

CAPÍTULO 21

FATORES DETERMINANTES NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES COM TRANSPLANTE CARDÍACO

Thiago Rabello Santos

RESUMO

O transplante cardíaco é um procedimento essencial para pacientes com insuficiência cardíaca avançada e refratária ao tratamento clínico. Apesar dos avanços cirúrgicos e imunossupressores, os cuidados pós-operatórios são fundamentais para a sobrevida e qualidade de vida dos transplantados. Esses cuidados abrangem o manejo da imunossupressão, prevenção e tratamento de rejeição, controle de infecções, reabilitação cardiovascular e suporte psicossocial. A terapia imunossupressora, necessária para evitar a rejeição do enxerto, deve ser rigorosamente monitorada para equilibrar a eficácia com os efeitos adversos, como nefrotoxicidade e risco aumentado de infecções oportunistas. A rejeição aguda é uma complicação frequente nos primeiros meses e requer acompanhamento com biópsias endomiocárdicas ou biomarcadores menos invasivos. Além disso, a rejeição crônica, manifestada como vasculopatia do enxerto, pode comprometer o prognóstico a longo prazo. As infecções representam um desafio significativo, exigindo profilaxia adequada e detecção precoce de sinais clínicos. Infecções virais, fúngicas e bacterianas devem ser prevenidas por meio de vacinação e estratégias de monitoramento contínuo. A reabilitação cardiovascular desempenha um papel essencial na recuperação funcional dos pacientes, promovendo melhora na capacidade física e redução do risco cardiovascular. Aspectos psicossociais também influenciam a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes transplantados. O suporte multiprofissional, incluindo acompanhamento psicológico e educação do paciente e familiares, é crucial para o sucesso terapêutico. O seguimento rigoroso, com consultas regulares, exames laboratoriais e de imagem, é indispensável para a detecção precoce de complicações e ajustes no tratamento. A adoção de um estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada, prática de atividade física e abandono do tabagismo, contribui para a longevidade do paciente transplantado. Dessa forma, os cuidados pós-transplante exigem uma abordagem multidisciplinar, com vigilância contínua para otimizar os resultados e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Transplante de coração. Cuidados pós-operatórios. Imunossupressão. Rejeição de enxerto. Reabilitação cardiovascular

1. INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco é o tratamento final para pacientes com insuficiência cardíaca avançada¹. A primeira tentativa foi feita em 1905, por Carrel & Guthrie, na Universidade de Chicago, enquanto a segunda tentativa foi feita por Mann, em 1933, sendo ambas realizadas em cães. Vinte anos depois, Marcus, na Escola Médica de Chicago, estudou métodos de preservação de enxertos, ao mesmo em que desenvolvia técnicas para fazer o enxerto agir como uma bomba².

O próximo cientista foi Demikhov que, entre 1951 a 1962, lançou as bases para o transplante cardíaco heterotópico com experimentos também em cães. Em 1953, Neptune aplicou hipotermia ao receptor e ao doador e, em 1957, Webb & Howard integraram a preservação de enxertos em soluções de potássio. Já em 1959, Goldberg, na Universidade de Maryland, realizou o primeiro transplante cardíaco ortotópico em cães².

Ainda nesse ano, Cass & Brock, no Guy's Hospital, em Londres, realizaram autotransplante e transplante homólogo e introduziram a técnica bicaval, e, em 1950, o Dr. Shumway, em Stanford, realizou transplante cardíaco ortotópico em cães com bypass cardiopulmonar. Quando o conceito de rejeição de enxerto estava começando a ser compreendido, em 1960, Lower atingiu uma expectativa de vida do cão receptor de mais de seis meses com a administração de corticosteroides e azatioprina. Hardy, no University Hospital em Jackson, Mississippi, realizou, em 1964, o primeiro transplante humano (xenotransplante), usando um coração de chimpanzé².

O primeiro transplante cardíaco inter-humano, no entanto, ocorreu em 1967, pelo Dr. Christiaan Nethling Barnard, no Groote Schuur Hospital na Cidade do Cabo, na África do Sul. A doadora era uma garotinha que havia sido atropelada por um veículo por um motorista bêbado, e o receptor um paciente de 54 anos com doença cardíaca isquêmica em estágio terminal, que sobreviveu 18 dias. Desde então, houve um progresso significativo no campo do transplante cardíaco².

2. A SELEÇÃO DE ENXERTO

Se o transplante cardíaco é bem-sucedido ou não depende de vários fatores. Os fatores mais importantes são destaques nos itens a seguir:

2.1 Compatibilidade ABO e HLA

Os antígenos do grupo sanguíneo ABO estão nas membranas dos eritrócitos e células endoteliais dos tecidos. Apesar da tolerância demonstrada pelo sistema imunológico de recém-nascidos, com transplantes incompatíveis com o sistema ABO, em adultos, os anticorpos ABH se ligam ao endotélio do enxerto com ativação do complemento, levando à lesão e necrose do aloenxerto no processo de rejeição hiperaguda³. Devido ao número limitado de enxertos disponíveis, tentativas de transplantes incompatíveis com o sistema ABO têm sido feitas. Estudos têm demonstrado que os procedimentos realizados após 2005 não mostram diferença na

mortalidade e na necessidade de retransplante, sugerindo a otimização dos protocolos de imunossupressão nesses casos⁴.

Antígenos leucocitários humanos (HLA), por sua vez, são glicoproteínas da superfície da membrana celular, codificadas por genes nas regiões de classe I e classe II do principal sistema de histocompatibilidade no cromossomo 6. Na primeira classe, as proteínas HLA-A, HLA-C e HLA-B são encontradas em todas as células e reconhecidas por CD8+, e na segunda classe, as proteínas HLA-DQ e HLA-DP estão localizadas em células apresentadoras de antígenos e reconhecidas por células T auxiliares CD4+. Os fatores de risco para a produção de anticorpos são gravidez, transplante prévio e o uso de dispositivos de suporte circulatório³.

Devido à falta de enxertos, para o transplante cardíaco, em contraste com outros órgãos, o teste de compatibilidade não é realizado em muitos centros. Estudos mostraram que a incompatibilidade de HLA não afeta a mortalidade, mas está associada ao aumento da vasculopatia do enxerto⁵. A partir disso, questiona-se a necessidade de administrar terapia de indução em pacientes com anticorpos detectados contra HLA e aumentar as chances de encontrar enxertos de doadores candidatos⁶.

2.2 Tamanho do enxerto

Provavelmente o parâmetro mais importante na seleção do enxerto é a correspondência do tamanho apropriado do enxerto ao receptor candidato. Múltiplas medidas foram usadas no passado, como altura, peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e área de superfície corporal (ASC)⁷. Agora, em muitos centros, uma medida relativamente nova – conhecida como Predicted Heart Mass (PHS) – é usada, sendo a soma da massa calculada dos ventrículos esquerdo e direito. Estudos mostraram que esse marcador é superior em comparação às medidas tradicionais para a seleção apropriada de implantes e prevê a mortalidade em um ano após o transplante^{8,9}. Outro marcador que parece se correlacionar bem com a correspondência do tamanho do doador e do receptor é denominado Predicted Lean Body Mass (PLBM)¹⁰.

