

CAPÍTULO 11

ARTIGO DE REVISÃO

FATORES CRÍTICOS NA RECUPERAÇÃO E REABILITAÇÃO DE PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Autor Principal**Mara Flávia Mamedio Avallone****Coautores**

Adriano Rodrigues das Neves

Fernando Henrique Rocha Fontoura

Mayara Borges Lourenço de Sousa

Elaine Guimarães de Souza

Fábio Padilha de Moraes

Moises Santos de Sousa

Resumo O transplante cardíaco consolida-se na medicina como o procedimento de eleição e a intervenção essencial para indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca avançada, especificamente naqueles casos em que a patologia se manifesta de forma refratária a todas as modalidades de tratamento clínico convencional e otimizado. Embora as últimas décadas tenham sido marcadas por avanços cirúrgicos extraordinários e pelo refinamento das estratégias imunossupressoras, a literatura médica é enfática ao determinar que a sobrevida a longo prazo e a recuperação da qualidade de vida não dependem exclusivamente do ato operatório, mas sim de um rigoroso manejo nos cuidados pós-operatórios. Esses cuidados são estruturados de forma multidisciplinar e abrangem eixos fundamentais que incluem o manejo preciso da terapia imunossupressora, a vigilância diagnóstica e o tratamento imediato de episódios de rejeição, o controle rigoroso de patógenos para prevenir infecções oportunistas, a implementação de programas de reabilitação cardiovascular e o suporte psicossocial contínuo. Em relação à terapia imunossupressora, o desafio clínico consiste no equilíbrio dinâmico entre a eficácia na prevenção da rejeição do enxerto e a mitigação de efeitos adversos graves, como a nefrotoxicidade induzida por fármacos e o aumento da vulnerabilidade a infecções. A rejeição aguda, particularmente frequente nos meses iniciais após o transplante, exige um monitoramento vigilante por meio de biópsias endomiocárdicas ou pelo uso crescente de biomarcadores moleculares menos invasivos. Paralelamente, a rejeição crônica, que frequentemente se manifesta sob a forma de vasculopatia do enxerto, permanece como um fator limitante que pode comprometer o prognóstico e a longevidade do transplantado. O cenário infeccioso impõe uma barreira adicional, demandando profilaxias adequadas e a detecção precoce de sinais clínicos que sugiram invasões virais, fúngicas ou bacterianas. Por fim, a recuperação funcional plena é mediada pela reabilitação física, que visa restaurar a capacidade hemodinâmica, aliada a um suporte psicossocial que garanta a

adesão ao tratamento e a estabilidade emocional necessária para o enfrentamento da cronicidade pós-transplante.

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

1. INTRODUÇÃO: A EVOLUÇÃO HISTÓRICA E O DESENVOLVIMENTO DA TERAPIA DEFINITIVA

O transplante cardíaco representa o ápice da terapêutica para pacientes que atingiram o estágio terminal da insuficiência cardíaca, onde o coração nativo não possui mais reserva funcional para sustentar a demanda metabólica sistêmica. A trajetória científica para viabilizar este procedimento foi marcada por séculos de experimentação e superação de barreiras biológicas. Os primeiros registros sistemáticos de tentativas de transplante cardíaco remontam ao ano de 1905, quando os pesquisadores Carrel e Guthrie, na Universidade de Chicago, realizaram experimentos pioneiros em modelos caninos. Posteriormente, em 1933, Mann deu continuidade a essas investigações, consolidando a base experimental para a cirurgia de substituição do órgão.

Na década de 1950, o campo experimentou uma aceleração científica notável. Marcus, na Escola Médica de Chicago, dedicou-se ao estudo minucioso de métodos de preservação de enxertos, buscando simultaneamente desenvolver técnicas que permitissem ao coração transplantado atuar de forma mecânica eficaz como uma bomba propulsora. Entre os anos de 1951 e 1962, o cientista Demikhov estabeleceu as fundações teóricas e práticas para o transplante cardíaco heterotópico através de extensos experimentos animais. O controle da temperatura corporal também se mostrou um divisor de águas: em 1953, Neptune introduziu a aplicação de hipotermia sistêmica tanto no doador quanto no receptor, visando proteger os tecidos durante o período de isquemia. Complementarmente, Webb e Howard integraram o uso de soluções ricas em potássio para a preservação otimizada dos enxertos em 1957.

O marco do primeiro transplante cardíaco ortotópico em cães foi atingido por Goldberg em 1959, na Universidade de Maryland. No mesmo período, Cass e Brock, em Londres, inovaram ao introduzir a técnica bicaval, que permitia uma anastomose mais anatômica das veias cavas. Simultaneamente, Shumway, em Stanford, aperfeiçoava o transplante ortotópico com o suporte do bypass cardiopulmonar, técnica que viria a se tornar o padrão-ouro. À medida que a compreensão sobre a rejeição imunológica avançava, Lower demonstrou em 1960 que o uso combinado de corticosteroides e azatioprina poderia elevar a sobrevivência do receptor para além de seis meses.

A transição para a prática humana ocorreu em etapas dramáticas. Em 1964, Hardy realizou o primeiro xenotransplante em um ser humano utilizando um coração de chimpanzé. Porém, o dia 3 de dezembro de 1967 é reconhecido mundialmente pelo

primeiro transplante cardíaco inter-humano bem-sucedido, realizado pelo Dr. Christiaan Nethling Barnard na África do Sul. O receptor, um homem de 54 anos com cardiopatia isquêmica terminal, sobreviveu 18 dias com o órgão de uma doadora jovem vítima de atropelamento. Este evento não apenas provou a viabilidade técnica da cirurgia, mas também inaugurou uma era de progresso contínuo no manejo imunológico e cirúrgico do transplante cardíaco.

2. O PROCESSO CRÍTICO DE SELEÇÃO DO ENXERTO

O sucesso clínico do transplante e a recuperação imediata do paciente dependem intrinsecamente de uma seleção criteriosa do enxerto. Este processo envolve uma análise multifatorial que busca a compatibilidade biológica e mecânica ideal entre o doador e o receptor.

