

## CAPÍTULO 36

### ARTIGO DE REVISÃO

# SELEÇÃO DE RECEPTORES E INOVAÇÕES CIRÚRGICAS NO TRANSPLANTE CARDÍACO DE PRECISÃO

**Autor Principal****Clara Machado Rodrigues****Coautores**

Allan Christian Lima da Silva

Gabriella Matioli Lira Correa

Omar Fabio Rojas Ibanez

Flavio Azevedo do Nascimento

Marianne Brunini Buonfiglio

**Resumo** O transplante cardíaco se consolida na medicina atual como a intervenção definitiva e referência para pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) em estágio terminal, onde as terapias convencionais — sejam elas farmacológicas ou intervencionistas — esgotaram sua eficácia. A viabilidade e o sucesso clínico desta modalidade terapêutica dependem de uma orquestração complexa de múltiplos domínios médicos. Primeiramente, a seleção rigorosa de candidatos deve ser fundamentada em critérios clínicos de alta acuidade, na estratificação da gravidade hemodinâmica da doença e na análise minuciosa da compatibilidade imunológica. Esses processos visam não apenas maximizar as taxas de sobrevivência pós-operatória, mas também assegurar a alocação ética e eficiente dos escassos órgãos disponíveis. Simultaneamente, o campo do transplante tem sido impulsionado por avanços exponenciais na identificação e mitigação de complicações sistêmicas severas. O manejo das rejeições aguda e crônica, a prevenção de infecções oportunistas e o suporte contra a disfunção primária do enxerto passaram por refinamentos tecnológicos significativos. Um marco fundamental reside no desenvolvimento de regimes imunossupressores de nova geração, projetados para induzir tolerância ao aloenxerto cardíaco enquanto minimizam a toxicidade orgânica e preservam a competência do sistema imunológico do receptor contra doenças. Adicionalmente, a ascensão da medicina de precisão introduziu ferramentas genéticas e imunológicas que permitem a personalização do cuidado, desde a predição de riscos moleculares até a otimização da farmacoterapia, moldando o futuro da cardiologia avançada e oferecendo uma perspectiva renovada de longevidade para indivíduos com falência cardíaca de alta complexidade.

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

## 1. PANORAMA GERAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

A insuficiência cardíaca (IC) representa um dos maiores desafios de saúde pública em escala global, afetando uma população estimada em mais de 26 milhões de indivíduos e gerando um grande impacto socioeconômico devido às altas taxas de hospitalização e perda de produtividade. Dentro deste espectro, a insuficiência cardíaca avançada — classificada como Estágio D pelas diretrizes da *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)* — atinge aproximadamente 1 a 2 milhões de pessoas mundialmente. Pacientes neste estágio habitam uma zona de alto risco: na ausência de intervenções de suporte circulatório ou substituição orgânica, a mortalidade pode atingir alarmantes 75% em um intervalo de apenas 12 meses.

A transição para o Estágio D exige uma vigilância clínica constante e uma avaliação sistemática para intervenção oportuna. Embora o transplante cardíaco permaneça como a solução terapêutica ideal, sua aplicação é limitada por uma barreira logística intransponível: a escassez de doadores. Atualmente, o número de pacientes listados como candidatos ideais para o transplante supera drasticamente a oferta de doadores falecidos, que se mantém estabilizada em aproximadamente 5.000 órgãos por ano em todo o mundo. Diante deste descompasso entre demanda e oferta, os dispositivos de assistência ventricular (DAVs) de longa duração emergiram como alternativas robustas, servindo tanto como "ponte para o transplante" quanto como terapia definitiva. Conseqüentemente, os centros especializados em cardiologia avançada utilizam protocolos criteriosos de seleção para garantir que os corações disponíveis sejam alocados aos receptores com maior probabilidade de benefício clínico sustentado.

## 2. PERSPECTIVA HISTÓRICA: DA EXPERIMENTAÇÃO AO SUCESSO CLÍNICO

A trajetória do transplante cardíaco humano é pontuada por décadas de investigação fisiológica rigorosa. Após uma longa fase de experimentação em modelos animais durante a primeira metade do século XX, que permitiu o refinamento das técnicas de anastomose vascular e preservação miocárdica, o primeiro transplante ortotópico de coração humano bem-sucedido foi realizado em 3 de dezembro de 1967. O procedimento, conduzido pelo Dr. Christiaan Barnard na Cidade do Cabo, África do Sul, envolveu um receptor de meia-idade com cardiomiopatia isquêmica terminal e uma jovem doadora vítima de trauma cranioencefálico. Embora o paciente tenha sucumbido a uma pneumonia após 18 dias, o feito provou a viabilidade mecânica da substituição cardíaca.