A escolha do tamanho correto do enxerto desempenha um papel importante na sobrevivência do paciente. Enxertos menores do que o ideal apresentam falha cronotrópica com necessidade de aumento do débito cardíaco. Isso é obtido aumentando as pressões de enchimento em um nível crônico, com consequências prejudiciais para o enxerto e, como resultado, para a sobrevivência do paciente. Por outro lado, enxertos maiores em tamanho em comparação ao ideal parecem se adaptar melhor às necessidades do receptor. Não há consenso sobre seu efeito na sobrevivência do paciente. Por um lado, alguns estudos não encontram diferenças nos eventos durante a hospitalização e nos resultados de curto prazo, enquanto outros encontram um aumento na mortalidade de um ano após o transplante^{11,12}.

2.3 Tempo isquêmico

O tempo entre a remoção do enxerto do doador até ser transplantado para o receptor é chamado de tempo isquêmico, e isso desempenha um papel importante tanto na viabilidade do enxerto quanto na sobrevivência do receptor. A tática usual é transferir os enxertos usando a técnica de armazenamento a frio estático, na qual o coração é colocado em uma solução de preservação fria e transferido para uma caixa de gelo especial. No entanto, a hipotermia também pode ter efeitos prejudiciais, pois causa uma redistribuição de lipídios da membrana celular, afetando sua integridade, ao mesmo tempo em que desvia seu metabolismo de aeróbico para anaeróbico, aumentando o estresse oxidativo¹³.

O mecanismo de dano ao qual o enxerto é submetido, devido à transferência do doador para o receptor, por sua vez, é conhecido como lesão de isquemia/reperfusão. Durante a hipóxia, há um déficit na produção de trifosfato de adenosina (ATP), levando à disfunção dos canais $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, resultando em um aumento na concentração intracelular de Ca^{++} , o que causa a produção de uma quantidade maior de radicais livres. Ao mesmo tempo, o endotélio produz fatores vasoconstritores e pró-inflamatórios que aumentam os danos à área isquêmica. Por outro lado, durante a reperfusão, a ativação dos leucócitos é promovida pelas citocinas e proteases produzidas, enquanto a restauração da função dos canais $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ leva a uma maior captação de Ca^{++} intracelular. Isso resulta em aumento da produção de radicais livres e inchaço mitocondrial¹³.

Na prática, o período de tempo necessário para que um enxerto seja transplantado é dividido em tempo isquêmico frio de rotina (<4 h) e tempo isquêmico frio prolongado (>4 h). Estudos relatam as características específicas do doador, para tornar os respectivos enxertos mais resistentes à isquemia extracorpórea. Um estudo mostrou que enxertos derivados de doadores obesos, submetidos a tempo isquêmico frio prolongado, reduziram a mortalidade dos primeiros 30 dias e a falha do enxerto dos receptores, ao mesmo tempo em que aumentaram a sobrevivência dos receptores em 1 e 5 anos após o transplante. No entanto, isso não se aplica ao tempo isquêmico de rotina¹³.

O mecanismo fisiopatológico é hipotetizado para residir no aumento da ativação da leptina, que aumenta a sinalização da via RISK-NOS, contribuindo para o condicionamento isquêmico do enxerto¹⁴. Além disso, um estudo observou que enxertos de pacientes mais velhos expostos a um tempo de isquemia menor que 120 minutos tiveram melhores resultados em comparação aos mais jovens pelo mesmo período de tempo¹⁵, enquanto outro relatou que o tempo de isquemia além de três horas está associado ao aumento da mortalidade. Considera-se a ocorrência de maior vulnerabilidade para enxertos de doadores do grupo sanguíneo O em comparação aos outros¹⁶. Também existem dados preliminares sobre o uso de dispositivos especiais, onde a preservação cardíaca não isquêmica ex vivo é realizada

para reduzir os efeitos negativos do coração fora do corpo, com resultados muito encorajadores¹⁷.

2.4 Idade

A idade desempenha um papel importante na seleção do doador. O limite superior de idade é 60 anos para garantir uma função melhor e de longo prazo do enxerto e reduzir a mortalidade após o transplante. Pesquisas encontraram uma relação inversamente proporcional entre a idade do doador e a sobrevivência do receptor. Os mecanismos mais prováveis são o aumento da aterosclerose a que esses enxertos são submetidos, a maior taxa de fibrose, maior vulnerabilidade ao tempo de isquemia fria e lesões valvares¹⁸. Esse fato é confirmado por estudos que mostraram que grupos de pacientes idosos, que receberam enxertos de doadores mais velhos, tiveram um impacto negativo na sobrevivência de um ano¹⁹.

Isso é contrário ao que acontece na prática geral, na tentativa de ampliar os limites de idade. Por outro lado, outros estudos indicaram que enxertos de doadores mais velhos oferecem maior sobrevivência do doador, quando eles passam por um tempo de isquemia fria mais curto¹⁵. Ajustes para fatores do doador, como tabagismo ou causa da morte e para receptores em administração de ciclosporina e idade, anularam a diferença estatística na mortalidade aguda e geral entre transplantes mais jovens e mais velhos²⁰. Portanto, aloenxertos de doadores mais velhos poderiam ser dados a pacientes mais velhos, que estão em baixa na lista de espera ou são muito frágeis, melhorando sua qualidade de vida²¹.

2.5 Infecções

Um fator importante e rigorosamente controlado durante a seleção de enxertos é a possível infecção do doador. A maioria dos centros tem protocolos em vigor para rastrear uma série de infecções potenciais, incluindo HIV, hepatite B/C, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da leucemia-linfoma de células T humanas, vírus herpéticos, infecções virais sistêmicas, como sarampo, raiva, adenovírus, enterovírus e parvovírus, doença relacionada a príons e sífilis⁷.

A descoberta de bacteremia também é uma contraindicação para transplante cardíaco. Ao contrário de estudos mais recentes, doadores positivos para vírus de hepatite C são agora um novo reservatório, pois os receptores que desenvolveram hepatite a partir de transplantes têm resultados muito bons com a administração de novos medicamentos antivirais específicos, que são bem tolerados²². Estudos iniciais não mostraram diferença na mortalidade em um mês entre pacientes que receberam enxertos de pacientes com COVID (+) em comparação com COVID (-)²³.

2.6 Causa da morte

A causa da morte é um critério importante para a elegibilidade para transplante. A principal fonte é de doadores vítimas de acidentes circulatórios,

ferimentos fatais por arma de fogo sem danos às estruturas cardíacas, morte cerebral por condições anóxicas ou patologias histológicas do parênquima, como tumores – as exceções são gliomas e meduloblastomas. Uma exceção é a ruptura de um aneurisma cerebral, pois é um sinal de possível doença cardiovascular grave, e o doador é colocado sob controle rigoroso⁷.

Além disso, muito cuidado é dado aos pacientes que acabam com envenenamento por monóxido de carbono, pois isso causa lambadura do miocárdio e aumenta as chances de eventos coronários e arritmias no futuro⁷. Também há uma tendência crescente de usar transplantes de pacientes com morte circulatória, com resultados comparáveis de doadores com morte cerebral. Isso parece contribuir para uma redução na lista de espera e aumenta as chances de transplante para pessoas mais velhas e aquelas com mais comorbidades²⁵.

2.7 Testes de imagem laboratorial

Durante a morte cerebral devido à disautonomia do sistema nervoso autônomo, ocorre instabilidade hemodinâmica com distúrbios paralelos de eletrólitos e equilíbrio ácido-base. Muitos artigos de consenso recomendam atingir a pressão arterial média de um doador >65 mmHg com a menor dosagem possível de medicamentos inotrópicos e vasoconstritores. Além disso, se uma fração de ejeção for encontrada como <45%, ela é verificada novamente em 6 horas, e o doador é colocado sob controle mais extenso²⁶.