2.1 Compatibilidade imunológica: sistemas ABO e HLA

A compatibilidade sanguínea e tecidual é o primeiro filtro de segurança no transplante. Os antígenos do grupo sanguíneo ABO, localizados nas membranas dos eritrócitos e nas células endoteliais vasculares, desempenham um papel central. Em pacientes adultos, a incompatibilidade ABO desencadeia uma reação imunológica catastrófica: os anticorpos pré-formados (anti-A ou anti-B) ligam-se ao endotélio do enxerto, ativando a cascata do complemento e resultando na rejeição hiperaguda, caracterizada por trombose vascular difusa e necrose do tecido cardíaco. No entanto, devido à escassez de órgãos, protocolos modernos realizados após 2005 têm explorado transplantes ABO-incompatíveis com resultados encorajadores, desde que amparados por uma imunossupressão intensificada, não demonstrando disparidades significativas na mortalidade em relação aos casos compatíveis.

O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) constitui outra barreira biológica complexa. Estas glicoproteínas, codificadas no cromossomo 6, são divididas em Classe I (HLA-A, B, C), reconhecidas pelos linfócitos T citotóxicos CD8+, e Classe II (HLA-DQ, DP, DR), identificadas pelas células T auxiliares CD4+. A produção de anticorpos anti-HLA é um fator de risco em mulheres múltiparas, pacientes com transplantes prévios ou usuários de dispositivos de assistência ventricular. Embora muitos centros não exijam uma compatibilidade perfeita de HLA para o coração (ao contrário do que ocorre no transplante renal), a literatura sugere que a incompatibilidade está diretamente ligada ao aumento da incidência de vasculopatia do enxerto a longo prazo. Diante disso, o uso de terapias de indução em pacientes sensibilizados torna-se uma estratégia essencial para viabilizar o transplante e proteger o órgão.

2.2 Parametrização e ajuste do tamanho do enxerto

Um dos fatores mais determinantes para a estabilidade hemodinâmica pós-operatória é a correspondência antropométrica entre o doador e o receptor. Historicamente, esta avaliação baseava-se em medidas simplistas como peso,

altura e índice de massa corporal (IMC). No entanto, a ciência médica evoluiu para parâmetros mais precisos, como a *Predicted Heart Mass* (PHM) — que calcula a massa somada dos ventrículos — e a *Predicted Lean Body Mass* (PLBM). O PHM tem se mostrado um preditor superior de mortalidade em um ano, permitindo uma seleção mais refinada do implante.

A fisiopatologia por trás de um enxerto subdimensionado (*under-sized*) é grave: corações pequenos demais para a demanda metabólica do receptor apresentam falha cronotrópica. Para compensar o débito cardíaco insuficiente, o organismo eleva cronicamente as pressões de enchimento, o que induz estresse mecânico sobre o enxerto e compromete a sobrevivência do paciente. Em contrapartida, enxertos maiores (*over-sized*) tendem a se adaptar melhor às necessidades sistêmicas, embora existam controvérsias na literatura: enquanto alguns estudos não indicam prejuízos a curto prazo, outros sugerem uma possível elevação da mortalidade ao final de um ano devido a distúrbios de acomodação espacial e hemodinâmica.

2.3 Impacto da isquemia e mecanismos de lesão de reperfusão

O intervalo temporal compreendido entre o momento da extração do enxerto no corpo do doador e o término de sua implantação no receptor é definido como tempo isquêmico, uma variável crítica que dita não apenas a viabilidade celular imediata do órgão, mas também o prognóstico de sobrevida do paciente transplantado. O método convencional para a transferência desses órgãos baseia-se na técnica de armazenamento a frio estático, onde o coração é imerso em soluções de preservação cardioplégica em temperaturas baixas e transportado em recipientes isolantes térmicos. No entanto, a indução da hipotermia, embora necessária para reduzir a taxa metabólica, impõe agressões biológicas significativas: a baixa temperatura provoca uma redistribuição de lipídios nas membranas celulares, o que compromete a integridade estrutural das células e força um desvio metabólico da via aeróbica para a anaeróbica, resultando em um estado de estresse oxidativo agudo.

A fisiopatologia central desse processo é denominada lesão de isquemia/reperfusão. Durante a fase de hipóxia, a interrupção do suprimento de oxigênio gera um déficit crítico na produção de trifosfato de adenosina (ATP). Esta falência energética induz a disfunção dos canais iônicos de sódio e cálcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$), culminando em um acúmulo patológico de cálcio intracelular, o qual atua como gatilho para a produção exacerbada de radicais livres de oxigênio. Paralelamente, o endotélio vascular reage à isquemia secretando fatores vasoconstritores e mediadores pró-inflamatórios que amplificam o dano tecidual na área afetada. No momento da reperfusão — quando o fluxo sanguíneo é restaurado no receptor —, ocorre um influxo maciço de leucócitos, estimulados pela liberação prévia de citocinas e proteases. A tentativa de restauração da função iônica resulta em uma captação ainda maior de cálcio intracelular, provocando

inchaço mitocondrial e uma nova onda de radicais livres, o que pode levar à disfunção primária do enxerto.

Na prática clínica, o tempo isquêmico é classificado como rotineiro, quando inferior a quatro horas, ou prolongado, quando excede este limite. Investigações científicas têm buscado identificar fenótipos de doadores que confirmam maior resiliência ao enxerto contra a isquemia extracorpórea. Curiosamente, estudos indicam que enxertos provenientes de doadores obesos, quando submetidos a tempos isquêmicos prolongados, apresentam uma redução na mortalidade nos primeiros 30 dias e uma menor incidência de falência do enxerto, elevando a sobrevida em um e cinco anos após o procedimento. Esta observação, contudo, não se aplica ao tempo isquêmico de rotina. A hipótese fisiopatológica para este fenômeno reside na ativação da via da leptina, que potencializa a sinalização RISK-NOS, exercendo um efeito de condicionamento isquêmico protetor sobre o miocárdio.

