

3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

Realização: Departamento de Estudos em Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenadores da Diretriz: Fernando Bacal, Fabiana G. Marcondes-Braga, Luis Eduardo Paim Rohde

Comissão de Redação: José Leudo Xavier Júnior, Flávio de Souza Brito

Autores da Diretriz: Fernando Bacal,¹ Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Luis Eduardo Paim Rohde,² José Leudo Xavier Júnior,¹ Flávio de Souza Brito,³ Lídia Ana Zytynski Moura,⁴ Alexandre Siciliano Colafranceschi,⁵ Carlos Fernando Ramos Lavagnoli,⁶ Cláudio Leo Gelape,⁷ Dirceu Rodrigues Almeida,⁸ Fábio Antônio Gaiotto,¹ Fernando Antibas Atik,⁹ Fernando Augusto M. S. Figueira,¹⁰ Germano Emílio Conceição Souza,¹¹ Hélcio Rodrigues,¹ Iáscara Wozniak Campos,¹ João David de Souza Neto,¹² João Manoel Rossi Neto,¹³ Juliano Gasparetto,⁴ Lívia Adams Goldraich,² Luiz Alberto Benvenuti,¹ Luis Fernando B. C. Seguro,¹ Marcelo Botelho Ulhôa Júnior,⁹ Maria da Consolação V. Moreira,⁷ Mônica Samuel Ávila,¹ Rodrigo Carneiro,¹⁰ Sandrigo Mangini,¹ Sílvia Moreira Ayub Ferreira,¹⁴ Tânia Mara Strabelli¹

Instituto do Coração Hospital das Clínicas FMUSP (InCor-HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Estadual de Campinas,⁶ Campinas, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF),⁹ Brasília – Brasil

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,¹⁰ Recife, PE – Brasil

Hospital Alemão Oswaldo Cruz,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Messejana,¹² Fortaleza, CE – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sirio-Libanês,¹⁴ São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230-289