A partir de testes bioquímicos, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) >160 pg/mL está associado à redução do índice cardíaco, a troponina mostra resultados mistos, a razão nitrogênio ureico/creatinina sanguínea >1 exibe um significado prognóstico negativo e, finalmente, a procalcitonina elevada é uma indicação de infecção grave do doador²⁶.

Raramente, é necessária investigação com cateterismo de Swan–Ganz, em um esforço para manter pressão venosa central 8–12 mmHg, pressão capilar pulmonar em cunha <14 mmHg, pressão arterial média >65 mmHg e índice de função ventricular esquerda >15 gm/m. Por outro lado, alguns estudos não sustentam a correlação dos valores hemodinâmicos patológicos dos doadores com a sobrevida dos receptores²⁶. Em alguns centros, doadores com mais de 40 anos de idade são submetidos à angiografia coronária e, se forem encontradas lesões >50%, o enxerto é rejeitado na maioria das vezes⁷.

3. TÉCNICAS DE TRANSPLANTE

3.1 Transplante ortotópico

Inicialmente, uma toracotomia é realizada assim que o enxerto estiver disponível na sala de cirurgia. O paciente é colocado em bypass, e a aorta é aglomerada. Então, a veia cava superior é seccionada na junção cavo-atrial, os grandes vasos são seccionados no nível de suas válvulas, e o átrio

esquerdo é seccionado entrando no teto do átrio esquerdo, deixando os orifícios das veias pulmonares. Na próxima etapa, o enxerto é preparado. Os grandes vasos são separados uns dos outros, e a conexão da artéria pulmonar ao átrio esquerdo é cortada com uma incisão que une os orifícios das veias pulmonares, criando uma abertura vazia. A colocação do enxerto no receptor pode ser realizada de duas maneiras²⁷:

A. Técnica bicaval – a colocação do enxerto no receptor é uma anastomose do seio esquerdo do enxerto com parte do receptor. Inicialmente, a colocação da sutura é realizada no manguito atrial esquerdo adjacente à veia pulmonar superior esquerda e passando pelo manguito atrial esquerdo do doador adjacente ao apêndice atrial esquerdo. Em seguida, é realizada sequencialmente ou posteriormente, e a sutura anterior do seio com cuidado para as superfícies do endocárdio é suturada para reduzir a possibilidade de formação de trombo. Após isso, as veias cava superior e inferior são anastomosadas, tomando cuidado para não lesar o seio coronário, a artéria pulmonar e a aorta.

B. Técnica biatrial – a anastomose do átrio é realizada como acima, com as suturas terminando no septo interatrial. A diferença é que parte do seio direito do receptor também é preservada, e uma anastomose também é realizada. A sutura é iniciada na extremidade superior da incisão atrial, e a anastomose do diafragma segue. Então, os grandes vasos são suturados como antes. Após as anastomoses, o paciente é colocado na posição de Trendelenburg, as cavidades são ventiladas, a estimulação temporária do átrio e ventrículo direito é instituída, e o paciente é retirado da circulação mecânica.

3.2 Transplante cardíaco heterotópico

O transplante cardíaco heterotópico é usado na hipertensão pulmonar, em enxertos menores ou aqueles expostos a tempo isquêmico aumentado, e para dar suporte à circulação do coração nativo do receptor durante rejeição grave do enxerto. Primeiro, o excesso da aorta descendente é ressecado, e as veias pulmonares direitas são preparadas junto com o pulmão correspondente, enquanto as esquerdas são preparadas individualmente. Então, o átrio esquerdo é ressecado no ponto das veias pulmonares, e as veias cava superior e inferior também são ressecadas. O coração é então rapidamente descomprimido com as incisões da veia pulmonar superior esquerda, átrio esquerdo e veia cava inferior enquanto a aorta é baqueada e o fluido cardioplégico é infundido²⁷.

No receptor, há a canulação da veia cava superior e inferior e da aorta. Uma anastomose é realizada na parte da incisão do seio esquerdo do enxerto e na incisão do seio esquerdo do receptor. Uma anastomose aorto-

aórtica término-lateral e uma artéria pulmonar doadora término-lateral para a parede atrial direita do receptor são realizadas. Após a anastomose da veia cava superior e inferior, o ar é removido com o paciente na posição de Trendelenburg. Estudos demonstraram que a anastomose bicaval tem menor probabilidade de precisar de marcapasso e os pacientes de menos tempo no hospital²⁷.

4. TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

4.1 Procedimento e incisões associadas

O transplante cardíaco ortotópico é realizado por meio de esternotomia mediana e com bypass cardiopulmonar. Se ocorrer instabilidade hemodinâmica profunda ou disfunção do ventrículo direito, o esterno pode ser deixado aberto para evitar compressão do aloenxerto, com planos para fechamento definitivo em um momento posterior. Além da incisão da esternotomia mediana, os pacientes também podem ter incisões da remoção de um dispositivo eletrônico cardíaco implantável ou linha de transmissão do dispositivo de assistência ventricular (DAV). Todas as feridas devem ser cuidadosamente monitoradas para sangramento, infecção e deiscência²⁸.

4.2 Monitores e acesso

O paciente chegará à unidade de terapia intensiva (UTI) com várias linhas invasivas. A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recomenda monitorar as seguintes variáveis hemodinâmicas no período pós-operatório imediato: saturação periférica de oxigênio; eletrocardiograma; pressão arterial invasiva; pressão venosa central (PVC); pressão arterial pulmonar (PAP); pressão capilar pulmonar (PCWP); débito cardíaco (DC) e saturação venosa mista de oxigênio. Um cateter vesical será colocado para medição rigorosa da produção de urina²⁸.

4.3 Medicamentos vasoativos

Os objetivos do gerenciamento hemodinâmico no período pós-transplante são otimizar a pré-carga, a contratilidade e a pós-carga dos ventrículos direito e esquerdo. Choque vasodilatador é comum no período pós-cardiotomia e infusões de vasopressores, como norepinefrina, fenilefrina e vasopressina, devem ser tituladas para manter a pressão arterial média (MAP) adequada. Azul de metileno pode ser considerado para vasoplegia refratária. Inotrópicos são iniciados após o bypass na sala de cirurgia para o tratamento de disfunção do enxerto e choque cardiogênico. Inotrópicos comumente usados incluem epinefrina, dopamina, milrinona e dobutamina. Vasodilatadores pulmonares inalatórios, se iniciados na sala de cirurgia, devem ser continuados por vários dias pós-operatórios²⁸.

4.4 Suporte circulatório mecânico

Uma pequena porcentagem de pacientes chegará à UTI com alguma forma de suporte circulatório mecânico (SCM). Bombas de balão intra-aórtico (BIA) presentes antes do transplante geralmente não são removidas na sala de cirurgia, devido ao risco aumentado de sangramento com o uso de heparina intraoperatória para bypass cardiopulmonar e coagulopatia pós-operatória. Uma vez que não sejam mais necessários, as BIAs podem ser removidas na UTI após a correção da coagulopatia. Novamente, o SCM – BIA, DAV ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) – pode ser colocado intraoperatoriamente, se o paciente não puder ser desmamado do bypass cardiopulmonar ou se ocorrer disfunção ventricular profunda e instabilidade hemodinâmica apesar da terapia farmacológica máxima²⁸.

4.5 Manejo do ventilador

Os pacientes devem permanecer intubados e ventilados mecanicamente no período pós-operatório imediato. Os objetivos do manejo do ventilador incluem evitar hipóxia, hipercarbica e acidose, que podem levar ao aumento da PAP e exacerbar a disfunção do ventrículo direito, além das altas pressões inspiratórias e auto-PEEP (pressão expiratória final positiva), que podem prejudicar o retorno venoso. Pacientes hemodinamicamente estáveis podem ser desmamados do ventilador e extubados nos primeiros 1-2 dias pós-operatórios²⁸.