Além disso, a interação entre a idade e a isquemia revela nuances importantes: enxertos de doadores mais velhos expostos a intervalos isquêmicos curtos (inferiores a 120 minutos) apresentam desfechos superiores aos de doadores jovens sob as mesmas condições temporais, sugerindo uma vulnerabilidade diferencial. Observa-se também que doadores do grupo sanguíneo O podem apresentar maior suscetibilidade a lesões durante este período em comparação aos outros grupos. Visando mitigar esses riscos, dispositivos experimentais de preservação *ex vivo* não isquêmica estão sendo testados, permitindo que o coração mantenha um estado metabólico mais próximo do fisiológico fora do organismo, com resultados preliminares altamente encorajadores para o futuro da transplantação.

2.4 Fator etário na seleção do doador

A idade cronológica do doador é um dos pilares da triagem, exercendo influência direta na longevidade funcional do enxerto. Tradicionalmente, o limite superior aceito é de 60 anos, visando minimizar a mortalidade pós-transplante e assegurar que o órgão possua reserva biológica suficiente. A literatura científica estabelece uma correlação inversamente proporcional entre o avanço da idade do doador e a taxa de sobrevivência do receptor. Os mecanismos biológicos que justificam essa tendência incluem o aumento da prevalência de aterosclerose subclínica nos enxertos senescentes, maiores índices de fibrose intersticial, aumento da vulnerabilidade térmica durante a isquemia fria e a presença frequente de lesões valvares degenerativas.

Estudos retrospectivos corroboram que receptores idosos que recebem corações de doadores também em faixas etárias avançadas apresentam um impacto negativo na sobrevivência ao final do primeiro ano. Apesar disso, existe uma tendência contemporânea de expansão desses limites etários devido à escassez de órgãos. Pesquisas indicam que a sobrevivência pode ser otimizada se o tempo de isquemia for minimizado nesses enxertos "limítrofes". Quando se ajustam variáveis como histórico de tabagismo do doador, causa da morte e o uso de regimes

imunossupressores específicos (como a ciclosporina) no receptor, a disparidade estatística na mortalidade entre doadores jovens e idosos tende a diminuir. Portanto, o uso de aloenxertos de doadores mais velhos surge como uma estratégia viável para pacientes também idosos ou em condições de extrema fragilidade clínica que possuem baixa probabilidade de sobrevivência na lista de espera, proporcionando uma melhoria significativa na sua qualidade de vida.

2.5 Vigilância infecciosa e novos reservatórios de enxertos

O controle rigoroso de patógenos no doador é uma etapa inviolável para prevenir a transmissão de doenças infecciosas sistêmicas ao receptor imunossuprimido. Os protocolos de triagem em centros de excelência abrangem uma vasta gama de agentes, incluindo vírus de alta morbidade como HIV, hepatites B e C, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da leucemia-linfoma de células T humanas, além de patógenos virais sistêmicos como raiva, sarampo, adenovírus, enterovírus e parvovírus. A detecção de doenças relacionadas a príons, sífilis ou a presença de bacteremia ativa constitui, via de regra, uma contraindicação absoluta para a doação.

Entretanto, o advento de terapias antivirais de ação direta revolucionou o manejo de doadores positivos para o vírus da hepatite C (HCV). Atualmente, esses órgãos são considerados um novo e importante reservatório: receptores que contraem HCV via transplante apresentam excelentes resultados clínicos quando tratados precocemente com os novos medicamentos antivirais, que demonstram alta eficácia e boa tolerabilidade. Em relação à pandemia recente, dados iniciais sugerem que não há diferença estatística na mortalidade em curto prazo entre pacientes que receberam enxertos de doadores diagnosticados com COVID-19 em comparação aos casos negativos, ampliando as possibilidades de captação em cenários epidêmicos.

2.6 Implicações da causa mortis na elegibilidade do órgão

A natureza do evento que levou ao óbito do doador é um critério qualitativo essencial. As fontes primárias mais seguras provêm de vítimas de traumas cranianos isolados, como acidentes automobilísticos ou ferimentos por projéteis de arma de fogo que não comprometeram as estruturas torácicas, além de morte cerebral por anóxia ou tumores do parênquima cerebral (excetuando-se gliomas e meduloblastomas). Casos de ruptura de aneurisma cerebral exigem cautela redobrada, pois podem ser um marcador indireto de doença cardiovascular subjacente grave, demandando uma avaliação cardíaca mais exaustiva.

Casos de envenenamento por monóxido de carbono (CO) impõem riscos específicos: o CO provoca o que a literatura descreve como "lambadura" miocárdica (dano tecidual direto), o que eleva substancialmente o risco de eventos isquêmicos coronários e arritmias malignas no período pós-transplante. Outro avanço notável é a utilização crescente de transplantes de doadores após morte circulatória (DCD), em oposição ao critério exclusivo de morte cerebral. Os resultados clínicos desses procedimentos têm se mostrado comparáveis aos

tradicionais, contribuindo de forma decisiva para a redução das listas de espera e permitindo o acesso ao transplante para pacientes com maior número de comorbidades ou idade avançada.

2.7 Avaliação laboratorial e monitorização hemodinâmica do doador

O processo de morte cerebral desencadeia uma "tempestade autonômica" que resulta em instabilidade hemodinâmica profunda e distúrbios metabólicos. As diretrizes de consenso preconizam que a manutenção do doador deve visar uma pressão arterial média superior a 65 mmHg, utilizando-se a menor dose possível de agentes inotrópicos e vasopressores para evitar danos por catecolaminas. Caso a avaliação ecocardiográfica revele uma fração de ejeção inferior a 45%, recomenda-se uma reavaliação em seis horas sob otimização clínica rigorosa antes de descartar o órgão.

No âmbito bioquímico, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) assume papel prognóstico: valores acima de 160 pg/mL estão correlacionados a uma redução do índice cardíaco do enxerto. A dosagem de troponina apresenta resultados ambíguos na predição de falência, enquanto a elevação da procalcitonina é um marcador fidedigno de infecção sistêmica grave. Em cenários complexos, a monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz pode ser necessária para garantir parâmetros ideais, como pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg e pressão capilar pulmonar abaixo de 14 mmHg. Porém, a literatura ainda debate a correlação direta entre esses valores hemodinâmicos patológicos do doador e a sobrevida real do receptor a longo prazo. Por fim, doadores com idade superior a 40 anos são submetidos à angiografia coronária; a presença de lesões obstrutivas superiores a 50% resulta na rejeição do enxerto na vasta maioria dos centros mundiais.