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Siciliano Colafranceschi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Fernando Ramos Lavagnoli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cláudio Leo Gelape	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dirceu Rodrigues Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabiana G. Marcondes-Braga	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fábio Antônio Gaiotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Antibas Atik	Não	Não	Abbott	Não	Não	Não	Não
Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira	Não	Livanova, Gettinge, Nipro, Thoratec	Não	Não	Livanova, Gettinge, Nipro, Thoratec	Não	Não
Fernando Bacal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Flávio de Souza Brito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Germano Emílio Conceição Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Hélcio Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Iascara Wozniak de Campos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João David de Souza Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Manoel Rossi Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Leudo Xavier Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juliano Gasparetto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lídia Ana Zytynski Moura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Livia Adams Goldraich	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Eduardo Paim Rohde	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Fernando Bernal da Costa Seguro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Alberto Benvenuti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Botelho Ulhôa Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria da Consolação Vieira Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mônica Samuel Avila	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Carneiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sandriço Mangini	Não	Não	Não	Não	Novartis	Não	Não
Sílvia Moreira Ayub Ferreira	Não	Novartis	Abbott	Não	Baldacci, Abbott	Não	Não
Tânia Mara Varejão Strabelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Introdução.....	04
2. Pré-transplante Cardíaco.....	04
2.1. Receptor.....	04
2.1.1. Indicações de Transplante Cardíaco.....	04
2.1.2. Contraindicações ao Transplante Cardíaco.....	04
2.1.3. Avaliação do Candidato ao Transplante Cardíaco.....	04
2.1.3.1. Exames de Avaliação, Seleção e Acompanhamento dos Candidatos.....	04
2.1.3.2. Avaliação Imunológica Pré-transplante.....	05
A) Painel Imunológico.....	05
B) Cross-match Real e Virtual.....	06
C) Dessensibilização.....	07
2.1.3.3. Avaliação Hemodinâmica Pulmonar.....	07
2.1.3.4. Avaliação Renal.....	10
A) Transplante Duplo Coração-rim.....	10
2.1.4. Paciente em Fila de Transplante.....	10
2.1.4.1. Avaliação Prognóstica.....	10
A) Fragilidade.....	10
B) Classificação INTERMACS.....	11
2.1.4.2. Critérios de Priorização.....	11
A) Cardiomiopatias Restritivas.....	11
B) Dispositivos de Assistência Ventricular Mecânica de Longa Duração.....	11
C) Arritmia Incessante.....	11
2.1.4.3. Manejo Clínico-hemodinâmico do Paciente em Fila de Transplante.....	11
A) Drogas Vasoativas para Manutenção do Receptor.....	11
B) Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica.....	11
B.1) Tipos.....	11
B.2) Critérios de Indicação.....	13
B.2.1) Ponte para Transplante Cardíaco.....	13
B.2.2) Ponte para Candidatura.....	13
2.2. Doador.....	13
2.2.1. Avaliação do Candidato a Doador.....	13
2.2.1.1. Estratégias para Confirmação do Potencial Doador.....	15
2.2.1.2. Estratégias para Avaliação da Condição do Órgão.....	15
A) Idade.....	15
B) Tamanho.....	15
C) Anormalidades Estruturais.....	15
C.1) Hipertrofia Ventricular Esquerda.....	15
C.2) Anomalias Cardíacas Congênitas e Valvulares.....	15
D) Cateterismo Cardíaco e Doença Arterial Coronariana.....	15
D.1) Doador Masculino de 35 a 45 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 35 e 50 Anos.....	15
D.2) Doador Masculino de 46 a 55 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 51 e 55 Anos.....	15
D.3) Idade > 55 anos.....	15
E) Enzimas Cardíacas.....	15
F) Tempo de Isquemia Prolongado.....	15
G) Doadores Limitrofes (Marginais).....	15
2.2.2. Cuidados ao Doador.....	16
2.2.2.1. Suporte Respiratório, Hemodinâmico e Drogas Vasoativas.....	16
2.2.2.2. Controle Infecioso.....	16
3. Perioperatório em Transplante Cardíaco.....	16
3.1. Captação.....	16
3.1.1. Atuação das Organizações de Procura de Órgãos e Alocação de Órgãos.....	16
3.1.2. Captação à Distância.....	18
3.1.3. Técnica de Retirada do Enxerto e Peculiaridades na Retirada de Mais de Um Órgão.....	19
3.1.4. Solução de Preservação e Novas Técnicas de Preservação de Órgãos.....	20
3.2. Aspectos Cirúrgicos.....	20
3.3. Aspectos Anestésicos e Monitoração Perioperatória.....	20
3.3.1. Suporte Hemodinâmico.....	20
3.3.1.1. Ventilação Mecânica Durante o Procedimento Cirúrgico.....	21
3.3.2. Uso de Hemoderivados.....	21
3.4. Disfunção Primária do Enxerto.....	21
3.4.1. Definição.....	21
3.4.2. Importância.....	22
3.4.3. Patogenia e Fatores de Risco.....	22
3.4.5. Gravidade.....	22
3.4.6. Biomarcadores.....	22
3.4.7. Estratégias de Prevenção e Tratamento.....	23
4. Pós-transplante Cardíaco.....	23
4.1. Imunossupressão.....	23
4.1.1. Terapia de Indução.....	23
4.1.2. Terapia de Manutenção.....	24
4.1.2.1. Corticosteroides.....	24
4.1.2.2. Inibidores da Calcineurina.....	24
A) Ciclosporina.....	26
B) Tacrolimus.....	26
4.1.2.3. Antiproliferativos: Azatioprina e Micofenolato.....	26
A) Azatioprina.....	26
B) Micofenolato.....	26
4.1.2.4. Inibidores do Sinal de Proliferação: Sirolimus e Everolimus.....	26
A) Sirolimus.....	27
B) Everolimus.....	27
4.1.3. Terapia de Resgate.....	27
4.2. Profilaxia.....	27
4.2.1. Profilaxias Contra Bactérias.....	27
4.2.2. Profilaxias Contra Vírus.....	28
4.2.2.1. Citomegalovírus.....	28
4.2.2.2. Herpes Vírus.....	29
4.2.3. Profilaxias Contra Fungos e Protozoários.....	29
4.2.3.1. Toxoplasmose.....	29
4.2.3.2. Pneumocistose.....	29
4.2.3.3. Profilaxia Contra Strongiloidíase.....	30
4.2.4. Imunização.....	30
4.3. Seguimento.....	30
4.3.1. Monitorização de Rejeição.....	30
4.3.2. Monitorização de Doença Vasculardo Enxerto.....	31
4.3.3. Monitorização Imunológica.....	32
4.3.3.1. Detecção de Anticorpos Anti-HLA e Não HLA no Pós-transplante.....	32
4.3.3.2. Manejo de Pacientes Transplantados na Presença de Anticorpos.....	32
4.4. Complicações Pós-transplante.....	33
4.4.1. Complicações Precoces.....	33
4.4.1.1. Rejeição.....	33
A) Rejeição Hiperaguda.....	33
B) Rejeição Aguda Celular.....	34
B.1) Diagnóstico.....	34
B.2) Classificação.....	34
B.3) Tratamento.....	34
C) Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos.....	35
4.4.1.2. Infecções.....	37
A) Aspectos Gerais.....	37
B) Abordagem de acordo com o Período Pós-transplante.....	39
C) Abordagem Síndromica das Infecções.....	39
D) Abordagem das Infecções por Citomegalovírus.....	39
4.4.1.3. Disfunção Renal.....	39
4.4.1.4. Disfunção de Ventrículo Direito.....	41
4.4.2. Complicações Tardias.....	44
4.4.2.1. Rejeição Humoral Crônica – Doença Vasculardo Enxerto.....	44
A) Diagnóstico.....	44
B) Prevenção e Tratamento.....	46
4.4.2.2. Neoplasia.....	47