A resposta da comunidade médica internacional foi imediata, com mais de 100 transplantes realizados no ano seguinte, incluindo o pioneirismo da Universidade de Stanford nos Estados Unidos. No entanto, o entusiasmo inicial foi rapidamente atenuado por resultados desfavoráveis, dominados pela falência precoce do enxerto e por episódios incontroláveis de rejeição aguda. A superação deste obstáculo biológico deve-se em grande parte ao trabalho do Dr. Shumway e sua

equipe em Stanford, que estabeleceram critérios objetivos (clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos) para o diagnóstico da rejeição.

A institucionalização da biópsia endomiocárdica rotineira em 1973 permitiu a confirmação histológica precoce da agressão imunológica, guiando o ajuste das terapias supressoras. Porém, a verdadeira revolução farmacológica ocorreu com a descoberta da ciclosporina A. Sua eficácia imunossupressora, validada inicialmente em modelos suínos e posteriormente incorporada à prática clínica em Stanford, alterou drasticamente o prognóstico dos receptores. Em 1985, as taxas de sobrevida em um ano já atingiam 83%, permitindo a expansão global dos programas de transplante até a estabilização atual ditada pela limitação de doadores.

### 3. MÉTRICAS E ESTATÍSTICAS DO TRANSPLANTE CARDÍACO

O cenário estatístico atual revela uma dinâmica complexa de crescimento e restrição. Em 2016, foram registrados 3.209 transplantes cardíacos globais, com a vasta maioria (2.764) realizada em adultos. Observa-se um fenômeno paradoxal: entre 2005 e 2016, enquanto a lista de espera para transplante cresceu 57%, as taxas globais de realização do procedimento sofreram um declínio de 27,8%. Esta lacuna é o reflexo direto de um desequilíbrio geográfico e temporal na oferta de órgãos, que não acompanhou o aumento das indicações clínicas.

A demografia dos receptores também passou por mudanças significativas, com uma tendência crescente de transplantes em pacientes com idade superior a 65 anos e em indivíduos com status de urgência elevado pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*). Um dado encorajador é a redução da mortalidade na lista de espera, que caiu de 14,6 para 9,7 mortes por 100 anos de espera entre 2015 e 2016, possivelmente devido à melhoria no suporte mecânico pré-operatório. Atualmente, a sobrevida média pós-transplante está em torno de 10,7 anos, com taxas de sobrevivência de 84,5% no primeiro ano e 72,5% aos cinco anos, consolidando o procedimento como uma intervenção de alta eficácia a longo prazo.

### 4. INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

O transplante cardíaco é indicado para indivíduos portadores de insuficiência cardíaca (IC) crônica em estágio terminal, caracterizada por uma persistência sintomática severa e refratariedade clínica, apesar da implementação rigorosa do manejo médico otimizado. A etiologia da falência miocárdica que culmina no Estágio D engloba um espectro patológico diverso, incluindo a cardiomiopatia isquêmica de longa data, a cardiomiopatia dilatada não isquêmica, e as fases terminais de miocardiopatias restritivas ou hipertróficas. A seleção destes pacientes é orientada pelas diretrizes da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA)*, que estratificam as indicações em categorias de evidência absoluta, relativa e insuficiente.

As indicações absolutas são definidas por um comprometimento hemodinâmico crítico, manifestado por choque cardiogênico refratário, dependência comprovada de suporte inotrópico intravenoso contínuo para a preservação da perfusão orgânica, ou um pico de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) inferior a 10 mL por kg por minuto, associado ao atingimento do metabolismo anaeróbico. Adicionalmente, pacientes com isquemia miocárdica grave e limitante, não passível de revascularização cirúrgica ou percutânea, ou aqueles com arritmias ventriculares sintomáticas e recorrentes, resistentes a todas as modalidades terapêuticas, são candidatos mandatórios. As indicações relativas contemplam indivíduos com VO<sub>2</sub> máximo entre 11 e 14 mL por kg por minuto (ou inferior a 55% do previsto), que experienciam limitações drásticas nas atividades cotidianas, ou instabilidades frequentes na função renal e no equilíbrio hídrico não atribuíveis à má adesão terapêutica.