3. ARQUITETURA CIRÚRGICA: TÉCNICAS DE IMPLANTE

3.1 Transplante ortotópico: variantes biatrial e bicaval

A execução técnica do transplante inicia-se com a toracotomia assim que a viabilidade do enxerto é confirmada na sala operatória. O paciente é submetido ao bypass cardiopulmonar e o clampeamento da aorta é realizado. A exérese do coração nativo envolve a secção da veia cava superior na junção cavo-atrial, a divisão dos grandes vasos no nível de suas válvulas e a abertura do átrio esquerdo preservando os óstios das veias pulmonares. Simultaneamente, o enxerto é preparado com a separação dos grandes vasos e a conexão da artéria pulmonar ao átrio esquerdo, criando uma abertura anatômica receptiva.

O implante pode ser realizado através de duas metodologias principais:

1. **Técnica bicaval:** Considerada a evolução anatômica, consiste na anastomose do seio esquerdo do enxerto com o receptor, iniciando-se pelo manguito atrial esquerdo adjacente à veia pulmonar superior. A sutura é

realizada com rigor técnico para garantir a aposição das superfícies endocárdicas e reduzir o risco de eventos tromboembólicos. Seguem-se as anastomoses das veias cavas superior e inferior, com cuidado extremo para preservar o seio coronário, a artéria pulmonar e a aorta. Esta técnica está associada a menores taxas de arritmias atriais e disfunção valvar no pós-operatório.

2. **Técnica biatrial:** Nesta variante clássica, uma porção maior do átrio direito do receptor é preservada e anastomosada ao átrio do doador. A sutura inicia-se na extremidade superior da incisão atrial, prosseguindo para o septo interatrial e o diafragma. Após a conclusão das anastomoses vasculares, o paciente é colocado em posição de Trendelenburg para a retirada do ar das câmaras cardíacas, instituindo-se a estimulação elétrica temporária antes do desmame da circulação extracorpórea.

3.2 Transplante cardíaco heterotópico: indicações e execução

O transplante heterotópico, técnica menos comum, é indicado em cenários específicos de hipertensão pulmonar severa, incompatibilidade severa de tamanho (enxertos pequenos) ou como suporte circulatório temporário durante episódios de rejeição fulminante. O procedimento envolve o preparo meticuloso das veias pulmonares e das cavas, seguido pela descompressão rápida do órgão e infusão de solução cardioplégica.

No receptor, a canulação das cavas e da aorta precede as anastomoses complexas que unem o seio esquerdo do enxerto ao do receptor, além de uma comunicação aorto-aórtica término-lateral e a união da artéria pulmonar doadora ao átrio direito do paciente. Embora tecnicamente mais exigente, esta abordagem permite que o coração nativo auxilie o enxerto durante períodos de instabilidade, embora estudos demonstrem que a técnica bicaval (ortotópica) resulte em menores tempos de internação hospitalar e menor necessidade de marcapassos permanentes.

4. TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

A transição do paciente do bloco operatório para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) é um momento de extrema vulnerabilidade, exigindo uma vigilância contínua e uma equipa multidisciplinar altamente qualificada. O objetivo primordial nesta fase é a estabilização hemodinâmica do receptor e a proteção da viabilidade funcional do novo enxerto.

4.1 Procedimento cirúrgico e monitorização de feridas operatórias

O transplante cardíaco ortotópico é habitualmente executado através de uma esternotomia mediana, utilizando o suporte de bypass cardiopulmonar para a exclusão do órgão nativo e implantação do enxerto. Em cenários clínicos marcados por instabilidade hemodinâmica profunda ou disfunção aguda e severa do

ventrículo direito (VD), o cirurgião pode optar por manter o esterno aberto. Esta medida visa evitar a compressão extrínseca do aloenxerto pelo gradil costal, o que poderia comprometer o débito cardíaco. O fecho definitivo é então planejado para um momento posterior, após a estabilização da volemia e da contratilidade. Além da incisão esternal, o paciente pode apresentar cicatrizes adicionais decorrentes da remoção prévia de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis ou da linha de transmissão de dispositivos de assistência ventricular (DAV). É importante que todas as feridas operatórias sejam rigorosamente monitorizadas para sinais precoces de hemorragia, infecção ou deiscência tecidual, garantindo a integridade da barreira cutânea no paciente imunossuprimido.

4.2 Protocolos de monitorização hemodinâmica e acessos invasivos

Ao dar entrada na UCI, o receptor de transplante apresenta-se com múltiplos dispositivos de acesso e monitorização invasiva. A *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) preconiza um protocolo rigoroso que inclui a avaliação contínua de variáveis hemodinâmicas críticas. Os parâmetros essenciais abrangem a saturação periférica de oxigênio, o eletrocardiograma contínuo para detecção de arritmias, e a pressão arterial invasiva obtida via cateterismo arterial. A monitorização das pressões intracavitárias é feita através da pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar (PAP) e pressão capilar pulmonar (PCWP). Adicionalmente, a mensuração do débito cardíaco (DC) e da saturação venosa mista de oxigênio fornece dados em tempo real sobre a oferta e consumo de oxigênio nos tecidos. Para um controle hídrico rigoroso, a inserção de um cateter vesical permite a medição precisa da produção de urina, um marcador vital da perfusão orgânica.

4.3 Farmacoterapia vasoativa e suporte inotrópico

O gerenciamento hemodinâmico pós-transplante foca na otimização da pré-carga, contratilidade e pós-carga de ambos os ventrículos. O choque vasodilatador (vasoplegia) é uma ocorrência comum após a cardiectomia, exigindo a administração cautelosa de vasopressores como a norepinefrina, fenilefrina e vasopressina para assegurar uma pressão arterial média (PAM) adequada à perfusão. Em casos de vasoplegia refratária, o uso de azul de metileno pode ser considerado como terapia de resgate. O suporte inotrópico, tipicamente iniciado ainda no bloco operatório após o desmame do bypass, visa tratar disfunções do enxerto ou quadros de choque cardiogênico. Agentes como a epinefrina, dopamina, milrinona e dobutamina são os mais frequentemente empregados. Caso o paciente tenha iniciado vasodilatadores pulmonares inalatórios durante a cirurgia, estes devem ser mantidos por vários dias para mitigar a resistência vascular pulmonar e proteger o ventrículo direito.