5. Transplante no Paciente Chagásico.....	48
5.1. Introdução.....	48
5.2. Peculiaridades na Avaliação do Receptor Chagásico.....	49
5.2.1. Hipertensão Pulmonar.....	49
5.2.2. Avaliação do Ventrículo Direito.....	49
5.2.3. Megacólon e Megaesôfago.....	49
5.3. Peculiaridades no Protocolo de Imunossupressão.....	50
5.4. Diagnóstico e Tratamento da Reativação.....	50
5.4.1. Apresentação Clínica.....	50
5.4.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação.....	50
5.4.3. Tratamento Etiológico da Reativação.....	51
Referências.....	52

1. Introdução

Prezados colegas,

Grandes avanços no diagnóstico, monitorização e tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) foram observados nos últimos anos, com impactos reais na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. Nas fases mais avançadas da doença, ainda nos deparamos com altas taxas de mortalidade, hospitalizações e re-hospitalizações, impactando de forma clara no prognóstico dos pacientes. Neste contexto, o Transplante Cardíaco (TxC) ainda é o tratamento de escolha para a IC estágio D, com mais de 110 mil procedimentos realizados no mundo, especialmente a partir da década de 1980, com o advento da ciclosporina. Os problemas inerentes ao transplante, como baixa disponibilidade de órgãos, longa espera pelo procedimento, dificuldades na logística de captação, complicações relacionadas à imunossupressão, aumento de pacientes sensibilizados e em suporte circulatório mecânico são desafios diários enfrentados pelas equipes envolvidas com TxC.

Apresentamos aos senhores a 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco, que traz um panorama atual dos avanços adquiridos nos últimos anos e que foram incorporados na nossa rotina prática. Foram convidados a participar deste documento os profissionais atuantes na área, com comprovada experiência assistencial e de pesquisa, cujas contribuições foram determinantes para que tenhamos um documento atualizado e prático, que certamente será referência para médicos e profissionais de saúde interessados em TxC.

Passados 8 anos da última diretriz, vários conceitos novos foram incorporados, tanto na captação e cirurgia quanto nos pós-operatórios imediato e tardio. Na fase pré-operatória, destacamos a logística de captação à distância, as novas soluções cardioplégicas e de preservação do enxerto, a utilização do *cross-match* virtual para guiar a conduta e a aceitação de órgãos para pacientes sensibilizados. Na fase pós-operatória, temos a utilização de novos imunossupressores, os novos critérios de rejeição humoral e as estratégias de profilaxias infecciosas. Vários outros aspectos são também abordados e discutidos pelos profissionais que trabalham diretamente com o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes com IC refratária, que têm no TxC a sua real esperança de conseguir viver mais e melhor.

Um grande abraço,

Fernando Bacal

Coordenador da 3ª Diretriz brasileira de Transplante Cardíaco do DEIC-SBC

2. Pré-transplante Cardíaco

2.1. Receptor

2.1.1. Indicações de Transplante Cardíaco

O TxC é opção terapêutica considerada em pacientes com IC avançada e refratária ao tratamento otimizado, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais e com estimativa de prognóstico adverso.¹ Na indicação do TxC, deve-se contemplar a relação risco-benefício individual e, idealmente, populacional. A alocação de órgãos para transplante possui implicações éticas, pois são recursos escassos que devem ser preferencialmente ofertados para aqueles com maior probabilidade de sobrevida no longo prazo.² As principais considerações relacionadas às indicações clássicas para TxC estão resumidas na tabela 2.1. A tabela 2.2 apresenta indicações para o TxC em situações clínicas especiais.

2.1.2. Contraindicações ao Transplante Cardíaco

Ainda existem algumas contraindicações consideradas absolutas para o TxC, entretanto grande parte das contraindicações outrora consideradas relativas tem sido satisfatoriamente manejadas em centros de referência, devido aos avanços diagnósticos e terapêuticos crescentes nesta área. Na avaliação de potenciais receptores (descrita em subitem 2.1.3), procura-se identificar condições clínicas e comorbidades associadas a risco cirúrgico muito elevado e/ou redução significativa da sobrevida pós-transplante. A tabela 2.3 enumera as principais contraindicações a serem consideradas durante a avaliação de potenciais candidatos a TxC. Dentre elas, merece destaque a discussão da idade limite para a realização de TxC. Pacientes selecionados acima dos 70 anos podem se beneficiar do procedimento. Estudos recentes têm demonstrado que candidatos com mais de 60 anos apresentam menores taxas de rejeição após o TxC e menor incidência de Doença Vasculardo Enxerto (DVE).³ Em relação à sobrevida, ainda há controvérsia na literatura, porém considera-se atualmente que pacientes mais idosos não devem ser rotineiramente excluídos da avaliação para TxC.^{4,5}

2.1.3. Avaliação do Candidato ao Transplante Cardíaco

O paciente com IC avançada geralmente necessita de acompanhamento médico e multidisciplinar periódico e rigoroso. Este seguimento abrange inúmeras avaliações prognósticas a fim de detectar se o paciente é candidato ao TxC e em que momento ele deve ser incluído na fila do transplante.

