

CAPÍTULO 31

PERSPECTIVAS EM TRANSPLANTE CARDÍACO: UMA ABORDAGEM DOS RECURSOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS

Flávia Thaís Dávila;
Giselle Alves de Andrade;
Luciana Gonçalves de Oliveira;
Savio Leonardo Araujo de Oliveira;
Valdir de Jesus Vale Melo.

RESUMO

O transplante cardíaco é uma intervenção crucial para pacientes com insuficiência cardíaca terminal. Diversas abordagens têm sido desenvolvidas para melhorar os resultados desse procedimento. Uma delas está relacionada à seleção adequada de candidatos, utilizando critérios clínicos, de gravidade da doença e de compatibilidade imunológica para maximizar o sucesso do transplante e a sobrevida pós-operatória. Além disso, avanços significativos têm sido feitos na identificação e no tratamento de complicações associadas ao transplante cardíaco, como rejeição aguda e crônica, infecções e disfunção do enxerto. Estratégias imunossupressoras mais eficazes têm sido desenvolvidas, visando a prevenir a rejeição do órgão transplantado sem comprometer a função do sistema imunológico do receptor. A medicina de precisão também tem emergido como uma ferramenta promissora no transplante cardíaco, permitindo uma abordagem mais personalizada para cada paciente, com base em seu perfil genético, imunológico e clínico específico. Isso pode levar a uma melhor alocação de órgãos e a uma redução de complicações pós-transplante. As abordagens relacionadas ao transplante cardíaco, portanto, abrangem desde a seleção criteriosa de candidatos até o desenvolvimento de terapias inovadoras e a aplicação da medicina de precisão. Esses avanços continuam a moldar o campo do transplante cardíaco, oferecendo esperança para pacientes com doença cardíaca avançada.

Palavras-chave: Transplante de coração. Insuficiência cardíaca. Imunossupressão. Rejeição de enxerto. Complicações pós-operatórias

1. PANORAMA GERAL

A insuficiência cardíaca (IC) é um grande fardo para a saúde pública, com uma prevalência global estimada em mais de 26 milhões de pessoas, sendo responsável por perdas econômicas significativas^{1,2}. Estima-se que a

IC grave avançada ou IC estágio D ACC/AHA esteja presente em 1 a 2 milhões de pessoas em todo o mundo, com esses pacientes apresentando alto risco de morte – de cerca de 75%, em até 1 ano – na ausência de terapias avançadas, incluindo dispositivo de assistência ventricular ou transplante cardíaco³⁻⁵.

Pacientes com IC avançada precisam de avaliação sistemática e intervenção oportuna. O transplante cardíaco continua sendo o padrão-ouro no tratamento desses indivíduos, mas exige uma seleção cuidadosa para garantir bons resultados. Com o desenvolvimento de centros dedicados à IC avançada em todo o mundo, o número de pacientes considerados candidatos a transplante ultrapassa agora o número de doadores de coração falecidos disponíveis mundialmente, aproximadamente 5.000 por ano⁶.

Para pacientes que não são candidatos a transplante e para aqueles que estão em lista de espera para transplante, os dispositivos de assistência ventricular duráveis provaram ser alternativas viáveis. Portanto, os centros avançados de IC utilizam critérios detalhados para identificar os candidatos ideais para transplante, aos quais os corações dos doadores disponíveis podem ser alocados⁶.

2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Após várias pesquisas com animais ao longo do início do século 20, o primeiro transplante ortotópico de coração humano bem-sucedido foi realizado pelo Dr. Christiaan Barnard na Cidade do Cabo, África do Sul, em 3 de dezembro de 1967^{7,8}. O receptor era um homem de meia-idade, com cardiomiopatia isquêmica avançada e o doador era uma jovem vítima de acidente de trânsito. Esse paciente inicial sobreviveu 18 dias e acabou morrendo de pneumonia. O primeiro transplante de coração nos Estados Unidos foi realizado na Universidade de Stanford, cerca de um mês depois, sendo, nos 12 meses seguintes, mais de 100 transplantes cardíacos realizados em todo o mundo⁹.

Porém, os resultados iniciais foram prejudicados pela rejeição e falência do enxerto cardíaco. Posteriormente, sob a liderança do pioneiro Dr. Shumway, da Universidade de Stanford, a equipe de transplante cardíaco determinou critérios clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos para diagnosticar rejeição cardíaca aguda. Com a instituição de imunossuppressores apropriados para casos de rejeição, a sobrevida foi melhorada no início da década de 1970, registrando 49% de sobrevida aos 6 meses e 30% aos 2 anos⁹.

Em 1973, o Grupo Stanford instituiu o uso de biópsia endomiocárdica rotineira e frequente na fase pós-transplante para confirmação histológica da rejeição e uso adequado de imunossupressão. Juntamente com a detecção precoce da rejeição, um dos avanços mais importantes no tratamento do transplante cardíaco foi o desenvolvimento in vitro da ciclosporina A. A ação imunossupressora eficaz da ciclosporina foi confirmada in vivo em

aloenxertos cardíacos suínos, e posteriormente incorporada à prática no Stanford Hospital¹⁰.

Em 1985, taxas de sobrevivência de 83% em 1 ano estavam sendo alcançadas como resultado de cuidados pós-transplante padronizados e de melhor imunossupressão para prevenir a rejeição. Estes refinamentos nos cuidados pós-procedimento permitiram que os programas de transplante cardíaco se desenvolvessem mundialmente, até meados da década de 1990. Após os transplantes globais anuais se estabilizaram, devido à oferta limitada de corações de doadores⁹.

3. NÚMEROS DO TRANSPLANTE CARDÍACO

Em 2016, foram realizados 3.209 transplantes cardíacos, sendo 2.764 realizados em receptores adultos. Entre 2005 e 2016, o número de pacientes em lista de espera aumentou 57%, mas as taxas globais de transplante cardíaco diminuíram 27,8%. As taxas de transplantes não aumentaram ao mesmo ritmo que as listagens, em grande parte devido a um desfasamento entre a procura e a oferta. A taxa de doadores não aumentou e varia de acordo com a geografia¹¹.