Em contrapartida, o estabelecimento de contraindicações visa proteger o potencial receptor de intervenções fúteis e assegurar a sobrevivência pós-operatória. Contraindicações absolutas incluem patologias orgânicas irreversíveis, como insuficiência renal avançada (creatinina > 2 mg/dL ou depuração < 30-50 mL/min), doença parenquimatosa pulmonar severa (VEF1 < 1 L/min) ou hipertensão arterial pulmonar fixa. Esta última é particularmente crítica, pois uma resistência vascular pulmonar persistentemente elevada pode desencadear uma insuficiência ventricular direita aguda imediata no coração do doador, que não está adaptado a pós-cargas elevadas. Histórico de neoplasias malignas nos últimos cinco anos também constitui impedimento devido ao risco de recorrência sob imunossupressão. Fatores relativos, como idade superior a 70 anos, obesidade mórbida (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), instabilidade psicológica ou falta de suporte social adequado, exigem uma análise multidisciplinar profunda antes da listagem.

## 5. LISTA DE ESPERA

A gestão dos candidatos em lista de espera é coordenada pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS), uma rede integrada que aplica algoritmos de priorização baseados na gravidade clínica, compatibilidade biológica e logística geográfica. Historicamente, o sistema de alocação utilizava uma classificação tripartida. O status mais elevado era o 1A, reservado a pacientes críticos em ambiente hospitalar, dependentes de ventilação mecânica, altas doses de inotrópicos ou dispositivos de assistência circulatória mecânica (MCS) de curto prazo, como balões intra-aórticos. O status 1B aplicava-se a doentes estáveis sob inotrópicos em doses baixas ou com dispositivos mecânicos de longa duração, enquanto o status 2 abrangia pacientes ambulatoriais sem necessidade de suporte farmacológico agudo.

Em 18 de outubro de 2018, este modelo foi substituído por um novo sistema de alocação, mais granular e geograficamente abrangente. O objetivo primordial desta reforma foi otimizar a utilização dos órgãos disponíveis, permitindo que os

corações fossem direcionados prioritariamente aos pacientes com maior risco iminente de morte, independentemente de fronteiras geográficas restritas. Esta mudança visa reduzir as taxas de mortalidade na lista de espera e assegurar que a distribuição de órgãos reflita com precisão a urgência hemodinâmica do receptor.

## **6. COMPLEXIDADE DOS ANTICORPOS REATIVOS E ESTRATIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA**

Um dos desafios no período de espera para o transplante é a gestão da alo-sensibilização do receptor. A medição dos anticorpos reativos do painel calculado (cPRA) é a ferramenta padrão para estratificar o risco de rejeição imunológica imediata ou tardia. O cPRA fornece uma estimativa estatística da probabilidade de o receptor apresentar uma reação incompatível contra um doador aleatório, baseando-se na presença de anticorpos pré-formados contra antígenos leucocitários humanos (HLA) específicos presentes na população de doadores.

Quanto maior o valor do cPRA, mais restrito torna-se o conjunto de doadores compatíveis, o que se traduz diretamente em tempos de espera significativamente mais longos e num risco acrescido de resultados adversos pós-transplante. Grupos de alto risco para cPRA elevado incluem pacientes com histórico de múltiplas transfusões sanguíneas, gestações prévias, transplantes anteriores ou aqueles que fizeram uso de dispositivos de assistência ventricular, processos que expõem o sistema imunitário a material biológico exógeno. Em casos de sensibilização extrema, as instituições podem adotar protocolos de dessensibilização para reduzir os níveis de anticorpos circulantes, viabilizando o transplante em pacientes que, de outra forma, permaneceriam indefinidamente na lista.