4.6 Manejo do volume intravascular

O estado do volume no período pós-transplante imediato depende de vários fatores. O status do volume pré-operatório pode variar de sobrecarga de volume bruto, em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, a euvolemia relativa, em pacientes submetidos a transplante com um DAV. No intraoperatório, mudanças de fluidos ocorrem, devido à ultrafiltração (UF) realizada durante o bypass cardiopulmonar, sangramento, administração de fluidos e transfusão²⁸.

Na UTI, o status do volume pode continuar a mudar com sangramento e transfusão em andamento. O status do volume pode ser avaliado usando monitores hemodinâmicos (PVC, PAP diastólico) ou ecocardiografia. Manter a euvolemia e evitar a sobrecarga de volume do ventrículo direito são primordiais. A diurese pós-operatória pode ser prejudicada por lesão renal aguda. Portanto, a UF ou terapia de substituição renal (RRT) deve ser instituída precocemente se a remoção adequada do volume não puder ser alcançada com farmacoterapia²⁸.

4.7 Avaliação laboratorial

Os laboratórios devem ser verificados com frequência no período pós-operatório. Os gases sanguíneos arteriais podem ser usados para gerenciar a configuração do ventilador e ressuscitação direta. Tendências na hemoglobina, contagem de plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação

podem orientar a transfusão de hemoderivados. Hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia são comuns e devem ser corrigidas. A função renal pode ser monitorada pelos níveis de nitrogênio ureico e creatinina no sangue²⁸.

4.8 Instabilidade hemodinâmica

A instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório pode ser resultado de uma variedade de fatores. Determinar a etiologia da instabilidade pode ser desafiador. Valores laboratoriais, monitoramento hemodinâmico e imagens (por exemplo, ecocardiografia) podem auxiliar no diagnóstico²⁸.

5. COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE PRECOCES

5.1 Rejeição hiperaguda

A rejeição hiperaguda ocorre após a reperfusão do aloenxerto, devido a anticorpos pré-formados contra o doador. Com a disfunção significativa do aloenxerto, essa complicação requer diagnóstico e tratamento rápidos. No caso de instabilidade hemodinâmica profunda, a função cardíaca pode ser apoiada com inotrópicos e vasopressores. SCM, na forma de DAV ou ECMO, deve ser iniciado se necessário. A administração imediata de medicamentos imunossupressores em altas doses deve ocorrer, incluindo corticosteroides IV, terapia de indução citolítica, um antimetabólito e um inibidor de calcineurina (CNI). A plasmaférese pode ser realizada por meio do circuito de bypass e a imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode ser administrada para remover e inativar anticorpos, respectivamente. Uma biópsia endomiocárdica (EMB) pode ser realizada na sala de cirurgia para confirmar o diagnóstico. O retransplante urgente pode ser considerado, mas a mortalidade é alta²⁸.

5.2 Sangramento

A instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório imediato está frequentemente relacionada ao choque hemorrágico. O débito do tubo torácico deve ser monitorado de perto. Os sinais clínicos incluem hipotensão, PVC baixa e baixo DC. Na ecocardiografia, ambos os ventrículos podem parecer subpreenchidos, com dimensões de câmara reduzidas. O sangue para transfusão deve ser leucodepletado para todos os receptores de transplante e ser citomegalovírus (CMV) negativo para receptores CMV negativos. A protamina pode ser administrada para tempo de tromboplastina parcial elevado, e infusões de protamina ou antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido aminocaproico) podem ser continuadas no período pós-operatório para hemorragia maciça²⁸.

5.3 Tamponamento

A apresentação clássica de tamponamento, com taquicardia e equalização de pressões, pode estar ausente ou mascarada no receptor de transplante cardíaco. Hipotensão, PVC elevada e DC baixo podem ser

decorrentes de complicações coexistentes, como falha do ventrículo direito ou disfunção primária do enxerto (PGD). A ecocardiografia transesofágica (ETE) é preferida para auxiliar no diagnóstico, pois as janelas de imagem com ecocardiografia transtorácica são frequentemente inadequadas. No entanto, os achados ecocardiográficos clássicos de tamponamento podem não estar presentes^{29,30}.

A imagem de ETE pode revelar uma coleção de sangue e compressão de câmara específica, em vez do padrão típico de colapso sistólico do AR, seguido por colapso diastólico do ventrículo direito, que é visto com derrame pericárdico concêntrico. Além disso, em um paciente ventilado mecanicamente, variações nas velocidades transvalvares e desvio septal durante o ciclo respiratório podem não ser evidentes. O tamponamento pode ser ainda mais difícil de diagnosticar no cenário de ECMO, onde as câmaras cardíacas foram descomprimadas pelo fluxo de ECMO. O diagnóstico de tamponamento por ETE em um paciente hemodinamicamente instável deve levar à exploração cirúrgica de emergência^{29,30}.

6. DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO

6.1 Definição e classificação

Outra causa comum de instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório imediato é a disfunção primária do enxerto (PGD), definida como disfunção do aloenxerto que ocorre nas primeiras 24 horas após o transplante não atribuível a outras causas. É categorizada em PGD-LV, que inclui tanto a falha biventricular quanto a falha isolada do VE, e PGD-RV, falha isolada do VD³¹. A falha biventricular (28% e 78%) e a falha isolada do RV (17% e 61%) são as mais comuns, enquanto a falha isolada do VE ocorre com menos frequência (5% e 11%)^{32,33}.

A PGD-LV deve ser classificada como leve, moderada ou grave, dependendo dos critérios, incluindo instabilidade hemodinâmica, uso de inotrópicos e dependência de SCM. Não há classificação de gravidade para PGD-RV e os critérios para o diagnóstico incluem instabilidade hemodinâmica, na ausência de pressões elevadas do lado esquerdo, com ou sem a necessidade de um dispositivo de assistência ventricular direita (RVAD)³¹.

6.2 Incidência

A incidência relatada de PGD varia amplamente de 2% a 36% dos transplantes. Antes do relatório de consenso da ISHLT, não havia uma definição padrão para PGD e, portanto, faltam dados precisos de incidência e prevalência. A incidência relatada de PGD ainda pode aumentar, pois muitos pacientes que agora atendem aos critérios para PGD leve, sob as diretrizes da ISHLT, não teriam sido diagnosticados anteriormente^{32,34}.

6.3 Mortalidade

Pacientes que sofrem de PGD apresentam profunda morbidade e mortalidade, que aumentam de acordo com seu agravamento da PGD³³. Na verdade, a PGD é uma das principais causas de morte no período pós-operatório inicial. A mortalidade relatada em 30 dias varia amplamente de 17% a 80%, o que novamente pode ser devido a variações na definição^{32,34}. A mortalidade precoce melhorou ao longo do tempo, à medida que o uso de SCM para PGD aumentou³². As taxas de retransplante variam de 6% a 15%^{34,35}. Apesar da alta mortalidade precoce, a sobrevivência de pacientes que se recuperam de PGD é comparável à de receptores de transplante cardíaco ortotópico sem histórico de PGD³⁵.