A tendência de realizar transplante cardíaco em pacientes com mais de 65 anos de idade, pacientes com status da United Network for Organ Sharing (UNOS) mais elevado e pacientes com grupo sanguíneo AB é crescente. A mortalidade pré-transplante na lista de espera diminuiu de 14,6 mortes por 100 anos de lista de espera em 2015 para 9,7 mortes por 100 anos de lista de espera em 2016¹¹. Em uma análise de receptores de transplante cardíaco, o tempo médio de sobrevivência foi de aproximadamente 10,7 anos, com 84,5% sobrevida em 1 ano e taxas de sobrevida de 72,5% em 5 anos¹².

4. PRINCIPAIS INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

A principal indicação para transplante cardíaco é a IC crônica avançada e persistente, apesar do manejo médico ideal¹³. Exemplos de contra-indicações absolutas são doença hepática irreversível ou doença do parênquima pulmonar, doença cerebrovascular sintomática grave e história de malignidade hematológica ou de órgãos sólidos. Os pacientes devem sempre ser encaminhados para um centro avançado de IC para avaliação e avaliação de risco. Além do teste de exercício cardiopulmonar, o Heart Failure Survival Score e o Seattle Heart Failure Model são ferramentas diagnósticas comuns usadas para avaliar a gravidade da IC e determinar a candidatura ao transplante cardíaco¹³⁻¹⁵.

5. REDE PARA LISTA DE ESPERA DE COMPARTILHAMENTO DE ÓRGÃOS

A UNOS – uma rede unida para compartilhamento de órgãos – atribui a todos os candidatos a transplante um status com base na gravidade da doença, distância geográfica entre o doador e o receptor, tempo na lista de

espera e compatibilidade de grupo sanguíneo. Antes de 18 de outubro de 2018, o status mais elevado (1^a) era atribuído a pacientes gravemente doentes e com sobrevida esperada de menos 1 mês. Esses pacientes geralmente estavam no hospital, em ventilação mecânica, sob altas doses de medicamentos inotrópicos ou necessitavam de bomba de balão intra-aórtico ou dispositivos de suporte de circulação mecânica (MCS) percutâneos para manter o débito cardíaco. O status 1B foi atribuído a pacientes que estavam estáveis em terapia inotrópica com dose mais baixa ou em MCS durável, enquanto status 2 incluiu pacientes ambulatoriais estáveis, sem terapia inotrópica. A partir de 18 de outubro de 2018, este sistema foi substituído por um novo sistema de alocação de corações, projetado para melhorar a utilização de corações de doadores, alterando a distribuição geográfica para permitir um compartilhamento mais amplo dos pacientes com status mais elevado e reduzir a mortalidade na lista de espera¹⁶.

6. ANTICORPOS REATIVOS

Enquanto um paciente aguarda um doador de coração, os anticorpos reativos do painel calculado (cPRA) podem ser medidos para estratificar o risco de rejeição pós-transplante. O cPRA estima a probabilidade de um receptor ter um doador inaceitável com base na presença de antígenos incompatíveis no conjunto de doadores. Quanto maior o cPRA, maior a probabilidade de incompatibilidade e risco de rejeição pós-transplante. Pacientes com cPRA elevado, portanto, apresentam tempos de espera mais longos e resultados piores. As populações em risco de cPRA elevado são aquelas com histórico de transfusões de sangue, gravidez, implante de materiais de homoenxerto, transplante prévio e uso de dispositivo de assistência ventricular. Os limites de cPRA aceitáveis para transplante são específicos da instituição. Pacientes com cPRA acima de um determinado limite podem ser dessensibilizados para reduzir a quantidade de anticorpos¹⁷.

7. TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO VERSUS HETEROTÓPICO

Ao longo dos anos, duas técnicas de transplante cardíaco foram desenvolvidas em modelos animais e depois em humanos. O primeiro transplante humano foi um transplante ortotópico, em que o coração do doador é colocado na posição anatômica correta, retirando-se o coração receptor. Posteriormente, foi tentado o transplante cardíaco heterotópico em humanos – desenvolvido no início do século XX em modelos animais –, no qual o coração receptor é deixado in situ e o coração do doador é “embolotado” no órgão receptor e colocado à direita do coração receptor. A justificativa é que o coração do doador funciona como um “coração auxiliar” para o receptor¹⁸.

O transplante cardíaco heterotópico foi realizado pela primeira vez em humanos pelo Dr. Barnard em 1974, para funcionar como um “dispositivo de assistência biventricular” – servindo principalmente como apoio para o coração doente nativo¹⁹. O transplante cardíaco heterotópico também foi

utilizado para hipertensão pulmonar grave, mais uma vez para funcionar como “dispositivo de assistência ao ventrículo direito (VD)”. Houve também uma escola de pensamento para utilizar o coração do doador de forma heterotópica, em que, apesar da ocorrência de rejeição aguda e disfunção do enxerto, a função cardíaca nativa residual manteria o paciente vivo. Porém, desde os avanços nos regimes imunossupressores e a diminuição da rejeição aguda de enxertos cardíacos, o uso de transplante cardíaco heterotópico reduziu significativamente¹⁹.

Indicações adicionais para transplantes cardíacos heterotópicos incluem corações de doadores pequenos – onde o coração do doador sozinho pode não atender às necessidades circulatórias do receptor – ou corações de doadores comprometidos. Hoje, os transplantes cardíacos heterotópicos são usados apenas por alguns programas como dispositivo biológico de assistência ao ventrículo esquerdo (VE). Ao longo dos anos, os resultados dos transplantes cardíacos heterotópicos não têm sido tão bons quanto os dos transplantes cardíacos ortotópicos, principalmente por se tratar de uma técnica usada com transplante de órgãos de doadores marginais, ou seja, coração de doador subótimo¹⁸.