## **7. DIVERGÊNCIAS TÉCNICAS: TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO VERSUS HETEROTÓPICO**

A evolução da cirurgia cardíaca permitiu o desenvolvimento de duas metodologias fundamentais para a substituição ou auxílio do órgão falido. O transplante ortotópico consolidou-se como o procedimento padrão na prática clínica atual. Fisiologicamente, esta técnica baseia-se na exérese completa do coração do receptor e na implantação do coração do doador na posição anatômica original, restaurando a hemodinâmica central de forma direta. Em contraste, o transplante cardíaco heterotópico — cujas bases experimentais remontam ao início do século XX e cuja primeira aplicação humana foi realizada pelo Dr. Barnard em 1974 — adota um paradigma de "coração auxiliar".

No transplante cardíaco heterotópico, o coração nativo do receptor permanece *in situ*, enquanto o órgão do doador é implantado no lado direito do tórax, funcionando em paralelo com o órgão doente. Historicamente, esta técnica foi preconizada como um dispositivo de assistência biventricular biológico, sendo indicada em cenários de hipertensão pulmonar grave do receptor, onde o ventrículo direito do

doador não suportaria isoladamente a elevada resistência vascular pulmonar. Outra justificativa clássica era a segurança em caso de rejeição aguda: se o enxerto falhasse subitamente, a função residual do coração nativo manteria o paciente vivo. Porém, devido aos avanços drásticos nos regimes imunossupressores, que reduziram a incidência de falência aguda por rejeição, e aos melhores resultados globais do transplante ortotópico, o uso da técnica heterotópica declinou drasticamente. Atualmente, ela é reservada apenas para programas específicos que utilizam doadores marginais ou quando há um desajuste severo de tamanho entre um doador muito pequeno e um receptor grande.

## **8. PARADIGMAS DA TÉCNICA CIRÚRGICA: DA ANASTOMOSE BIATRIAL À BICAVAL**

Ao longo das últimas cinco décadas, a técnica de implante no transplante ortotópico sofreu uma transição crítica da técnica biatrial padrão para a anastomose bicaval. A técnica biatrial, descrita originalmente por Lower e Shumway, envolve a preservação de porções (manguitos) substanciais dos átrios direito e esquerdo do receptor, onde o coração do doador é suturado. Embora este método seja cirurgicamente simplificado, ele impõe consequências eletrofisiológicas e mecânicas negativas. As extensas linhas de sutura atrial funcionam como substratos para arritmias incisionais e promovem a distorção da geometria atrial, resultando em insuficiência mitral ou tricúspide funcional. Além disso, a técnica biatrial apresenta uma taxa de lesão do nó sinoatrial de até 10%, exigindo frequentemente a implantação de marcapasso definitivo no pós-operatório.

A técnica bicaval, introduzida no início da década de 1990 para mitigar estas complicações, preconiza a divisão e sutura direta da veia cava superior (VCS) e da veia cava inferior (VCI) do doador às junções cavoatriais do receptor. Esta abordagem preserva a integridade anatômica e funcional do átrio direito do doador, eliminando as linhas de sutura intra-atriais e reduzindo significativamente a incidência de bradiarritmias e a necessidade de marcapassos permanentes para cerca de 5%. Evidências sugerem que a técnica bicaval também oferece uma ligeira vantagem na sobrevida em 30 dias, o que explica o facto de mais de dois terços dos transplantes realizados no século XXI adotarem esta metodologia como padrão-ouro.

## **9. FISILOGIA DO TEMPO ISQUÊMICO E ESTRATÉGIAS DE PRESERVAÇÃO MIOCÁRDICA**

O sucesso do transplante é intrinsecamente dependente da gestão do "tempo de isquemia", definido como o intervalo crítico entre a paragem cardíaca induzida no doador (clampagem aórtica) e a reperfusão efetiva no corpo do receptor. A duração deste intervalo é um preditor robusto de sobrevida. Tradicionalmente, o limite de

segurança é estabelecido em 4 horas. Ultrapassar este limiar aumenta exponencialmente o risco de disfunção primária do enxerto, especialmente se o doador for de idade avançada. No entanto, estudos demonstram que corações de doadores jovens possuem maior resiliência biológica, tolerando tempos de isquemia mais prolongados sem comprometer a viabilidade a longo prazo.