4.4 Suporte circulatório mecânico e estratégias de desmame

Embora a maioria dos pacientes estabilize com suporte farmacológico, uma percentagem requer suporte circulatório mecânico (SCM) na UCI. Dispositivos como o balão intra-aórtico (BIA), presentes antes do transplante, geralmente não

são removidos no bloco operatório devido ao risco elevado de hemorragia associado à heparinização e à coagulopatia pós-operatória. Estes são retirados na UCI apenas após a correção dos distúrbios de coagulação e evidência de estabilidade hemodinâmica. O suporte mais agressivo, como a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) ou DAV temporários, pode ser instituído de urgência caso o paciente apresente disfunção ventricular profunda ou instabilidade refratária à terapia farmacológica máxima.

4.5 Manejo da ventilação mecânica e proteção do ventrículo direito

O manejo respiratório inicial baseia-se na ventilação mecânica invasiva. Os objetivos primordiais são a prevenção da hipóxia, hiper carbia e acidose, estados que elevam a pressão da artéria pulmonar e exacerbam a disfunção do ventrículo direito do enxerto. Devem ser evitadas pressões inspiratórias excessivas e a auto-PEEP (pressão expiratória final positiva intrínseca), uma vez que estas podem prejudicar o retorno venoso e o débito cardíaco. Em pacientes com estabilidade hemodinâmica satisfatória, o protocolo de desmame ventilatório e extubação deve ser iniciado precocemente, idealmente nos primeiros dois dias de pós-operatório.

4.6 Dinâmica do volume intravascular e função renal

O estado volêmico no período pós-transplante é influenciado por múltiplos fatores pré e intraoperatórios. Pacientes podem transitar de estados de sobrecarga bruta por insuficiência cardíaca descompensada para estados de euvolemia relativa, especialmente se portadores de DAV prévios. No período perioperatório, ocorrem mudanças drásticas de fluidos resultantes da ultrafiltração durante o bypass, perdas hemorrágicas e reposições volêmicas. A avaliação contínua via PVC, PAP ou ecocardiografia é essencial para manter a euvolemia e evitar a sobrecarga de volume do VD. Uma complicação frequente é a lesão renal aguda pós-operatória, que prejudica a diurese espontânea. Nestes casos, a instituição precoce de ultrafiltração ou terapia de substituição renal (RRT) é necessária para prevenir a anasarca e o edema pulmonar.

5. COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE PRECOSES

5.1 Rejeição hiperaguda: diagnóstico e intervenção de urgência

A rejeição hiperaguda é uma complicação dramática que ocorre imediatamente após a reperfusão do enxerto, sendo mediada por anticorpos pré-formados no receptor contra antígenos do doador. Caracteriza-se por uma falência funcional súbita e massiva do aloenxerto. O tratamento exige uma resposta imediata: suporte inotrópico agressivo, vasopressores e, frequentemente, o início de SCM (ECMO ou DAV). Simultaneamente, institui-se uma imunossupressão em doses elevadas, incluindo corticosteroides intravenosos, terapia de indução citolítica, antimetabólitos e inibidores de calcineurina. Procedimentos como a plasmaférese e a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) são realizados para remover e inativar os anticorpos circulantes. O diagnóstico é confirmado por

biópsia endomiocárdica realizada de urgência. Embora o retransplante possa ser uma opção, este associa-se a taxas de mortalidade muito elevadas neste cenário.

5.2 Gestão de hemorragias e choque hemorrágico

A instabilidade hemodinâmica precoce está frequentemente enraizada no choque hemorrágico. É vital a monitorização contínua do débito pelos tubos torácicos, estando atento a sinais como hipotensão associada a PVC e débito cardíaco baixos. A ecocardiografia pode mostrar ventrículos subpreenchidos com dimensões reduzidas das câmaras. O protocolo transfusional exige hemocomponentes leucodepletados e negativos para citomegalovírus (CMV) em receptores seronegativos. A reversão da anticoagulação com protamina e o uso de antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, são fundamentais no controle da hemorragia maciça.

5.3 Tamponamento cardíaco: desafios diagnósticos no transplantado

A apresentação clássica do tamponamento pode ser atípica ou mascarada no receptor de transplante. Sintomas como taquicardia e equalização de pressões podem não ocorrer, e a hipotensão com PVC elevada pode ser confundida com falha do VD ou disfunção primária do enxerto. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é a ferramenta de eleição, uma vez que a janela transtorácica é frequentemente limitada no pós-operatório imediato. A imagem pode revelar coleções hemáticas localizadas que comprimem câmaras específicas, diferindo do padrão circular do derrame pericárdico comum. O diagnóstico de tamponamento por ETE em pacientes instáveis impõe uma exploração cirúrgica de emergência.

6. DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO (PGD)

6.1 Definição, classificação e fatores de risco

A disfunção primária do enxerto (PGD) é definida como a falência funcional do aloenxerto nas primeiras 24 horas pós-transplante, sem uma causa externa óbvia. É categorizada em PGD-LV (que inclui falha biventricular ou isolada do ventrículo esquerdo) e PGD-RV (falha isolada do ventrículo direito). A falha biventricular e a isolada do RV são as apresentações mais prevalentes. A gravidade da PGD-LV é estratificada de leve a grave com base no suporte inotrópico e na dependência de SCM, enquanto a PGD-RV baseia-se na instabilidade hemodinâmica na ausência de pressões elevadas à esquerda.