8. TÉCNICAS CIRÚRGICAS DE TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO

Nas últimas 5 décadas, uma grande mudança na técnica cirúrgica do transplante cardíaco ortotópico é a transição do transplante padrão (batrial) para o padrão atual de anastomose bicaval²¹. O método batrial envolve a excisão do coração nativo, deixando para trás um manguito de átrio direito e esquerdo, assim como a aorta e a artéria pulmonar²². O coração do doador – que é retirado do doador logo antes da cirurgia de transplante e mantido em uma caixa de gelo para evitar isquemia – é preparado e anastomosado ao manguito atrial esquerdo nativo. Posteriormente, o átrio direito do doador é anastomosado ao átrio direito nativo, de modo que a veia cava superior (VCS) nativa e a veia cava inferior (VCI) drenem o sangue para o coração do doador²³.

A vantagem da técnica batrial é que ela é simples. Além de conexões com a aorta nativa e artéria pulmonar, requer apenas anastomose com os 2 átrios. No entanto, essas mesmas linhas de sutura ao longo do átrio direito – correndo verticalmente da VCS à VCI – e aquelas no átrio esquerdo posterior são locais de arritmias atriais incisionais. Além disso, há maior taxa de lesão do nó sinoatrial pela anastomose atrial direita e implante de marcapasso definitivo, correspondente a até 10%²³.

Essas limitações levaram ao desenvolvimento da técnica bicaval mais recente, desenvolvida no início da década de 1990²⁴. Nessa técnica, a VCS nativa e a VCI são divididas e suturadas às junções cavoatrial do doador²². Portanto, não há linha de sutura no átrio direito do doador propriamente dito e as taxas de implantação de marcapasso permanente são menores – em torno de 5%. A técnica bicaval também parece ter melhorado

ligeiramente a sobrevida em 30 dias. As tendências nos transplantes cardíacos sugerem que, na era moderna, mais de dois terços dos transplantes cardíacos ortotópicos utilizam o método bicaval no século XXI²³.

9. TEMPO ISQUÊMICO E PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS

Quando um coração doador é obtido, ele é preso com cardioplegia fria e depois transportado em uma caixa de gelo para a sala de cirurgia, onde o coração receptor foi ressecado. Após a conclusão do transplante cardíaco, a máquina coração-pulmão é descontinuada e a reperfusão é iniciada. O tempo que leva desde a parada cardíaca do doador até a reperfusão no corpo do receptor é conhecido de “tempo de isquemia”. A duração do tempo isquêmico prediz a sobrevivência do receptor e, tradicionalmente, o objetivo é manter o tempo isquêmico inferior a 4 horas, principalmente para corações de doadores mais velhos²⁵.

Estudos confirmaram que em corações de doadores mais jovens, tempos de isquemia prolongados podem ser tolerados e não afetam a sobrevivência a longo prazo²⁵. Portanto, ao avaliar um doador, tanto sua idade quanto o tempo de isquemia previsto devem ser considerados. Durante o transporte, a hipotermia –usando uma caixa de gelo – é o principal modo de preservação do órgão. Várias soluções cardioplégicas também foram estudadas para atingir rapidamente a não contratilidade e minimizar a isquemia tecidual e para proteger o órgão durante o transporte. As soluções cardioplégicas comumente usadas incluem University of Wisconsin ou Custodial HTK – solução de histidina-triptofano-cetoglutarato²⁶.

Um novo sistema de transporte de órgãos é o transporte de corações de doadores em um estado quente e pulsante, em oposição à prática atual de estado hipotérmico e parado. Utilizando o sistema de perfusão ex vivo Organ Care System Heart System, os corações podem ser transportados por períodos mais longos com menos preocupação com o tempo de isquemia²⁷. Em um estudo randomizado, a sobrevida pós-transplante em 30 dias com perfusão ex vivo não foi inferior às técnicas padrão. Esta tecnologia é muito promissora na unificação de conjuntos de doadores em áreas geográficas e na maximização da utilização do coração dos doadores²⁸.

Outra área de investigação é a utilização de corações de doadores de pacientes com morte circulatória – em oposição à prática atual de morte neurológica. Conhecida como doação após morte cardíaca (DCD), essa prática corresponde a pacientes com lesão cerebral irreversível, mas que tecnicamente não atendem aos critérios de morte encefálica. O suporte vital é retirado e os órgãos são recuperados após a morte circulatória. Embora a DCD possa potencialmente trazer mais corações de doadores para alocação, os desafios enfrentados pelo seu uso incluem dilemas éticos em torno da retirada dos cuidados e lesões isquêmicas ao coração após a morte circulatória. Essa prática tem sido bem estudada na Austrália e no Reino Unido^{29,30}.

10. MANEJO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

10.1 INDICAÇÕES E AVALIAÇÃO ANTES DO TRANSPLANTE

A principal indicação para transplante cardíaco é a IC em estágio terminal ou avançada, apesar da terapia médica, cirúrgica e baseada em dispositivo ideal. A etiologia da IC em estágio D pode incluir cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia dilatada não isquêmica, assim como cardiomiopatia restritiva e hipertrófica em estágio terminal. As diretrizes da American College of Cardiology Foundation/American Heart (ACC/AHA) listam as indicações absolutas, relativas e insuficientes para o transplante cardíaco e fornecem uma estrutura para a seleção de receptores de transplante adequados^{31,32}.

Tabela 1. Indicações para transplante cardíaco.

INDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
<p>1. Comprometimento hemodinâmico por IC</p> <ul style="list-style-type: none">• Choque cardiogênico refratário• Dependência documentada de suporte inotrópico intravenoso (IV) para manter a perfusão adequada dos órgãos• Pico de VO₂ inferior a 10 mL por kg por min com obtenção de metabolismo anaeróbico
<p>2. Sintomas limitantes graves de isquemia que não são passíveis de cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea</p>
<p>3. Arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes refratárias a todas as modalidades terapêuticas</p>
INDICAÇÕES RELATIVAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
<p>1. VO₂ máximo de 11 a 14 mL por kg por min (ou 55% do previsto) e grande limitação das atividades diárias do paciente</p>
<p>2. Isquemia instável recorrente não passível de outra intervenção</p>
<p>3. Instabilidade recorrente do equilíbrio hídrico/função renal não devida à não adesão do paciente ao regime médico</p>
INDICAÇÕES INSUFICIENTES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

1. Fração de ejeção ventricular esquerda baixa
2. História de sintomas de insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV
3. VO ₂ máximo maior que 15 mL por kg por min (e maior que 55% do previsto) sem outras indicações

Fonte: Hunt et al³²

Existem 2 vias principais que levam ao transplante cardíaco para pacientes com IC avançada^{31,32}:

- IC avançada e progressiva que falha em terapias ambulatoriais e requer hospitalização frequente e/ou inotrópicos crônicos; e
- Descompensação aguda com choque cardiogênico de um paciente com doença conhecida insuficiência cardíaca avançada ou choque cardiogênico de novo que requer transplante cardíaco urgente, com ou sem suporte circulatório mecânico temporário.

Os pacientes que atendem a um desses critérios devem ser encaminhados para centros de IC avançada, onde a avaliação da condição e a candidatura ao transplante cardíaco são determinadas. É necessária uma avaliação criteriosa para selecionar os candidatos ideais para o transplante cardíaco. Além das investigações habituais – incluindo eletrocardiograma, ecocardiograma e angiografia coronária –, essa avaliação inicial pode ser exaustiva e envolve avaliação objetiva da gravidade da IC – para pacientes que não estão em choque cardiogênico) –, utilizando teste de esforço cardiopulmonar, como avaliação da capacidade funcional, e cateterismo cardíaco, correspondente a pressões intracardíacas e medição do índice cardíaco³³. As contraindicações para transplante cardíaco estão listadas na Tabela 3^{31,34,35}.

Tabela 2. Contraindicações ao transplante cardíaco.

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
1. Insuficiência renal irreversível avançada com creatinina >2 ou depuração de creatinina <30-50 mL/min sem planos de transplante renal concomitante
2. Doença hepática irreversível avançada
3. Doença parenquimatosa pulmonar irreversível avançada ou volume expiratório forçado (VEF) 1 <1 L/min, sem planos de transplante pulmonar concomitante

4. Hipertensão arterial pulmonar irreversível avançada, devido ao risco de insuficiência ventricular direita aguda logo após o transplante decorrente da acomodação insuficiente do coração do doador para pressão de resistência vascular pulmonar elevada

5. História de órgão sólido ou malignidade hematológica nos últimos 5 anos devido à probabilidade de recorrência

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

1. Doença vascular periférica grave

2. Doença cerebrovascular grave

3. Osteoporose grave

4. Obesidade grave (IMC >35 kg/m²) ou caquexia

5. Embolia pulmonar aguda

6. Infecção ativa, excluindo infecções relacionadas ao dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD)

7. Idade avançada (>70 anos)

8. Instabilidade psicológica, como, por exemplo, transtorno de estresse pós-traumático

9. Abuso de substâncias ativo ou recente (dentro de 6 meses) – álcool, cocaína, opioides, produtos de tabaco, entre outros

10. Diabetes mellitus com danos a órgãos-alvo

11. Falta de apoio social ou de recursos suficientes para permitir o acesso contínuo a medicamentos imunossuppressores e acompanhamento médico frequente

Fonte: Mancinini et al³⁵

Nos pacientes em que o transplante é considerado apropriado, uma avaliação mais aprofundada visa a capacidade de se submeter ao procedimento com sucesso e bons resultados³⁶. A avaliação do

funcionamento de órgãos não cardíacos é essencial e um painel de investigações é obtido por meio de exames laboratoriais, urinálise, creatinina e proteína na urina de 24 horas, testes de função pulmonar, radiografia de tórax/tomografia computadorizada de tórax, ultrassonografia abdominal, dopplers de carótidas e tornozelo. Além disso, a sorologia infecciosa é rotineira e inclui antígeno e anticorpo de superfície da hepatite B, anticorpo da hepatite C, HIV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, varicela zoster e imunoglobulina G para o vírus herpes simplex³⁷.

As vacinações – influenza, pneumovax, hepatite B – devem estar atualizadas para evitar resultados adversos pós-transplante secundários a infecções evitáveis. Se clinicamente indicado, deve ser considerado o rastreio preventivo de doenças malignas comuns, com a realização de colonoscopia, mamografia, exame de Papanicolau e antígeno específico da próstata. É dada especial atenção aos comportamentos de alto risco – como uso de tabaco, álcool e drogas recreativas –, ao apoio social do candidato e à avaliação financeira para garantir o cumprimento dos tratamentos pós-transplante. A avaliação da saúde mental também é um componente chave da avaliação inicial³⁷.

A avaliação da imunocompatibilidade com tipagem do grupo sanguíneo ABO e tipagem tecidual do antígeno leucocitário humano (HLA) também é essencial. Outras técnicas incluem anticorpos reativos em painel e testes de anticorpos específicos do doador. O objetivo desse perfil é comparar um doador contra o qual o receptor não possui aloanticorpos, pois isso levaria a uma resposta humoral contra o aloenxerto cardíaco (coração do doador) após o transplante³⁶.

Ocasionalmente, o transplante combinado de órgãos – coração-pulmão, coração-rim, coração-fígado, coração-fígado-rim, simultaneamente ou sequencialmente – pode ser considerado para pacientes com disfunção multiorgânica em estágio terminal. A seleção de pacientes para transplantes combinados é ainda mais desafiadora do que para transplante cardíaco isolado, e a tomada de decisão individualizada e multidisciplinar é crítica para escolher quais pacientes com falência de múltiplos órgãos se beneficiariam de um transplante de múltiplos órgãos³⁷.