A preservação do órgão durante o transporte baseia-se na indução de um estado de metabolismo basal mínimo. Isso é alcançado através da combinação de hipotermia sistêmica (transporte em solução gelada) e o uso de soluções cardioplégicas sofisticadas, como a solução da Universidade de Wisconsin ou a Custodial HTK (histidina-triptofano-cetoglutarato), que protegem o miócito contra a acidose intracelular e o edema. Emergindo como uma fronteira tecnológica, o *Organ Care System* (OCS) permite o transporte de corações em estado quente e pulsante (perfusão normotérmica *ex vivo*), reduzindo o impacto da isquemia fria e permitindo tempos de transporte maiores, o que amplia a base geográfica de doadores.

Outra área de intensa investigação é a doação após morte circulatória, em oposição ao modelo tradicional de morte encefálica. Em pacientes com lesões neurológicas irreversíveis que não atendem aos critérios de morte cerebral, o suporte vital é retirado e o coração é recuperado após a paragem circulatória. Embora este modelo apresente desafios éticos e o risco acrescido de lesão por isquemia quente, protocolos de reanimação cardíaca *in situ* ou *ex vivo* têm demonstrado que estes órgãos podem ser utilizados com sucesso, oferecendo uma via promissora para reduzir a escassez de órgãos em países com legislação favorável, como o Reino Unido e a Austrália.

## 10. PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E REFINAMENTO HEMODINÂMICO

### 10.1 Indicações absolutas e a propedêutica de seleção

O processo que antecede a listagem para o transplante cardíaco é exaustivo, visando identificar indivíduos que apresentam insuficiência cardíaca (IC) em estágio terminal (Estágio D) e que esgotaram as possibilidades de resposta à terapia médica, cirúrgica ou baseada em dispositivos. A identificação destes candidatos fundamenta-se numa taxonomia de indicações estabelecida pelas diretrizes da *American College of Cardiology Foundation / American Heart Association* (ACC/AHA), que categorizam a elegibilidade conforme a gravidade biológica.

As indicações absolutas baseiam-se em evidências de comprometimento hemodinâmico crítico. O choque cardiogênico refratário e a dependência documentada de suporte inotrópico intravenoso contínuo para a preservação da perfusão orgânica periférica são marcos de urgência. Adicionalmente, a realização do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) fornece o parâmetro de pico de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>); valores inferiores a 10 mL/kg/min com o atingimento do limiar anaeróbico indicam um prognóstico sombrio sem a substituição cardíaca. Outros critérios mandatórios englobam isquemias limitantes graves, impossíveis

de revascularizar, e arritmias ventriculares recorrentes e sintomáticas que demonstram refratariedade a todas as modalidades terapêuticas disponíveis.

## 10.2 Avaliação da função multiorgânica e rastreio de comorbidades

Uma vez estabelecida a necessidade clínica do transplante, o foco da avaliação transita para a viabilidade do procedimento, visando assegurar que o receptor possui reservas funcionais em outros sistemas para suportar a cirurgia e a imunossupressão crônica. A avaliação da função renal é prioritária; a presença de insuficiência renal irreversível (creatinina > 2 mg/dL ou *clearance* < 30-50 mL/min) constitui uma contraindicação absoluta, exceto se houver indicação para transplante combinado coração-rim. Da mesma forma, a integridade parenquimatosa pulmonar é testada através de provas de função respiratória. Um volume expiratório forçado (VEF1) inferior a 1 L/min indica um risco proibitivo de complicações pós-operatórias.

O rastreio infeccioso e oncológico é igualmente rigoroso. A sorologia rotineira abrange hepatites B e C, HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr e varicela-zoster. Recomenda-se a atualização de vacinas contra influenza e pneumococo para mitigar o risco de infecções oportunistas graves no período de maior imunossupressão. No âmbito comportamental, a abstinência comprovada de substâncias — incluindo álcool, tabaco e drogas recreativas — por um período mínimo de seis meses, aliada a uma avaliação de saúde mental e suporte social, é essencial para garantir a adesão rigorosa ao regime farmacológico pós-transplante.

## 11. IMUNOMAPEAMENTO E COMPATIBILIDADE BIOLÓGICA

A etapa final da seleção reside na garantia da imunocompatibilidade entre doador e receptor, visando prevenir a rejeição humoral aguda. Este perfil é construído através da tipagem do grupo sanguíneo ABO e da análise detalhada do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA). Ferramentas como os anticorpos reativos em painel (PRA) e testes de anticorpos específicos contra o doador permitem comparar o perfil biológico do candidato com o *pool* de doadores, identificando possíveis aloanticorpos pré-formados. Este mapeamento é o que define se o receptor é "sensibilizado", exigindo, por vezes, estratégias de dessensibilização para viabilizar o transplante.