6.4 Fatores de risco

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento de PGD foram identificados e podem ser classificados em relacionados ao doador (idade, causa da morte, duração da ressuscitação, doação de múltiplos órgãos e comorbidades como diabetes e hipertensão), relacionados ao receptor (idade, cirurgia cardíaca prévia, disfunção renal ou hepática preexistente e necessidade de inotrópico pré-operatório, SCM ou ventilação mecânica) ou relacionados ao procedimento (incompatibilidade de tamanho doador-receptor, tempo de isquemia e volume do centro de transplante)^{31,33,35}.

Uma pontuação de risco foi desenvolvida para auxiliar na identificação de pacientes em risco de PGD. A pontuação RADIAL, nesse caso, atribui 1 ponto para cada um dos seis critérios a seguir: pressão atrial direita 10 mmHg; idade do receptor 60 anos; diabetes; dependência de inotrópico; idade do doador 30 anos e tempo de isquemia 240 min. O aumento das pontuações RADIAL foi associado ao aumento da mortalidade^{31,33}.

6.5 Gestão

A ISHLT sugere uma abordagem gradual para gerenciar PGD. A identificação e o tratamento de quaisquer causas de falha secundária do enxerto são essenciais. Uma vez que o PGD é diagnosticado, a farmacoterapia deve ser otimizada com inotrópicos, vasopressores e vasodilatadores pulmonares inalatórios. Se a instabilidade hemodinâmica persistir, o início precoce de SCM é recomendado, primeiro com um BIA, seguido por DAV temporário ou ECMO, conforme necessário³¹. Se não houver evidência de recuperação do enxerto e SCM não puder ser desmamado após vários dias, o retransplante pode ser considerado²⁸.

6.6 Falha ventricular direita

Quando a falha do VD (RVF) ocorre dentro de 24 horas do transplante, sem uma causa conhecida, é classificada como PGD-RV. No entanto, RVF no período pós-transplante pode frequentemente ser atribuída a condições conhecidas, como hipertensão pulmonar, isquemia e arritmias.

Essas condições são consideradas causas de disfunção secundária do enxerto³¹.

6.7 Fatores de risco

A má perfusão do VD pode resultar de êmbolos aéreos na artéria coronária direita, proteção inadequada no bypass e hipotensão. O VD do doador pode sofrer estressores específicos do transplante adicionais, como tempo de isquemia fria, lesão de reperfusão, obstrução mecânica no nível da anastomose da artéria pulmonar e incompatibilidade de tamanho doador-receptor. Muitos receptores têm hipertensão pulmonar preexistente. O VD do doador implantado, anteriormente ingênuo a PAP elevado, agora deve ejetar contra o aumento da pós-carga.

A hipertensão pulmonar pode ser estimulada por hipercarbia, hipóxia, acidose e reações de protamina. Também ocorrem grandes mudanças de volume intraoperatório. O VD de parede fina é muito sensível a mudanças agudas de pressão e volume, levando à dilatação do VD, diminuição da contratilidade e regurgitação tricúspide (RT). No pós-operatório, a lesão do VD pode persistir com hipotensão refratária, devido a choque vasodilatador, distúrbios ácido-base recorrentes e perda contínua de sangue com transfusão subsequente^{36,37}.

6.8 Diagnóstico

A RVF deve ser suspeitada em um paciente hemodinamicamente instável com PVC elevada, CO diminuído e PCWP normal. A ecocardiografia é considerada a melhor ferramenta de diagnóstico. Além da avaliação qualitativa do movimento da parede do VD por ETE, o VD pode ser avaliado quantitativamente por uma série de parâmetros. A dilatação do anel tricúspide está frequentemente presente, e a RT resultante pode ser visualizada usando Doppler de fluxo colorido³⁸. A sobrecarga de pressão e volume do VD pode resultar em um desvio para a esquerda do septo interventricular e um VE em "formato de D". O VE também pode parecer subpreenchido, devido à interdependência ventricular^{36,37}.

6.9 Profilaxia e tratamento

A profilaxia contra a RVF é iniciada no centro cirúrgico e continuada por vários dias após o transplante, independentemente da presença de disfunção real do VD. Tanto a hipo quanto a hipervolemia do VD devem ser evitadas, com administração criteriosa de fluidos e sangue, diurese agressiva e UF/RRT precoce. Grandes pressões inspiratórias ou pressão expiratória final autopositiva (auto-PEEP) durante a ventilação mecânica podem reduzir o retorno venoso e resultar em hipovolemia relativa. As configurações do ventilador devem ser ajustadas para atingir ventilação e oxigenação adequadas usando as pressões mais baixas³⁷.

O suporte inotrópico é fornecido com infusões de epinefrina, dopamina, milrinona e/ou dobutamina. Os vasopressores podem ser titulados

para atingir a pressão arterial média (PAM) adequada. A hipocalcemia deve ser corrigida, pois está associada à diminuição da contratilidade. Vasodilatadores pulmonares inalatórios são usados para reduzir a pós-carga do VD. O óxido nítrico inalatório (iNO) é um radical livre de oxigênio, que promove o relaxamento do músculo liso vascular, resultando em vasodilatação. O iNO pode levar à metemoglobinemia³⁹.

Epoprostenol ou prostaciclina (PGI₂) e iloprost, um análogo sintético de PGI₂, causam vasodilatação direta dos leitos vasculares pulmonares. Ambos podem causar inibição da agregação plaquetária com risco aumentado de sangramento. Importante mencionar que o epoprostenol é contraindicado em pacientes com disfunção grave do VE, pois aumenta a mortalidade⁴⁰. Todos os três agentes são eficazes na redução da PAP e no aumento do CO³⁹.

Os vasodilatadores pulmonares inalatórios são preferidos aos medicamentos intravenosos, pois têm efeitos mínimos na pressão arterial sistêmica³⁹. Elevações dinâmicas na PAP devem ser evitadas, garantindo oxigenação e ventilação adequadas e estado ácido-base normal. Se a RVF se desenvolver ou piorar apesar do tratamento médico máximo, o SCM deve receber um BIA, RVAD temporário ou ECMO^{28,37}.

7. ARRITMIAS

Anormalidades de condução no receptor de transplante cardíaco são multifatoriais e podem estar relacionadas à fisiologia do transplante, técnica cirúrgica e complicações relacionadas ao procedimento, como rejeição e vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV).

7.1 Mecanismo

O coração transplantado desnervado não exibe comportamento autonômico normal ou resposta a medicamentos. A perda de entrada parassimpática do nervo vago resulta em uma frequência cardíaca de repouso mais alta para receptores de transplante, tipicamente 90 a 100 batimentos por minuto. Também é improvável que os pacientes experimentem angina em resposta à isquemia, devido à perda da sinalização eferente. A reinervação cardíaca pode ser possível vários anos após o transplante, mas os relatos são variáveis³¹. Algumas anormalidades de condução estão relacionadas à técnica cirúrgica do transplante. Na técnica biatrial, uma porção do átrio direito (AD) do receptor é anastomosada ao AD do doador e isso está associado ao risco de lesão ao nó sinoatrial³².

A técnica biatrial está associada a um risco aumentado de arritmias atriais³². Esses pacientes também apresentam taxas mais altas de bradiarritmias, que requerem implante de marcapasso permanente e mortalidade ligeiramente pior do que pacientes submetidos a transplante bicaval^{41,42}. O uso da técnica bicaval, na qual as veias cavas do doador são anastomosadas às veias cavas do receptor, está aumentando⁴².

