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 1835–1836. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.010>.
 49. Blanche, C., Blanche, D. a, Kearney, B., Sandhu, M., Czer, L.S., Kamlot, A., et al.

- (2001) Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **121**, 532–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241089>.
50. Eckman, P.M. (2010) Immunosuppression in the sensitized heart transplant recipient. *Current opinion in organ transplantation*, **15**, 650–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689437>.
51. Antunes, M. (2003) Doação de Órgãos e Transplantação Cardíaca : A Nossa Realidade. *Rev Port Cardiol*, **22**, 935–938.
52. Pinho, P. (2014) Heart transplantation : Current outlook. *Rev Port Cardiol*, **33**, 683–684.
53. IPST (2017) Doação e Transplantação de Órgãos – Dados da atividade de 2016. 2017.
54. IPST (2018) Doação e Transplantação de Órgãos - Dados da atividade de 2017. 2018.
55. IPST (2015) Doação e Transplantação de Órgãos – Dados da atividade de 2015. 2015.
56. Prieto, D., Correia, P., Batista, M., Sola, E., Franco, F., Costa, S., et al. (2014) Uma década de transplantação cardíaca em Coimbra. O valor da experiência. *Rev Port Cardiol*, **33**, 671–681. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.03.010>.
57. Organización Nacional de Trasplantes (2015) Memoria ONT 2015. 2015.
58. Biomédecine, A.D. La (2017) Activité de greffe d ’organes en France en 2016 : les objectifs du Plan Greffe 2012 - 2016 ont été dépassés. 2017.
59. Banner, N.R., Bonser, R.S., Clark, A.L., Clark, S., Cowburn, P.J., Gardner, R.S., et al. (2011) UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*, **97**, 1520–1527. <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/heartjnl-2011-300048>.
60. Macgowan, G.A., Parry, G., Schueler, S. and Hasan, A. (2011) The decline in heart transplantation in the UK. *BMJ (Clinical research ed.)*, **342**, d2483. <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2483>.

61. Brito, D. and Madeira, H. (2002) How patients with heart failure are managed in Portugal. *The European Journal of Heart Failure*, **4**, 563–566.
62. Anastasiadis, K., Antonitsis, P., Westaby, S., Reginald, A., Sultan, S., Dumas, A., et al. (2016) Implantation of a Novel Allogeneic Mesenchymal Precursor Cell Type in Patients with Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: an Open Label Phase IIa Trial. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **9**, 202–213.