10.2 TERAPIA DE IMUNOSSUPRESSÃO ATUAL APÓS TRANSPLANTE

O transplante cardíaco se tornou um procedimento aceitável para doenças cardíacas em estágio terminal somente após o refinamento nas terapias imunossupressoras na década de 1980, anunciadas pela descoberta da ciclosporina. A imunidade inata, as células linfocíticas T e as células linfocíticas B são importantes na resposta imune e na rejeição do aloenxerto cardíaco pelo organismo do receptor. Para mitigar essa resposta, são utilizadas três categorias de imunossupressão – indução; manutenção; e gestão da rejeição²¹.

A terapia de indução consiste em imunossupressão perioperatória intensiva para modular e diminuir a resposta imune aguda ao aloenxerto

cardíaco. Os agentes de indução comumente usados são agentes anti-células T (globulina antitimócito, alemtuzumabe) e antagonistas do receptor de interleucina-2 (basiliximabe). Nem todas as instituições de transplante utilizam rotineiramente regimes de indução e, muitas vezes, esses agentes são restritos a receptores alossensíveis aos antígenos HLA³⁸.

Logo após o transplante cardíaco, a maioria dos programas utiliza uma combinação de corticosteroides (prednisona), inibidores de calcineurina – tacrolimus substituiu amplamente a ciclosporina, devido ao menor efeito adversos – e agentes antimetabólitos, sendo o micofenolato de mofetil preferido, pois tem melhores resultados do que a azatioprina. Como o uso prolongado de corticosteroides está associado a muitos efeitos adversos, a maioria dos pacientes tem prescrição de doses reduzidas e os esteroides são frequentemente suspensos 12 meses após o transplante. Os principais efeitos adversos relacionados ao tacrolimus são nefrotoxicidade, hipertensão e dislipidemia. Nos pacientes com lesão renal pós-transplante ou naqueles com vasculopatia arterial coronariana, o tacrolimus pode precisar ser substituído por inibidores de mTOR (sirolimus ou everolimus)²¹.

Em pacientes com rejeição cardíaca aguda, a determinação da rejeição celular versus rejeição mediada por anticorpos é fundamental. A rejeição celular é tratada com pulsoesteroides, enquanto a rejeição mediada por anticorpos requer o uso de medicamentos específicos, como rituximabe, bortezomibe e eculizumabe. Dado o amplo espectro de medicamentos utilizados na imunossupressão e seu perfil de efeitos adversos e interações medicamentosas, os profissionais de saúde devem estar cientes das variáveis das combinações de medicamentos³⁹.

10.3 ACOMPANHAMENTO E MANEJO PÓS-TRANSPLANTE

A fase pós-transplante imediata é crítica para apoiar o coração do doador, pois a disfunção cardíaca do doador pode ocorrer em 50% dos pacientes. O monitoramento e o suporte hemodinâmico são essenciais e a International Society of Heart and Lung Transplant (ISHLT) recomenda ecocardiografia transesofágica intraoperatória para avaliar a função cardíaca do doador e monitoramento contínuo com linha intra-arterial, cateter de artéria pulmonar e monitoramento de telemetria cardíaca em cuidados intensivos unidade³⁹.

Drogas inotrópicas e vasoconstritoras são utilizadas para dar suporte ao coração do doador. Os medicamentos preferidos incluem isoproterenol, dopamina, dobutamina e milrinona, pois aumentam a contratilidade cardíaca e evitam aumentos de pós-carga observados com norepinefrina e epinefrina. O manejo no período pós-operatório requer detecção e tratamento imediatos de complicações precoces, como disfunção primária do enxerto (disfunção VE/VD/biventricular), tamponamento cardíaco e disfunção VD no cenário de alta resistência vascular pulmonar. O suporte circulatório mecânico temporário pode ser necessário para disfunção do VE ou VD, pois

permite que o coração do doador se recupere do estado disfuncional e serve para salvar o transplante cardíaco^{39,40}.

O objetivo dos protocolos de acompanhamento pós-transplante em longo prazo é garantir a função do enxerto cardíaco e a detecção precoce de complicações – rejeição do enxerto e vasculopatia arterial coronariana (VAC) – e dos efeitos adversos decorrentes da terapia imunossupressora prolongada, incluindo infecção, hipertensão, diabetes, doença renal crônica e malignidade. Para isso, na fase inicial pós-transplante, biópsias endomiocárdicas são realizadas rotineiramente para detectar rejeição celular, sendo semanalmente no primeiro mês, a cada 2 semanas no 2º mês, mensalmente até os 6 meses, e depois no 9º mês e no 12º mês pós-transplante.

Após 1 ano, o risco de rejeição cardíaca é muito menor e a frequência das biópsias é geralmente adaptada ao paciente. No que diz respeito à VAC, o teste padrão ouro é a angiografia coronária com ultrassonografia intravascular. Frequentemente, isso é realizado todos os anos para detectar VAC precoce. Além disso, a avaliação laboratorial periódica do hemograma e da função renal e hepática é necessária para detectar efeitos adversos relacionados à terapia de imunossupressão²¹.

11. COMPLICAÇÕES PRECOCE APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO

11.1 DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO

A disfunção primária do enxerto – uma síndrome na qual o coração transplantado não consegue atender às necessidades circulatórias do receptor no início do período pós-transplante – ocorre em 7,4% dos transplantes cardíacos e tem uma mortalidade de 30% em 30 dias, sendo a causa mais comum de mortalidade durante o primeiro mês após o transplante⁴¹.