7.2 Arritmias atriais

Arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial (FA), flutter atrial (AFL) e taquicardias supraventriculares, são o tipo mais comum de arritmia pós-transplante⁴³. Apesar de sua frequência, as arritmias atriais ocorrem em receptores de transplante ortotópico em uma taxa muito menor do que em outros pacientes pós-cirurgia cardíaca⁴⁴. A maioria dos episódios de FA ocorreu dentro de 2 semanas do transplante, enquanto o AFL se apresenta mais comumente após as primeiras 2 semanas. Uma proporção significativa de FA e AFL está associada à rejeição aguda e/ou vasculopatia do enxerto cardíaco (CAV), portanto, FA/AFL novo ou sustentado deve levar a um exame adequado^{43,45}.

7.3 Arritmias ventriculares

Arritmias ventriculares não são comuns, mas estão associadas ao aumento da mortalidade⁴⁷. Taquicardia ventricular (TV) anos após o transplante pode ser indicativa de CAV grave⁴⁸. A ISHLT recomenda angiografia coronária e biópsia endomiocárdica (BEM) para qualquer paciente com TV sustentada²⁸. O implante de CDI também deve ser considerado⁴⁷.

8. IMUNOSSUPRESSÃO

A terapia imunossupressora é essencial para a sobrevivência do enxerto após transplante ortotópico. A rejeição pode ocorrer a qualquer momento ao longo da vida do aloenxerto, desde rejeição hiperaguda imediatamente após a reperusão do aloenxerto até rejeição aguda durante todo o período pós-transplante ortotópico e rejeição crônica na forma de CAV. A rejeição aguda pode resultar de mecanismos celulares (mediados por células T) ou mediados por anticorpos⁴⁹.

A maioria dos medicamentos imunossupressores é projetada para combater a função e a proliferação das células T. Todos os tipos de rejeição estão associados a morbidade e mortalidade significativas. Portanto, medidas agressivas devem ser tomadas para prevenir e tratar a rejeição. A terapia imunossupressora, porém, vem com suas próprias complicações, mais notavelmente o risco aumentado de infecção e malignidade e efeitos colaterais tóxicos de medicamentos. A imunossupressão pode ser dividida em três fases distintas: terapia de indução, terapia de manutenção e tratamento da rejeição^{50,51}.

8.1 Terapia de indução

A terapia de indução é administrada nos estágios iniciais após transplante ortotópico e pode reduzir tanto a incidência de rejeição aguda quanto a progressão de CAV⁵²⁻⁵⁴. No entanto, a terapia de indução permanece controversa, pois um benefício de sobrevida global não foi demonstrado^{52,53}. A ISHLT não recomenda o uso rotineiro de agentes de indução, embora eles possam ser considerados em pacientes com

insuficiência renal para retardar o início de inibidores de calcineurina (CNIs) nefrotóxicos²⁸.

Pacientes com maior risco de rejeição – ou seja, pacientes sensibilizados, pacientes submetidos a retransplante e mulheres multiparas – também podem se beneficiar da terapia de indução com sobrevida melhorada. Quase metade de todos os pacientes submetidos a transplante recebem terapia de indução como parte de seu regime imunossupressor⁵⁵.

8.2 Medicamentos

Existem duas classes de medicamentos de indução: agentes depletors de células T e antagonistas do receptor de interleucina-2-alfa (IL-2 RA). A globulina antitímócito (ATG) é um anticorpo policlonal, que resulta na morte de células T por meio da citólise mediada por CD3, enquanto o alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de rato que causa a morte de células T e B, por meio de uma via mediada por CD52. Anticorpo monoclonal quimérico (camundongo/humano) IL-2 RA, o basiliximabe reduz a proliferação de células T⁵⁰. A ATG pode resultar em síndrome de liberação de citocina, doença do soro e citopenias. Além disso, a infecção ocorre mais frequentemente com ATG do que com basiliximabe ou sem indução, sendo o basiliximabe geralmente bem tolerado⁵⁶.

8.3 Eficácia

A eficácia da terapia de indução não é clara, pois os dados são mistos. Meta-análises não conseguiram demonstrar um benefício claro de um agente sobre outro ou sobre nenhum agente de indução^{53,55}. Pode haver um benefício de sobrevivência apenas para pacientes com risco muito alto de morte por rejeição⁵⁵. Uma análise recente de grande volume do registro ISHLT demonstrou um benefício de sobrevivência de 5 e 10 anos com ATG sobre basiliximabe⁵⁷, mas outros estudos não conseguiram mostrar nenhuma diferença^{58,59}.

8.4 Manutenção

A imunossupressão de manutenção visa prevenir a rejeição aguda. As quatro classes de medicamentos usados para manutenção incluem: CNIs, antimetabólitos, corticosteroides e inibidores do sinal de proliferação (PSIs). Mais de 80% dos pacientes estão em um regime que inclui tacrolimus (um CNI), micofenolato mofetil (MMF) – um antimetabólito – e prednisona, pois esta combinação é a mais eficaz na prevenção da rejeição⁶⁰. A abordagem geral para imunossupressão envolve uma estratégia agressiva logo após o transplante, com uma diminuição gradual da intensidade ao longo do tempo²⁸.

Os inibidores de calcineurina CNIs levam à inibição da transcrição da interleucina-2, o que acaba por interferir na proliferação de células T⁵⁰. Tacrolimus e ciclosporina são os dois CNIs atualmente em uso, embora o tacrolimus tenha efetivamente substituído a ciclosporina como agente preferido. O tacrolimus está associado a uma menor incidência de rejeição

do que a ciclosporina, embora as taxas de sobrevivência sejam semelhantes⁶¹.

Os efeitos colaterais do tacrolimus são mais bem tolerados do que os da ciclosporina, correspondentes a menores taxas de hipertensão e hiperlipidemia, mas também a aumento do risco de diabetes mellitus. As taxas de nefrotoxicidade, neurotoxicidade, infecção e malignidade são comparáveis entre os dois medicamentos⁶².

A ISHLT recomenda um CNI como um componente fundamental para o regime imunossupressor. O tacrolimus deve ser iniciado imediatamente após o transplante ortotópico, a menos que o início tenha sido adiado devido à insuficiência renal crônica, caso em que a imunossupressão de indução deve ser considerada. Os níveis séricos de tacrolimus devem ser monitorados com frequência para orientar a dosagem. Se um paciente apresentar efeitos colaterais intoleráveis, diminuir a dose, mudar para um CNI diferente ou adicionar um PSI pode ser útil ²⁸.

8.5 Antimetabólitos

Os antimetabólitos são usados em conjunto com CNIs para imunossupressão de manutenção. Azatioprina e MMF interferem na síntese de purina de novo e na replicação do DNA, levando à inibição da proliferação de células T e B. O MMF se tornou o agente preferido, pois está associado a menos rejeição e melhor sobrevida do que a azatioprina⁶³.

8.6 Corticosteroides

Os corticosteroides são o terceiro componente da chamada terapia tripla de imunossupressão de manutenção. Funcionam por meio de múltiplos mecanismos de ação para gerar uma profunda resposta anti-inflamatória e anti-imune. O perfil de efeitos colaterais é extenso e inclui hipertensão, má cicatrização de feridas e diabetes mellitus, entre outros⁵¹. Corticosteroides são administrados em doses muito altas, começando intraoperatoriamente, para atenuar a resposta imunológica do receptor. Uma redução agressiva é iniciada logo depois. Para reduzir o risco de efeitos colaterais, devem ser feitas tentativas de desmamar completamente os esteroides quando o risco de rejeição for baixo²⁸.