## 12. A BIOLOGIA DA IMUNOSSUPRESSÃO: DA INDUÇÃO À MANUTENÇÃO

A aceitação do aloenxerto cardíaco pelo sistema imunitário do receptor é uma orquestração medicamentosa delicada que se divide em três fases críticas: indução, manutenção e gestão de episódios de rejeição.

### 12.1 Terapia de indução perioperatória

A indução consiste na administração de imunossupressores intensivos no período perioperatório com o objetivo de modular a resposta imunitária inicial e reduzir o

risco de rejeição aguda precoce. Os agentes de eleição são anticorpos anticélulas T, como a globulina antitimócito (ATG) ou o alemtuzumabe, e antagonistas do receptor de interleucina-2, como o basiliximabe. Embora nem todas as instituições utilizem a indução de forma rotineira, ela é frequentemente recomendada para receptores com alta sensibilização imunológica ou para permitir o atraso no início de inibidores da calcineurina em pacientes com disfunção renal aguda.

## 12.2 Regimes de manutenção e modulação medicamentosa

A terapia de manutenção clássica baseia-se numa combinação tripla de medicamentos com mecanismos de ação sinérgicos:

- **Corticosteroides (Prednisona):** Atuam na supressão ampla da inflamação e da resposta imune celular, sendo habitualmente retirados ou mantidos em doses mínimas após 12 meses para evitar efeitos adversos sistêmicos (doença óssea, diabetes e hipertensão).
- **Inibidores da calcineurina:** O tacrolimus substituiu amplamente a ciclosporina como agente de primeira linha devido ao seu perfil superior de eficácia e menor incidência de hipertensão e hirsutismo, embora apresente riscos de nefrotoxicidade e dislipidemia.
- **Agentes antimetabólitos:** O micofenolato de mofetil (MMF) é preferido em relação à azatioprina, pois demonstrou resultados superiores na prevenção da rejeição celular e na redução da vasculopatia do aloenxerto.

Em cenários de deterioração da função renal pós-transplante ou no desenvolvimento de vasculopatia arterial coronariana (VAC), os inibidores da calcineurina podem ser substituídos por inibidores do sinal de proliferação (mTOR), como o sirolimus ou everolimus, que apresentam propriedades antiproliferativas benéficas para a integridade vascular do enxerto. A gestão precisa desta administração medicamentosa exige que o profissional de saúde monitore continuamente as interações medicamentosas e ajuste as doses para equilibrar a proteção do órgão e a toxicidade sistêmica.

## 13. MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA E SUPORTE INOTRÓPICO NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

A fase pós-operatória imediata constitui o intervalo de maior vulnerabilidade clínica, exigindo uma infraestrutura de terapia intensiva de alta complexidade para suportar o órgão transplantado. Estima-se que a disfunção transitória do enxerto do doador ocorra em até 50% dos receptores, o que torna a monitorização hemodinâmica contínua um pilar inegociável do cuidado. A *International Society of Heart and Lung Transplant (ISHLT)* preconiza a utilização sistemática da ecocardiografia transesofágica intraoperatória para a validação funcional inicial do órgão. Subsequentemente, o paciente deve ser mantido sob vigilância rigorosa via

linha intra-arterial, cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) e telemetria cardíaca contínua.

A estratégia farmacológica visa otimizar a contratilidade miocárdica enquanto se minimiza a resistência vascular periférica indesejada. Os agentes preferenciais no transplante cardíaco incluem o isoproterenol, a dopamina, a dobutamina e a milrinona. Estes medicamentos são selecionados pela sua capacidade de incrementar o inotropismo sem exacerbar significativamente a pós-carga, evitando o estresse tensional observado com o uso de norepinefrina ou epinefrina pura. O objetivo primordial é permitir que o coração do doador recupere sua homeostase metabólica e se adapte às condições circulatórias do receptor, prevenindo a progressão para falência biventricular.