A incidência da PGD varia significativamente (2% a 36%), em parte devido à evolução histórica das definições de consenso da ISHLT. Esta condição é uma das principais causas de mortalidade pós-operatória precoce, com taxas de óbito aos 30 dias que podem chegar aos 80% em casos severos. Os fatores de risco abrangem características do doador (idade, causa da morte, tempo de isquemia prolongado), do receptor (idade avançada, cirurgias cardíacas prévias, disfunção renal) e do

procedimento (incompatibilidade de tamanho). A pontuação RADIAL é utilizada para prever o risco, atribuindo pontos a critérios como pressão atrial direita elevada, idade do receptor/doador e tempo de isquemia superior a 240 minutos. O manejo envolve a otimização farmacológica e, se necessário, o suporte precoce com SCM, reservando o retransplante para casos sem recuperação após vários dias de suporte mecânico.

6.6 Falha ventricular direita: fisiopatologia e classificação no pós-transplante

A falência do ventrículo direito (VD) representa uma das complicações mais críticas no período pós-operatório imediato do transplante cardíaco. Quando esta disfunção ocorre nas primeiras 24 horas após o procedimento, sem que uma causa extrínseca ou secundária seja identificada, ela é formalmente classificada como disfunção primária do enxerto do ventrículo direito (PGD-RV). No entanto, a literatura médica ressalta que a falha ventricular direita (RVF) é frequentemente um fenômeno secundário, enraizado em condições pré-existentes ou intercorrências cirúrgicas, como a hipertensão pulmonar severa do receptor, episódios de isquemia miocárdica aguda ou arritmias persistentes. A gestão desta condição exige um entendimento profundo da transição do enxerto para o novo ambiente hemodinâmico.

6.7 Mapeamento de fatores de risco para a disfunção do ventrículo direito

A vulnerabilidade do VD no cenário do transplante é multifatorial. A perfusão inadequada desta câmara pode advir de eventos técnicos, como a ocorrência de êmbolos aéreos na artéria coronária direita durante a reperfusão, ou de uma proteção miocárdica insuficiente durante o período de bypass. Além disso, o VD do doador é submetido a estressores específicos da transplantação, incluindo o tempo de isquemia fria prolongado, a lesão de isquemia/reperfusão, obstruções mecânicas na anastomose da artéria pulmonar e a já discutida incompatibilidade de tamanho entre doador e receptor.

Um dos maiores desafios reside na adaptação do VD a níveis elevados de pressão. Muitos receptores apresentam hipertensão pulmonar pré-transplante de longa data. O ventrículo direito do enxerto, habituado a ejetar contra pressões pulmonares fisiológicas e baixas no doador, vê-se subitamente obrigado a trabalhar contra uma pós-carga elevada no corpo do receptor. Este desequilíbrio é exacerbado por estados de hipercarbia, hipóxia ou acidose, além de reações adversas à protamina, que elevam ainda mais a pressão arterial pulmonar (PAP). O VD, sendo uma câmara de paredes finas, exibe extrema sensibilidade a variações agudas de volume e pressão, o que conduz à dilatação cavitária, redução da contratilidade e ao desenvolvimento de regurgitação tricúspide (RT) funcional. No pós-operatório, esta lesão pode ser perpetuada por hipotensão refratária decorrente de choque vasodilatador e pela perda volêmica contínua.

6.8 Protocolos de diagnóstico e ferramentas ecocardiográficas

A suspeita clínica de RVF deve ser imediata em um paciente com instabilidade hemodinâmica caracterizada por uma pressão venosa central (PVC) elevada, associada a uma redução do débito cardíaco (DC) e a pressões capilares pulmonares (PCWP) normais. A ecocardiografia, particularmente a transesofágica (ETE), consolida-se como referência para o diagnóstico. Esta ferramenta permite a avaliação qualitativa do movimento da parede do VD e a mensuração quantitativa de parâmetros funcionais. A dilatação do anel tricúspide e a severidade da RT são visualizadas através do Doppler de fluxo colorido. Sinais patognomônicos incluem o desvio do septo interventricular para a esquerda e a deformação do ventrículo esquerdo (VE) em "formato de D", indicando sobrecarga de pressão e volume do lado direito.

6.9 Estratégias de profilaxia e abordagem terapêutica

A profilaxia contra a RVF é instituída ainda no bloco operatório e mantida de forma rigorosa nos dias subsequentes. A gestão hídrica é o pilar central, visando o equilíbrio estrito: deve-se evitar tanto a hipovolemia quanto a hipervolemia do VD através de diurese agressiva e administração criteriosa de fluidos e hemoderivados. Configurações ventilatórias agressivas com pressões inspiratórias elevadas devem ser evitadas para não prejudicar o retorno venoso. O suporte inotrópico é garantido com infusões de epinefrina, dobutamina ou milrinona, enquanto os vasopressores são titulados para assegurar a pressão arterial média. A correção da hipocalcemia é mandatória para preservar a contratilidade.

Para reduzir a pós-carga do VD, utilizam-se vasodilatadores pulmonares inalatórios. O óxido nítrico inalatório (iNO) promove o relaxamento do músculo liso vascular, embora exija monitorização para evitar a metemoglobinemia. O epoprostenol e o iloprost são alternativas eficazes, embora possam interferir na agregação plaquetária e aumentar o risco hemorrágico. Importante notar que o epoprostenol é contraindicado em casos de disfunção grave do VE devido ao aumento do risco de mortalidade. Todos estes agentes visam a redução da PAP e o incremento do DC. Caso a RVF se torne refratária, o suporte circulatório mecânico com BIA, RVAD temporário ou ECMO deve ser implementado de imediato.

7. ARRITMIAS NO CORAÇÃO TRANSPLANTADO: MECANISMOS E MANEJO

As perturbações do ritmo cardíaco no receptor de transplante são fenômenos multifatoriais, influenciados pela denervação do órgão, pela técnica cirúrgica e pela presença de complicações imunológicas ou vasculares.