Os fatores de risco para disfunção do enxerto incluem idade mais avançada do doador, doadora do sexo feminino, traumatismo cranioencefálico como causa de morte, doença arterial coronariana (DAC) no doador, idade mais avançada do receptor, tempo de isquemia prolongado (>240 minutos) e incompatibilidade de tamanho entre doador e receptor⁴². Quando há suspeita clínica de disfunção primária do enxerto, deve ser realizada ecocardiografia imediata à beira do leito para avaliar insuficiência ventricular esquerda ou ventricular direita. O tratamento varia desde manejo farmacológico com terapia inotrópica até MCS em casos graves⁴⁰.

11.2 INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR DIREITA AGUDA

A insuficiência ventricular direita refratária aguda ocorre em 2 a 3% dos pacientes após transplante cardíaco, embora a mortalidade seja superior a 50%^{42,43}. A etiologia da insuficiência ventricular direita pode ser multifatorial, incluindo tempo prolongado de isquemia-reperfusão, resistência vascular

pulmonar elevada, sobrecarga de volume, pré-carga inadequada e incompatibilidade de tamanho do doador⁴⁴.

A hipertensão pulmonar pré-operatória – especificamente a resistência vascular pulmonar superior a 6 unidades Wood e o gradiente transpulmonar médio superior a 15 mmHg pré-transplante – está relacionada a uma maior incidência de insuficiência ventricular direita e mortalidade perioperatória^{44,45}. O manejo da insuficiência ventricular direita e da hipertensão pulmonar geralmente inclui o uso de inotrópicos, óxido nítrico, otimização de volume e cardioversão em casos de dissincronia entre o nó sinoatrial e os nódulos atrioventriculares. Dispositivos de assistência ventricular direita podem ser utilizados em casos graves⁴⁰.

11.3 ANORMALIDADES DE CONDUÇÃO

Devido à desnervação do coração do doador, a perda de sinais eferentes parassimpáticos do nervo vago para o nódulo sinoatrial, juntamente com a perda de sinais eferentes simpáticos para os átrios e ventrículos, leva a uma resposta alterada dos barorreceptores. No cenário de hipotensão, a ausência de ativação dos barorreceptores carotídeos e aórticos por meio do sistema simpático resulta em um aumento inadequado do débito cardíaco que, por sua vez, contribui para maior instabilidade hemodinâmica no período pós-transplante⁴⁶.

Os bloqueios de ramo direito e esquerdo também podem ser resultados de trauma cirúrgico no sistema de condução ou tempo isquêmico prolongado⁴⁶. A estimulação epicárdica é comumente usada no intraoperatório no momento do transplante cardíaco para manter o débito cardíaco com frequências cardíacas entre 100 e 120 bpm. Agentes cronotrópicos podem ser usados para aumentar ainda mais a frequência cardíaca. Nos casos de bradicardia persistente, pode-se considerar a estimulação permanente⁴⁰.

11.4 OUTRAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS COMUNS

Um estudo retrospectivo de 239 pacientes após transplante cardíaco identificou as complicações não fatais mais comuns, incluindo derrame pericárdico (61,5%), arritmias (41,8%) e sangramentos mediastinais (8,4%). O derrame pericárdico pode ser diagnosticado clinicamente e confirmado por ecocardiograma. Um derrame hemodinamicamente estável geralmente não necessita de intervenção. Embora o trauma vascular possa resultar de incisões cirúrgicas, o uso de circulação extracorpórea no intraoperatório pode causar uma diminuição nos fatores de coagulação e nas plaquetas e, portanto, contribuir para o risco de sangramento^{47,48}.

Além disso, a hipotermia e o uso intraoperatório de heparina estimulam a hemostasia anormal. O manejo conservador da anemia por perda sanguínea aguda inclui a realização de hemograma para verificações e a transfusão de concentrado de hemácias compatíveis com redução de leucócitos. As plaquetas devem ser evitadas, exceto em casos de

sangramento excessivo. Os sangramentos mediastinais requerem consulta e avaliação de cirurgia cardiotorácica para intervenção, incluindo reparo de ruptura ou retalho muscular^{40,47,48}.

12. REJEIÇÃO CARDÍACA

Três tipos de rejeição podem ocorrer após o transplante: rejeição hiperaguda, rejeição celular aguda e rejeição mediada por anticorpos. A rejeição hiperaguda ocorre no intraoperatório imediatamente após a remoção do pinçamento aórtico e a exposição do coração do doador às hemácias do receptor. Devido à correspondência cruzada do tipo sanguíneo e dos anticorpos reativos ao painel, a rejeição hiperaguda é agora incomum⁴⁹.

A rejeição celular aguda é uma reação das células T que ocorre em 20 a 40% dos pacientes, mais comumente durante os primeiros 12 meses após o transplante. É mediada pelas células T do receptor que reconhecem as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) do doador e é caracterizada por um infiltrado inflamatório na biópsia endomiocárdica (EMB)⁴⁹. Classificada com base na gravidade do infiltrado linfocitário e do dano aos miócitos (graus 0 a 3), é tratada, muitas vezes, com altas doses de corticosteroides. Se o paciente apresentar instabilidade hemodinâmica ou não apresentar melhora 12 a 24 horas após a administração do esteroide, devem ser utilizados anticorpos antitimócitos. Uma repetição da EMB geralmente é realizada 1 a 2 semanas após o tratamento para acompanhamento⁴⁰.

A rejeição mediada por anticorpos é observada em 10 a 20% dos pacientes e tem uma taxa de mortalidade de 8%^{51,52}. Nesse caso, os antígenos do doador e os anticorpos do receptor formam um complexo antígeno-anticorpo, ou um complexo de ataque à membrana, que resulta em lesão endotelial e vascular. Seu diagnóstico é confirmado pela presença de anticorpos circulantes específicos do doador e via EMB com evidência imunopatológica de ativação do complemento (C4d, C3d, CD68). O manejo da rejeição mediada por anticorpos inclui imunoglobulina intravenosa, plasmáfêrese, anticorpos antilinfócitos e altas doses de corticosteroides. O regime de imunossupressão de manutenção é otimizado no contexto de rejeição mediada por anticorpos, e o rituximabe pode ser usado como agente de segunda linha para reduzir o risco de rejeição recorrente⁴⁰.