#### **14. COMPLICAÇÕES PRECOSES: DA DISFUNÇÃO DO ENXERTO À INSUFICIÊNCIA DE VENTRÍCULO DIREITO**

A disfunção primária do enxerto (DPE) representa a causa mais prevalente de mortalidade no primeiro mês pós-transplante, afetando aproximadamente 7,4% dos pacientes e apresentando uma taxa de óbito de 30% em 30 dias. Fisiopatologicamente, a DPE é uma síndrome de baixo débito onde o coração transplantado falha em suprir as necessidades sistêmicas logo após a reperfusão. Os determinantes de risco incluem a idade avançada do doador e do receptor, o histórico de doença arterial coronariana no doador e, criticamente, tempos de isquemia fria superiores a 240 minutos. Diante da suspeita de DPE, a intervenção deve ser agressiva, variando do suporte farmacológico máximo ao uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico (MCS) temporários como ponte para a recuperação.

Simultaneamente, a insuficiência ventricular direita (VD) aguda manifesta-se em 2 a 3% dos receptores, apresentando uma mortalidade superior a 50%. A origem desta complicação reside frequentemente no descompasso entre a capacidade contrátil do VD do doador e a elevada resistência vascular pulmonar (RVP) do receptor. Pacientes com RVP pré-operatória superior a 6 unidades Wood encontram-se sob risco extremo de falência de VD pós-transplante. O manejo envolve a redução da pós-carga pulmonar via inalação de óxido nítrico e a otimização da pré-carga para garantir o enchimento ventricular sem distensão excessiva das fibras miocárdicas.

#### **15. RECONHECIMENTO DA REJEIÇÃO IMUNOLÓGICA: TIPOLOGIA E DIAGNÓSTICO**

O reconhecimento e o tratamento precoce da rejeição imunológica são vitais para a sobrevivência do enxerto. A literatura científica classifica a rejeição em três categorias fundamentais, cada uma com mecanismos celulares e humorais distintos.

### 15.1 Rejeição hiperaguda e celular aguda

A rejeição hiperaguda ocorre de forma dramática no intraoperatório, imediatamente após a remoção do pinçamento aórtico, sendo desencadeada por anticorpos pré-formados contra o tipo sanguíneo ou HLA do doador. Atualmente, esta forma é rara devido ao rigor dos testes de compatibilidade cruzada (*cross-match*). Já a rejeição celular aguda, mediada por linfócitos T, afeta entre 20% e 40% dos pacientes, predominantemente no primeiro ano. Ela é caracterizada histologicamente por infiltrados inflamatórios no parênquima miocárdico, detectados via biópsia endomiocárdica (EMB). O tratamento padrão envolve a pulsoterapia com altas doses de corticosteroides, reservando-se os anticorpos antitimócitos para casos refratários ou com instabilidade hemodinâmica grave.

### 15.2 Rejeição mediada por anticorpos e triagem não invasiva

A rejeição mediada por anticorpos (RMA) é observada em 10 a 20% dos casos, apresentando uma mortalidade de 8%. Nela, a formação de complexos antígeno-anticorpo leva à ativação da cascata do complemento, resultando em lesão endotelial profunda e disfunção microvascular. O diagnóstico é validado pela presença de anticorpos circulantes específicos do doador e pela evidência imunopatológica de depósitos de fragmentos do complemento (como C4d) na biópsia. O manejo clínico exige protocolos complexos de plasmaférese e imunoglobulina intravenosa. Emergindo como uma inovação na medicina de precisão, o teste *AlloMap* utiliza o perfil de expressão gênica para rastreamento não invasivo de rejeição celular em pacientes de baixo risco, permitindo reduzir significativamente a frequência de biópsias invasivas.

## 16. COMPLICAÇÕES TARDIAS E O DESAFIO DA LONGEVIDADE ORGÂNICA

A sobrevida a longo prazo é ameaçada por um conjunto de processos degenerativos e iatrogênicos. A vasculopatia crônica do aloenxerto (VCA) é a principal barreira, caracterizando-se por uma aterosclerose acelerada e difusa nos vasos do coração transplantado, com incidência superior a 50% após dez anos. Devido à desnervação cardíaca, o paciente não apresenta angina clássica, manifestando a VCA através de arritmias súbitas ou insuficiência cardíaca insidiosa. A vigilância deve ser feita anualmente via angiografia coronária com ultrassom intravascular (IVUS).