8.7 Inibidores do sinal de proliferação

Os PSIs são a quarta classe de medicamentos que, às vezes, são incluídos no regime de manutenção. O mecanismo de ação do sirolimus e do everolimus envolve interferir na sinalização celular para resultar na diminuição da proliferação de linfócitos T e B⁵¹. Os PSIs não são recomendados como terapia de manutenção inicial em receptores de transplante ortotópico, devido às maiores taxas de rejeição e outros efeitos colaterais nos primeiros seis meses²⁸. Em pacientes com disfunção renal significativa, a troca de CNI nefrotóxico para PSI, ou simplesmente a redução da dose de CNI após o início do PSI, pode levar a melhorias na função

renal⁶⁴. No entanto, esses benefícios podem não ser sustentados no acompanhamento de longo prazo⁶⁵.

9. REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição aguda é um contribuinte significativo para a mortalidade, sendo responsável por até 12% de todas as mortes em 1-3 anos após o transplante. Tanto o maior número de episódios de rejeição por paciente quanto os maiores graus de gravidade da rejeição se correlacionam com a diminuição da sobrevida⁶⁶.

As mortes relacionadas à rejeição aguda são mais comuns em receptores mais jovens, com idade entre 18 e 29 anos, e diminuem com o aumento da idade^{67,68}. A vigilância de rotina por EMB é realizada com frequência no período pós-transplante inicial e em intervalos cada vez maiores se nenhuma rejeição for detectada. A EMB também deve ser obtida com qualquer suspeita de rejeição. A rejeição aguda pode ser causada por rejeição celular aguda (RCA), rejeição mediada por anticorpos (RAM) ou um padrão de rejeição mista²⁸.

10. REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

A maioria dos episódios de rejeição é causada por RAC, um processo mediado por células T caracterizado pela infiltração de células inflamatórias, incluindo linfócitos, macrófagos e eosinófilos, que leva à necrose dos miócitos. Essas sequelas podem ser visualizadas em tecido obtido de EMB⁴⁹.

10.1 Tratamento

A ISHLT publicou diretrizes sobre como abordar a RAC após o transplante cardíaco. Todos os pacientes sintomáticos devem ser hospitalizados e tratados, independentemente da gravidade da rejeição, com pacientes hemodinamicamente instáveis sendo admitidos na UTI. A terapia inicial recomendada para rejeição sintomática é com o uso de corticosteroides IV em altas doses. A ATG pode ser adicionada para instabilidade hemodinâmica ou se não houver resposta clínica aos esteroides dentro de 12 a 24 horas³.

Cuidados de suporte com inotrópicos, SCM e vasopressores podem ser necessários para tratar choque cardiogênico ou vasodilatador. Profilaxia antimicrobiana adicional contra infecções oportunistas é necessária no contexto de imunossupressão agressiva. A imunossupressão de manutenção deve ser ajustada, conforme apropriado, para reduzir o risco de rejeição recorrente. A EMB de acompanhamento, realizada 1-2 semanas após o tratamento, e o monitoramento serial da função cardíaca com ecocardiografia são úteis para determinar a eficácia do tratamento²⁸.

A rejeição mediada por anticorpos AMR é iniciada por anticorpos desenvolvidos contra o endotélio capilar do aloenxerto. A cascata do complemento é ativada, e alterações histológicas e imunopatológicas subsequentes levam a lesão vascular, coagulação e morte do tecido. Além

disso, a disfunção clínica do enxerto, na forma de função cardíaca reduzida que requer inotrópicos e/ou SCM, pode ocorrer. A AMR é confirmada a partir de achados em EMBs^{69,70}.

10.2 Incidência

A ISHLT não coleta dados específicos sobre os diferentes tipos de rejeição. Além disso, mais da metade de todos os centros de transplante continuam a diagnosticar RAM com base na presença de disfunção cardíaca e na ausência de infiltrados celulares na EMB⁷¹. Portanto, entender a incidência de RAM e seus resultados associados é difícil. As incidências relatadas variam de 10% a 40%⁷². Entre 19% e 97% dos pacientes diagnosticados com RAM terão anticorpos específicos do doador em seu soro no momento do diagnóstico. Não há terapias direcionadas para prevenir RAM, por isso, ela continua a contribuir para a morbidade e mortalidade de receptores de transplante ortotópico^{73,74}.

10.3 Fatores de risco

Mulheres, particularmente mulheres multíparas, são mais propensas a desenvolver RAM, assim como pacientes CMV-positivos e aqueles com histórico de transplante anterior, com DAV pré-transplante e com anticorpo reativo elevado, no painel pré-transplante, ou novos anticorpos anti-HLA circulantes pós-transplante^{69,74}. Há uma correlação significativa entre episódios de RAC grave e o desenvolvimento subsequente de aloanticorpos, sugerindo que o RAC aumenta o risco de AMR^{75,76}.

10.4 Tratamento

Não está claro se a AMR assintomática deve ser tratada⁷¹. Mas, devido ao aumento das taxas de CAV e mortalidade com AMR assintomática, pode ser razoável tratar todos os casos de AMR⁷⁷. As diretrizes da ISHLT para o tratamento de AMR recomendam terapia imunossupressora agressiva, incluindo corticosteroides IV em altas doses e terapia citolítica. Plasmaferese ou IVIG podem ser usados para remover ou inativar os anticorpos ofensivos²⁸.

Se houver comprometimento hemodinâmico, inotrópicos IV, vasopressores e/ou SCM podem ser necessários para dar suporte à função do enxerto. A anticoagulação sistêmica pode reduzir o risco de trombo intracardiaco ou intravascular^{28,69}. A EMB de acompanhamento deve ser realizada após várias semanas, com biópsias seriadas até que os achados imunopatológicos sejam resolvidos. Rituximabe, um anticorpo monoclonal contra o marcador de células B pan CD20, é algumas vezes usado para AMR refratária. Se o tratamento não for bem-sucedido, o retransplante pode ser considerado, mas os resultados não são promissores⁶⁹.

REFERÊNCIAS

1. Demiralp G, Arrigo RT, Cassara C, Johnson MR. Heart Transplantation-Postoperative Considerations. *Crit Care Clin.* 2024;40:137–57.
2. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: A Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32:423–7.
3. DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA, et al. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42:409–22.
4. Bergenfeldt H, Andersson B, Bucin D, Stehlik J, Edwards L, Radegran G, et al. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:892–8.
5. Firoz A, Geier S, Yanagida R, Hamad E, Rakita V, Zhao H, et al. Heart Transplant Human Leukocyte Antigen Matching in the Modern Era. *J Card Fail.* 2023; Epub ahead of print.
6. Gavroy B, Timmermans T, Van Caenegem O, Mastrobuoni S, Jacquet L, Latinne D, et al. Significance of HLA matching and anti-HLA antibodies in heart transplant patients receiving induction therapy? *Transpl Immunol.* 2022;75:101706.
7. Tatum R, Briasoulis A, Tchantchaleishvili V, Massey HT. Evaluation of donor heart for transplantation. *Heart Fail Rev.* 2022;27:1819–27.
8. Guglin M, Kozaily E, Kittleson MM. Choosing wisely: Incorporating appropriate donor-recipient size matching in heart transplantation. *Heart Fail Rev.* 2023;28:967–75.
9. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:156–65.
10. Miller RJH, Hedman K, Amsallem M, Tulu Z, Kent W, Fatehi-Hassanabad A, et al. Donor and Recipient Size Matching in Heart Transplantation With Predicted Heart and Lean Body Mass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;34:158–67.
11. Kasturi S, Kumaran T, Shetty V, Punnen J, Subramanya S, Raghuraman B, et al. Oversized donor heart transplantation-clinical experience with an underestimated problem. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;37:631–8.

12. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, 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*. 2019;38:1056–66.
13. Pradegan N, Gallo M, Fabozzo A, Toscano G, Tarzia V, Gerosa G. Nonischemic Donor Heart Preservation: New Milestone in Heart Transplantation History. *ASAIO J*. 2023;69:725–33.
14. Kim ST, Helmers MR, Iyengar A, Han JJ, Patrick WL, Weingarten N, et al. Interaction between donor obesity and prolonged donor ischemic time in heart transplantation. *J Cardiol*. 2022;80:351–7.
15. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2018;45:17–22.
16. Tang PC, Wu X, Zhang M, Likosky D, Haft JW, Lei I, et al. Determining optimal donor heart ischemic times in adult cardiac transplantation. *J Card Surg*. 2022;37:2042–50.
17. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjöberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun*. 2020;11:2976.
18. Liu J, Yang BQ, Itoh A, Masood MF, Hartupee JC, Schilling JD. Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. *Transplant Direct*. 2021;7:e642.
19. Immohr MB, Aubin H, Westenfeld R, Erbel-Khurtsidze S, Tudorache I, Akhyari P, et al. Heart Transplantation of the Elderly-Old Donors for Old Recipients: Can We Still Achieve Acceptable Results? *J Clin Med*. 2022;11:929.
20. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:790–6.
21. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: Expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:672–8.
22. Siddiqi HK, Schlendorf KH. Hepatitis C Positive Organ Donation in Heart Transplantation. *Curr Transplant Rep*. 2021;8:359–67.

23. Kim ST, Iyengar A, Helmers MR, Weingarten N, Rekhtman D, Song C, et al. Outcomes of COVID-19-Positive Donor Heart Transplantation in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029178.
24. Gernhofer YK, Bui QM, Powell JJ, Perez PM, Jones J, Batchinsky AI, et al. Heart transplantation from donation after circulatory death: Impact on waitlist time and transplant rate. *Am J Transplant.* 2023;23:1241–55.
25. Urban M, Moody M, Lyden E, Kinen L, Castleberry AW, Siddique A, et al. Impact of donation after circulatory death heart transplantation on waitlist outcomes and transplantation activity. *Clin Transplant.* 2023;37:e14942.
26. Fu S, Inampudi C, Ramu B, Gregoski MJ, Atkins J, Jackson GR, et al. Impact of Donor Hemodynamics on Recipient Survival in Heart Transplantation. *J Card Fail.* 2023;29:1288–95.
27. Maning J, Blumer V, Hernandez G, Acuna E, Li H, Chaparro S V. Bicaval vs biatrial anastomosis techniques in orthotopic heart transplantation: An updated analysis of the UNOS database. *J Card Surg.* 2020;35:2242–7.
28. 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 Transpl* 2010;29(8):914e56.
29. Chandraratna PA, Mohar DS, Sidarous PF. Role of echocardiography in the treatment of cardiac tamponade. *Echocardiography* 2014;31(7):899e910.
30. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(2):119e46.
31. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2014;33(4):327e40.
32. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(6):644e51.
33. Cosio Carmena MD, Gomez Bueno M, Almenar L, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transpl* 2013;32(12):1187e95.

34. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 2010;90(4):444e50.
35. Kwon MH, Wong SY, Ardehali A, et al. Primary graft dysfunction does not lead to increased cardiac allograft vasculopathy in surviving patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(3):869e73.
36. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(3):226e41.
37. Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009;108(2):422e33.
38. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685e713.
39. Khan TA, Schnickel G, Ross D, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(6):1417e24.
40. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134(1):44e54.
41. Cantillon DJ, Tarakji KG, Hu T, et al. Long-term outcomes and clinical predictors for pacemaker-requiring bradyarrhythmias after cardiac transplantation: analysis of the UNOS/OPTN cardiac transplant database. *Heart Rhythm* 2010;7(11):1567e71.
42. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, et al. 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):700-8, 8 e1e2.
43. Vaseghi M, Boyle NG, Kedia R, et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(23):2241e9.

44. Khan M, Kalahasti V, Rajagopal V, et al. Incidence of atrial fibrillation in heart transplant patients: long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(8):827e31.
45. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transpl* 2006;25(1):53e60.
46. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Patel N, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2010;106(5):737e41.
47. Chang HY, Lo LW, Feng AN, et al. Long-term follow-up of arrhythmia characteristics and clinical outcomes in heart transplant patients. *Transpl Proc* 2013;45(1):369e75.
48. Thajudeen A, Stecker EC, Shehata M, et al. Arrhythmias after heart transplantation: mechanisms and management. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2), e001461.
49. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transpl* 2005;24(11):1710e20.
50. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(24):3734e40.
51. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(25):3858e65.
52. Emin A, Rogers CA, Thekkudan J, et al. Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: a UK National study. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(7):770e7.
53. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12), CD008842.
54. Azarbal B, Cheng R, Vanichsarn C, et al. Induction therapy with antithymocyte globulin in patients undergoing cardiac transplantation is associated with decreased coronary plaque progression as assessed by intravascular ultrasound. *Circ Heart Fail* 2016;9(1), e002252.

55. Ensor CR, Cahoon Jr WD, Hess ML, et al. Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review. *Prog Transpl* 2009;19(4):333e41. quiz 42.
56. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy* 2014;6(2):181e94.
57. Ansari D, Lund LH, Stehlik J, et al. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J Heart Lung Transpl* 2015;34(10):1283e91.
58. Whitson BA, Kilic A, Lehman A, et al. Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. *Clin Transpl* 2015;29(1):9e17.
59. Haddad M, Alghofaili FS, Fergusson DA, et al. Induction immunosuppression after heart transplantation: monoclonal vs. polyclonal antithymoglobulins. Is there a difference? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(5):415e9.
60. Teebken OE, Struber M, Harringer W, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. *Transpl Proc* 2002;34(4):1265e8.
61. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipientsea large European trial. *Am J Transpl* 2006;6(6):1387e97.
62. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a metaanalysis. *J Heart Lung Transpl* 2009;28(1):58e66.
63. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2005;79(3):S45e6.
64. Kaplinsky E, Gonzalez-Costello J, Manito N, et al. Renal function improvement after conversion to proliferation signal inhibitors during long-term follow-up in heart transplant recipients. *Transpl Proc* 2012;44(9):2564e6.
65. Guethoff S, Stroeh K, Grinninger C, et al. De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantatione8-year results. *J Heart Lung Transpl* 2015;34(5):634e42.

66. Soderlund C, Ohman J, Nilsson J, et al. Acute cellular rejection the first year after heart transplantation and its impact on survival: a single-centre retrospective study at Skane University Hospital in Lund 1988e2010. *Transpl Int* 2014;27(5):482e92.
67. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transpl* 2017;36(4):407e17.
68. George JF, Taylor DO, Blume ED, et al. Minimizing infection and rejection death: clues acquired from 19 years of multiinstitutional cardiac transplantation data. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(2):151e7.
69. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(18):1608e39.
70. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2013;32(12):1147e62.
71. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(3):252e69.
72. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, et al. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transpl Proc* 2004;36(10):3171e2.
73. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol* 2011;72(1):5e10.
74. Zhang Q, Cecka JM, Gjertson DW, et al. HLA and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Transplantation* 2011;91(10):1153e8.
75. Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation* 2005;80(8):1019e25.

76. Shahzad K, Aziz QA, Leva JP, et al. New-onset graft dysfunction after heart transplantation incidence and mechanism related outcomes. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(2):194e203.

77. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transpl* 2009;28(8):781e4.