Embora o EMB seja o teste de triagem padrão-ouro para rejeição, é um procedimento invasivo que apresenta riscos associados⁴⁰. O AlloMap (CareDx) é um teste de triagem não invasivo aprovado para rejeição celular aguda em pacientes de baixo risco. Usando a reação em cadeia da polimerase, esse teste mede a expressão de 20 genes e gera uma pontuação que varia de 0 a 40. Pontuações inferiores a 34 têm sido associadas a uma baixa probabilidade de rejeição moderada a grave do aloenxerto cardíaco⁵². Esse teste tem sido amplamente utilizado e auxiliado os centros de transplante a reduzir o número de EMBs necessários após o transplante cardíaco^{52,53}.

13. COMPLICAÇÕES TARDIAS PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Os resultados a longo prazo para os receptores de transplante cardíaco permanecem abaixo do ideal, com uma sobrevida média do aloenxerto cardíaco de 11 anos. As complicações pós-transplante a longo prazo incluem vasculopatia crônica do aloenxerto, risco aumentado de malignidades, infecções oportunistas e insuficiência renal⁵⁴.

13.1 VASCULOPATIA CRÔNICA DO ALOENXERTO

A vasculopatia crônica do aloenxerto é a aterosclerose acelerada dos vasos sanguíneos após o transplante cardíaco e tem uma incidência estimada de 8% no primeiro ano, 20% aos 3 anos, 30% aos 5 anos e mais de 50% aos 10 anos⁵⁴. Os fatores de risco incluem idade mais avançada do doador e do receptor, histórico de diabetes mellitus, hipertensão, incompatibilidade de tamanho corporal e incompatibilidade de HLA. Como o coração do doador é desnervado durante o transplante, os pacientes transplantados cardíacos não apresentam dor anginosa típica, mas sim apresentações clínicas atípicas, como IC, arritmias ou morte súbita cardíaca⁵⁵.

A ISHLT recomenda o uso de ultrassom intravascular em conjunto com angiografia coronária 4 a 6 semanas após o transplante, seguido de intervalos anuais ou semestrais para detectar vasculopatia crônica do aloenxerto⁵⁴. Testes não invasivos com ecocardiograma de estresse com dobutamina podem ser realizados inicialmente 6 meses após o transplante para quantificação basal do tamanho das câmaras cardíacas, pressão da artéria pulmonar e função ventricular direita e esquerda, podendo ser repetidos para prolongar o intervalo de tempo entre as triagens angiográficas. Os testes de ressonância magnética cardíaca e tomografia por emissão de pósitrons têm precisão diagnóstica para detecção precoce de vasculopatia crônica de aloenxerto. O perfil genético também emergiu como uma técnica não invasiva promissora para detectar vasculopatia crônica de aloenxerto^{55,56}.

Se a vasculopatia crônica do aloenxerto for localizada, pode-se tentar implante de stent com intervenção coronária percutânea. Se for difuso, o tratamento consiste em alterar a imunossupressão, considerando o uso de everolimus, que demonstrou reduzir a incidência de vasculopatia crônica do aloenxerto, e aumentar a dose de estatinas⁵⁷. O retransplante pode ser considerado para pacientes que desenvolvem vasculopatia crônica do aloenxerto refratária à terapia médica e intervencionista e apresentam sintomas de IC ou isquemia⁴⁰.

13.2 INFECÇÃO

A infecção é uma complicação comum no cenário agudo e crônico pós-transplante, sendo responsável por 30% de mortalidade durante o primeiro ano, seguida por um declínio para 10a 13% ao ano. As infecções predominantes durante o primeiro mês e os primeiros 6 meses são septicemia

bacteriana e infecções pulmonares, respectivamente. Uma infecção viral, especialmente o citomegalovírus (CMV), pode predispor o paciente a uma infecção bacteriana⁵⁸.

Setenta e cinco por cento dos casos de pneumonia ocorrem durante os primeiros 3 meses após o transplante, sendo a maioria dos agentes causais oportunistas (60%) e nosocomiais (25%)⁵⁸. Normalmente, vacinações preventivas contra pneumonia pneumocócica e gripe são administradas antes do transplante. Pós-transplante, deve ser iniciada terapia profilática para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, vírus herpes simplex, toxoplasmose e candidíase oral. Os receptores de corações positivos para citomegalovírus – que são inerentemente negativos para citomegalovírus – também devem receber terapia antiviral profilática⁴⁰.

13.3 MALIGNIDADE

As doenças malignas são um risco após o transplante cardíaco, especificamente câncer de pele (18%) e linfoma (1,9%). Os pacientes devem consultar o dermatologista anualmente para avaliação de qualquer lesão suspeita e serem submetidos a exames de câncer apropriados à idade⁴⁰. Embora a redução da dose de esteroides no contexto de malignidade seja controversa, o uso de inibidores do sinal de proliferação, como o sirolimus, pode ser considerado⁵⁹.

13.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é comum em até 50% dos pacientes 5 anos após o transplante cardíaco, com 6% necessitando de diálise 10 anos após o procedimento⁵⁹. Os fatores de risco incluem idade avançada, sexo feminino, menor taxa de filtração glomerular (TFG) pré-transplante e uso de inotrópicos ou MCS pré-transplante⁶⁰. Os inibidores de calcineurina – um pilar da imunossupressão após o transplante cardíaco – contribuem para um risco anual de DRC progressiva e mortalidade geral 5 anos após o transplante⁵⁹.

Para prevenir a progressão, a função renal deve ser monitorada regularmente, as toxinas renais devem ser minimizadas e a dose de inibidores de calcineurina deve ser reduzida. O encaminhamento para um nefrologista deve ser considerado se a TFG cair abaixo de 30 mL/min/1,73 m² ou em casos de proteinúria significativa (>500 mg/d). O controle rigoroso da glicose e da pressão arterial ajuda a retardar a progressão da DRC. A hemoglobina deve ser medida uma vez por ano em todos os receptores de transplante cardíaco com DRC, com o objetivo de manter níveis de 11 a 13 g/dL⁴⁰.