Outros riscos persistentes incluem infecções oportunistas (como as causadas pelo citomegalovírus) e o desenvolvimento de neoplasias, notadamente câncer de pele e linfomas, decorrentes da supressão imunológica crônica. A doença renal crônica (DRC) também emerge como uma comorbidade crítica, afetando 50% dos pacientes após cinco anos, em grande parte devido à toxicidade intrínseca dos inibidores da calcineurina. O manejo destas complicações exige um equilíbrio delicado entre a manutenção da tolerância imunológica e a mitigação dos efeitos tóxicos da farmacoterapia prolongada.

## REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF , et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-376.
3. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J.* 2008;155(2):339-347.
4. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2011;17(4):160-168.
5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ , et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC , et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2019;38(10):1056-1066.
7. Stolf NAG. History of heart transplantation: a hard and glorious journey. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(5):423-427.
8. operation. Barnard CN. The A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde.* 1967;41(48):1271-1274.
9. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1999;26(3):198-205.
10. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet Lond Engl.* 1978;1(8075):1183-1185.
11. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant.* 2018;18(1):291-362.
12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report–2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(10):996-1008.
13. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1120-1128.
14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):1977-2016.

15. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.
16. United Network for Organ Sharing. Disponível em: unos.org.
17. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1556-1562.
18. Copeland J, Copeland H. Heterotopic heart transplantation: technical considerations. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;21(3):269-280.
19. Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2001;20(6):599-610.
20. Kadner A, Chen RH, Adams DH. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2000;17(4):474-481.
21. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-of-the-art review. *Circulation*. 2018;137(1):71- 87.
22. Smith JD, Stowell JT, Martínez-Jiménez S, et al. Evaluation after orthotopic heart transplant: what the radiologist should know. *RadioGraphics*. 2019;39(2):321-343.
23. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):700-708, 708.e1-2.
24. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;39(2):70-72.
25. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):554-559.
26. Koushal V, Sharma R, Kumar A. Impact of green corridors in organ donation: a single-center experience. *Indian J Transplant*. 2018;12(2):110.
27. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int*. 2015;28(6):634-642.
28. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2577-2584.
29. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2585-2591.

30. Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(12):1443-1452.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
33. STS Intermacs Database. STS Natural Database. The University of Alabama at Birmingham. Disponível em: <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/>.
34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(1):1-23.
35. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.
36. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):787-793.
37. Kobashigawa J, ed. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer International Publishing; 2017.
38. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(2):8.
39. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2018;37(5):537-547.
40. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010;29(8):914-956.
41. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-340.
42. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(2):237-248.

43. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(1):1-9.
44. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg.* 2009;108(2):422-433.
45. Leeman M, Van Cutsem M, Vachiéry JL, Antoine M, Leclerc JL. Determinants of right ventricular failure after heart transplantation. *Acta Cardiol.* 1996;51(5):441-449.
46. Awad M, Czer LS, Hou M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: a review. *J AmHeart Assoc.* 2016;5(11).
47. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin.* 2014;30(3):629-637.
48. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: Asan Medical Center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46(6):426-432.
49. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy.* 2014;6(2):181-194.
  
50. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011; 25(1):E61-67.
51. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report–2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-1254.
52. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *AmJ Transplant.* 2006;6(1):150-160.
53. Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future. *SwissMedWkly.* 2014;144:w13977.
54. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report–2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-1193.
55. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg.* 2005;48(4):319-327.
56. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation.* 2008;117(16):2131-2141.
57. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE investigators. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in De Novo heart

transplant recipients: three-year results from the randomized SCHEDULE study. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1238-1247.

58. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27(2):324-331.

59. Alba Ac, Bain E, Ng N, et al. Complications after heart transplantation: hope for the best, but prepare for the worst. *Int J Transplant Res Med*. 2016;2(2):1-11.

60. Lachance K, White M, de Denus S. Risk factors for chronic renal insufficiency following cardiac transplantation. *Ann Transplant*. 2015;20:576-587.

61. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1828-1838.

62. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1919-1932.

63. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int*. 2014;27(6):515-529.

64. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *Am J Transplant*. 2004;4(6):962-970.