7.1 Fisiologia do coração desnervado e impacto da técnica cirúrgica

O coração transplantado é um órgão desnervado, o que significa que perdeu as suas conexões autônomas normais. Como resultado, não exhibe o comportamento habitual em resposta a estímulos fisiológicos ou medicamentosos. A ausência de

controle parassimpático via nervo vago resulta numa frequência cardíaca de repouso intrinsecamente mais elevada, situando-se entre os 90 e 100 batimentos por minuto. Crucialmente, esta desnervação impede que o paciente sinta angina de peito em episódios de isquemia, devido à perda da sinalização aferente sensitiva. Embora a reinervação parcial possa ocorrer anos após o procedimento, este é um processo variável e nem sempre funcional.

A técnica cirúrgica desempenha um papel determinante na gênese das arritmias. Na técnica biatrial, a anastomose de porções dos átrios do receptor e do doador cria uma linha de sutura que pode lesar o nó sinoatrial. Esta abordagem está associada a uma maior incidência de arritmias atriais e bradiaritmias que exigem, frequentemente, a implantação de marcapassos permanentes, resultando numa mortalidade ligeiramente superior quando comparada à técnica bicaval. Atualmente, o uso da técnica bicaval tem crescido devido à sua maior preservação anatômica e menor risco rítmico.

7.2 Arritmias atriais e ventriculares: significado clínico

As arritmias atriais, como a fibrilação atrial (FA) e o flutter atrial (AFL), constituem as perturbações mais comuns no período pós-transplante. A FA manifesta-se tipicamente nas primeiras duas semanas, enquanto o AFL tende a surgir após este período. É importante reconhecer que a ocorrência de FA ou AFL sustentada está frequentemente ligada a processos de rejeição aguda ou ao desenvolvimento de vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV), exigindo uma investigação exaustiva.

Embora menos frequentes, as arritmias ventriculares são marcadores de gravidade e associam-se a uma elevada mortalidade. A taquicardia ventricular (TV) surgindo anos após o transplante é um sinal de alerta para a presença de CAV severa. As diretrizes da ISHLT recomendam a realização de angiografia coronária e biópsia endomiocárdica imediata nestes pacientes, devendo-se considerar o implante de CDI em casos selecionados.

8. FUNDAMENTOS DA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A imunossupressão é a base que permite a sobrevivência do enxerto, neutralizando a resposta imunológica do receptor contra o órgão "estranho". A rejeição pode ocorrer em qualquer fase, desde o tipo hiperagudo imediato até à forma crônica manifestada pela CAV. Os regimes terapêuticos visam primordialmente inibir a proliferação e função das células T, embora esta proteção venha acompanhada de riscos elevados de infeção e neoplasias. A terapia é dividida em três fases: indução, manutenção e tratamento de episódios de rejeição.

8.1 Terapia de indução: indicações e controvérsias

A terapia de indução consiste na administração de agentes imunossupressores potentes no período perioperatório imediato. O seu objetivo é reduzir a incidência de rejeição aguda precoce e retardar a progressão da CAV. Contudo, o seu uso

permanece controverso, uma vez que não foi demonstrado um benefício claro de sobrevida global em todos os pacientes. A ISHLT não recomenda o uso rotineiro, reservando esta estratégia para pacientes com alto risco de rejeição (pacientes sensibilizados ou múltiplos) ou para aqueles com insuficiência renal, permitindo adiar o início de fármacos nefrotóxicos. Atualmente, cerca de metade dos transplantados recebe esta modalidade terapêutica.

8.2 Arsenal farmacológico e eficácia da indução

Utilizam-se duas classes principais de fármacos na indução: agentes depletadores de células T, como a globulina antitimócito (ATG) — um anticorpo policlonal que induz a morte celular por citólise — e o alemtuzumabe, que atinge linfócitos T e B via CD52. A segunda classe inclui os antagonistas do receptor de interleucina-2 (IL-2 RA), como o basiliximabe, que inibe a proliferação linfocitária. A ATG está associada a complicações como a síndrome de libertação de citocinas e a um maior risco infeccioso em comparação ao basiliximabe, que é geralmente melhor tolerado.

A eficácia comparativa entre estes agentes ainda é alvo de debate, com dados científicos mistos. Enquanto algumas análises do registro ISHLT sugerem uma vantagem de sobrevida a 5 e 10 anos com o uso de ATG sobre o basiliximabe, outros estudos falharam em demonstrar diferenças significativas.

8.3 Protocolos de manutenção e gestão de longo prazo

A fase de manutenção visa a prevenção contínua da rejeição aguda. A estratégia padrão envolve uma abordagem agressiva inicial com redução gradual da intensidade. Mais de 80% dos centros utilizam o regime de "terapia tripla" composto por tacrolimus (um inibidor da calcineurina), micofenolato mofetil (um antimetabólito) e prednisona, por ser esta a combinação mais eficaz.

Os inibidores da calcineurina (CNIs), como o tacrolimus e a ciclosporina, atuam inibindo a transcrição da IL-2. O tacrolimus é o agente preferencial, associando-se a menores taxas de rejeição e a efeitos colaterais mais toleráveis, embora apresente um risco elevado de diabetes mellitus. A monitorização dos níveis séricos é indispensável para evitar toxicidade e garantir a eficácia.

8.5 Antimetabólitos: inibição da síntese de purinas e proliferação linfocitária

Os antimetabólitos constituem o segundo braço da terapia tripla de manutenção, atuando de forma sinérgica com os inibidores da calcineurina (CNIs). A azatioprina e o micofenolato de mofetil (MMF) são os principais agentes desta classe, exercendo a sua função através da interferência direta na síntese *de novo* de purinas e, conseqüentemente, na replicação do ADN celular. Este mecanismo é particularmente eficaz contra os linfócitos T e B, uma vez que estas células dependem quase exclusivamente da via *de novo* para a sua proliferação, ao contrário de outras células que possuem vias de resgate.

Historicamente, a azatioprina foi o padrão de tratamento, mas o MMF consolidou-se como o agente de eleição na prática contemporânea. Estudos clínicos

demonstraram que o MMF está associado a uma incidência significativamente menor de episódios de rejeição aguda e a uma melhoria nas taxas de sobrevivência global quando comparado com a azatioprina. No entanto, o seu uso exige monitorização para efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos, como a leucopenia.