Como os inibidores de calcineurina têm um efeito significativo na doença renal progressiva, um ensaio clínico randomizado avaliou se a substituição do everolimus por um inibidor de calcineurina 7 a 11 semanas após o transplante cardíaco afetava a função renal. O estudo observou um efeito protetor na TFG medida 12 e 36 meses após o transplante no grupo que mudou de inibidor de calcineurina para everolimus enquanto mantinha

outra imunossupressão com ácido micofenólico e corticosteroides. No entanto, esse grupo também apresentou taxas mais elevadas de episódios de rejeição aguda, comprovados por biópsia e eventos adversos graves 36 meses após o transplante⁶¹.

13.5 OUTRAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AOS ESTEROIDES

Os corticosteroides são um dos pilares da imunossupressão após o transplante cardíaco e estão associados a uma série de comorbidades relacionadas aos esteroides, incluindo doenças ósseas, diabetes, hipertensão e hiperlipidemia. A doença óssea induzida por esteroides é prevalente em 25 a 50% dos pacientes pós-transplante cardíaco e está relacionada a um aumento de 10% a 36% na incidência de fraturas⁶². Todos os receptores de transplante cardíaco devem ser examinados para doenças ósseas preexistentes antes do transplante e devem ser prescritos suplementos de cálcio e vitamina D para manter os níveis de vitamina D superiores a 30 ng/mL⁴⁰.

A ISHLT recomenda tomar bifosfonatos para minimizar a reabsorção óssea⁴⁰. Embora a diabetes induzida por esteroides possa ser prevalente em 23% dos pacientes durante o primeiro ano após o transplante cardíaco, a retirada precoce dos esteroides após o transplante pode resultar em redução da prevalência de diabetes posteriormente. A retirada dos esteroides pode ser alcançada em 50 a 80% dos pacientes sem aumento na mortalidade relacionada à rejeição⁶³. Além disso, os pacientes desmamados de esteroides e aqueles que são mantidos em terapia de manutenção com corticosteroides em baixas doses podem ter uma prevalência diminuída de comorbidades, assim como uma redução da incidência e progressão da vasculopatia do aloenxerto cardíaco^{63,64}.

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF , et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-376.
3. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J.* 2008;155(2):339-347.
4. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2011;17(4):160-168.
5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ , et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC , et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung

Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.

7. Stolf NAG. History of heart transplantation: a hard and glorious journey. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(5):423-427.

8. operation. Barnard CN. The A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1967;41(48):1271-1274.

9. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J*. 1999;26(3):198-205.

10. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet Lond Engl*. 1978;1(8075):1183-1185.

11. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant*. 2018;18(1):291-362.

12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):996-1008.

13. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1120-1128.

14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA 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: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.

15. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.

16. United Network for Organ Sharing. Disponível em: unos.org.

17. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1556-1562.

18. Copeland J, Copeland H. Heterotopic heart transplantation: technical considerations. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;21(3):269-280.

19. Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2001;20(6):599-610.

20. Kadner A, Chen RH, Adams DH. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2000;17(4):474-481.

21. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-of-the-art review. *Circulation*. 2018;137(1):71- 87.
22. Smith JD, Stowell JT, Martínez-Jiménez S, et al. Evaluation after orthotopic heart transplant: what the radiologist should know. *RadioGraphics*. 2019;39(2):321-343.
23. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):700- 708, 708.e1-2.
24. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;39(2):70-72.
25. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):554-559.
26. Koushal V, Sharma R, Kumar A. Impact of green corridors in organ donation: a single-center experience. *Indian J Transplant*. 2018;12(2):110.
27. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int*. 2015;28(6):634-642.
28. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2577-2584.
29. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2585-2591.
30. Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(12):1443-1452.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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 Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH , et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.

33. STS Intermacs Database. STS Natural Database. The University of Alabama at Birmingham. Disponível em: <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/>.
34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(1):1-23.
35. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.
36. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):787-793.
37. Kobashigawa J, ed. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer International Publishing; 2017.
38. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(2):8.
39. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2018;37(5):537-547.
40. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010;29(8):914-956.
41. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-340.
42. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(2):237-248.
43. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8(1):1-9.
44. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg*. 2009;108(2):422-433.
45. Leeman M, Van Cutsem M, Vachiéry JL, Antoine M, Leclerc JL. Determinants of right ventricular failure after heart transplantation. *Acta Cardiol*. 1996;51(5):441-449.
46. Awad M, Czer LS, Hou M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: a review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
47. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):629-637.

48. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: Asan Medical Center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46(6):426-432.
49. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy.* 2014;6(2):181-194.
50. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011; 25(1):E61-67.
51. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-1254.
52. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *AmJ Transplant.* 2006;6(1):150-160.
53. Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future. *SwissMedWkly.* 2014;144:w13977.
54. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-1193.
55. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg.* 2005;48(4):319-327.
56. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation.* 2008;117(16):2131-2141.
57. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE investigators. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in De Novo heart transplant recipients: three-year results from the randomized SCHEDULE study. *Am J Transplant.* 2016;16(4):1238-1247.
58. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. *Spanish Transplantation Infection Study Group. Clin Infect Dis.* 1998;27(2):324-331.
59. Alba Ac, Bain E, Ng N, et al. Complications after heart transplantation: hope for the best, but prepare for the worst. *Int J Transplant Res Med.* 2016;2(2):1-11.
60. Lachance K, White M, de Denuis S. Risk factors for chronic renal insufficiency following cardiac transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:576-587.
61. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *AmJ Transplant.* 2014;14(8):1828-1838.

62. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):1919-1932.
63. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int.* 2014;27(6):515-529.
64. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *AmJ Transplant.* 2004;4(6):962-970.