8.6 Corticosteroides: modulação inflamatória e protocolos de desmame

Os corticosteroides representam o terceiro componente fundamental da terapia de manutenção. Estes fármacos operam através de múltiplos e complexos mecanismos genômicos e não genômicos para induzir uma resposta anti-inflamatória e imunossupressora profunda. Atuam na estabilização de membranas lisossômicas, inibição da quimiotaxia de neutrófilos e redução da produção de citocinas pró-inflamatórias.

O protocolo de administração inicia-se com doses muito elevadas no período intraoperatório, visando atenuar a resposta imune imediata do receptor ao enxerto. Nos dias subsequentes, inicia-se uma redução progressiva e agressiva da dosagem. Devido ao seu extenso perfil de efeitos secundários — que inclui hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose e atrasos na cicatrização de feridas —, a diretriz atual da ISHLT recomenda que, em pacientes com baixo risco de rejeição, se procure o desmame completo dos esteroides para minimizar a toxicidade a longo prazo.

8.7 Inibidores do sinal de proliferação (PSIs): o papel do mTOR

A quarta classe de imunossupressores, os inibidores do sinal de proliferação (PSIs), como o sirolimus e o everolimus, oferece uma via alternativa de bloqueio imunitário. O seu mecanismo de ação baseia-se na interferência com a proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), o que resulta na interrupção do ciclo celular e na consequente diminuição da proliferação de linfócitos T e B.

Embora potentes, os PSIs não são recomendados como terapia de manutenção inicial nos primeiros seis meses após o transplante ortotópico, devido a preocupações com a cicatrização de feridas e maiores taxas de rejeição aguda precoce. Contudo, revelam-se extremamente úteis em fases posteriores, especialmente em pacientes que desenvolvem disfunção renal induzida por CNIs. A transição de um regime baseado em CNI para um baseado em PSI, ou a redução da dose de CNI após a introdução de um PSI, pode promover melhorias significativas na função renal, embora a manutenção desse benefício a longo prazo seja variável.

9. FISIOPATOLOGIA E VIGILÂNCIA DA REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição aguda permanece como um dos principais determinantes da mortalidade no período pós-transplante, sendo responsável por cerca de 12% dos óbitos entre o primeiro e o terceiro ano após o procedimento. A gravidade e a

frequência dos episódios de rejeição correlacionam-se diretamente com uma diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente. Observa-se que receptores mais jovens (18 a 29 anos) apresentam maior vulnerabilidade a mortes por rejeição aguda, risco que decresce com o aumento da idade.

A vigilância de rotina é fundamental e baseia-se na realização frequente de biópsias endomiocárdicas (EMB) no período inicial, com o espaçamento gradual dos intervalos caso não sejam detectadas anomalias. A EMB é o padrão-ouro para diferenciar os tipos de rejeição, que podem manifestar-se como rejeição celular aguda (RCA), rejeição mediada por anticorpos (RAM) ou um padrão misto.

10. REJEIÇÃO CELULAR AGUDA (RCA): MECANISMOS E TRATAMENTO

A maioria dos episódios de rejeição enquadra-se na categoria celular. Este processo é mediado predominantemente por células T e caracteriza-se histologicamente pela infiltração do miocárdio por células inflamatórias, incluindo linfócitos, macrófagos e, por vezes, eosinófilos. Esta infiltração culmina na necrose dos miócitos, um dano que pode ser visualizado e graduado através do tecido obtido por EMB.

10.1 Protocolos terapêuticos na RCA

As diretrizes da ISHLT estipulam que todos os pacientes com RCA sintomática devem ser hospitalizados, independentemente do grau histológico de rejeição. Pacientes com instabilidade hemodinâmica exigem admissão em UCI e suporte inotrópico ou circulatório mecânico. A terapia de primeira linha consiste na administração de pulsos de corticosteroides intravenosos em doses elevadas. Em casos de instabilidade hemodinâmica ou ausência de resposta clínica aos esteroides em 12 a 24 horas, adiciona-se a globulina antitimócito (ATG). Durante este período de imunossupressão intensificada, é essencial reforçar a profilaxia antimicrobiana contra infecções oportunistas. A eficácia do tratamento é confirmada por EMB de acompanhamento após 1 a 2 semanas e por monitorização ecocardiográfica serial.

11. REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (RAM/AMR)

A rejeição mediada por anticorpos (RAM) representa uma forma complexa e agressiva de rejeição, iniciada por anticorpos (frequentemente específicos do doador - DSA) que atacam o endotélio capilar do aloenxerto. Este ataque ativa a cascata do complemento, desencadeando lesões vasculares, processos de coagulação local e morte tecidual. Clinicamente, a RAM manifesta-se por uma disfunção severa do enxerto que exige suporte inotrópico ou mecânico, sendo confirmada por achados imunopatológicos (como a deposição de C4d) e histológicos na EMB.

11.2 Incidência, fatores de risco e prognóstico

A incidência de RAM é mais difícil de precisar do que a de RCA, variando entre 10% e 40% conforme os critérios diagnósticos de cada centro. Fatores de risco conhecidos incluem o sexo feminino (especialmente mulheres múltiparas), soropositividade para CMV, histórico de transplantes anteriores, uso de DAV pré-transplante e a presença de anticorpos anti-HLA circulantes. Existe uma correlação significativa entre episódios graves de RCA e o desenvolvimento posterior de RAM, sugerindo que o dano celular pode facilitar a sensibilização humoral.

11.4 Abordagem terapêutica na RAM

Devido ao elevado risco de vasculopatia coronária e mortalidade, a tendência atual é tratar todos os casos de RAM, mesmo os assintomáticos. O protocolo da ISHLT exige uma imunossupressão agressiva com corticosteroides IV e terapia citolítica. A remoção ou inativação dos anticorpos é tentada através de plasmaférese e administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG). Em casos refratários, pode utilizar-se o rituximabe (anticorpo anti-CD20) para atingir as células B. Se o tratamento falhar em restaurar a função do enxerto, o retransplante pode ser considerado, embora os resultados globais nesta modalidade de urgência sejam pouco promissores.

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, Sjoberg 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, Celutkiene 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 transplantation—8-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.