A avaliação do candidato deve ser clínica, laboratorial, imunológica, hemodinâmica, psicológica e social (Figura 2.1 e Tabela 2.4).

2.1.3.1. Exames de Avaliação, Seleção e Acompanhamento dos Candidatos

Os pacientes candidatos a um transplante cardíaco devem, obrigatoriamente, passar por uma extensa avaliação clínica, que inclui exames de várias naturezas, com a intenção de melhor averiguar a condição do paciente para a cirurgia,

Tabela 2.1 – Indicações de transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico	C
	IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico	
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 12 mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores	B
IC avançada e VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores		
IIa	Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação	C
	IC refratária e VO_2 de pico $\leq 50\%$ do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres	B
IIb	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização	C
	IC refratária e VO_2 de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30	B
IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO_2) > 35 particularmente se VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo ($RER < 1,05$)		
III	Disfunção sistólica isolada	C
	Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO_2 de pico isoladamente	
	IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica	

IC: insuficiência cardíaca; VO_2 : consumo de oxigênio; VE/VCO_2 : equivalente ventilatório de gás carbônico; RER: coeficiente respiratório; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2.2 – Indicações de transplantes em situações especiais

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada e cardiomiopatia restritiva	C
	Tumores cardíacos com potencial de cura com o explante do coração	
IIa	Amiloidose cardíaca relacionada a mutações da transtirretina (ATTR) sem perspectiva ou resposta a tratamentos específicos, associado ao transplante de fígado	B
	IC secundária à amiloidose AL com contra-indicação para terapias específicas pelo envolvimento cardíaco, na ausência de envolvimento extracardíaco, seguido de transplante de medula	
IIb	IC refratária em pacientes com infecções crônicas por HBV ou HCV, na ausência de sinais clínicos, radiológicos ou bioquímicos de cirrose, hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular	C
	IC refratária em pacientes HIV-positivos sem história de infecções oportunistas, que estejam clinicamente estáveis, em uso de terapia antirretroviral combinada com carga viral indetectável e contagem de $CD4 > 200$ células / μ L	

IC: insuficiência cardíaca; ATTR: amiloidose por mutações da transtirretina; HIV: vírus da imunodeficiência humana adquirida; AL: amiloidose primária; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C.

deteção de comorbidades que eventualmente possam contraindicar ou dificultar o transplante, além de preparar o candidato para deixá-lo na melhor condição possível para o procedimento. Uma vez listados, e como o tempo de espera na fila pode ser longo, esses pacientes precisam ser acompanhados periodicamente, e, eventualmente, a depender do tempo em fila, alguns exames precisam ser repetidos.

A rotina de exames que devem ser solicitados para avaliação do paciente e sua periodicidade estão na tabela 2.4.

2.1.3.2. Avaliação Imunológica Pré-transplante

A avaliação imunológica deve ser realizada em todos os potenciais receptores e consiste na detecção de anticorpos

circulantes contra Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, sigla do inglês *Human Leukocyte Antigen*), por meio do Painel Imunológico (PRA, do inglês *Panel-Reactive Antibodies*).

A) Painel Imunológico

O PRA determina anticorpos que reagem contra antígenos do complexo de histocompatibilidade HLA, os quais são classificados de acordo com a localização de seus genes precursores no braço curto do cromossomo 6. São eles: de classe I (A, B e C) e de classe II (DP, DQ, DR). Para detecção de anticorpos pré-formados, o soro do potencial receptor é testado contra um painel de antígenos HLA representativos da população a qual o paciente pertence (a plataforma Luminex, altamente sensível e específica é a mais utilizada atualmente).

Tabela 2.3 – Potenciais contraindicações para transplante cardíaco

Situação clínica	Considerações
Idade > 70 anos	Pacientes selecionados podem ser considerados para transplante
Comorbidades com baixa expectativa de vida	
Infecção sistêmica ativa	
Índice de massa corporal >35 kg/m ²	
Doença cerebrovascular grave sintomática	
Doença vascular periférica grave sem possibilidade de revascularização e/ou reabilitação	
Doença hepática ou pulmonar avançadas	Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante de múltiplos órgãos pode ser considerado
Doença psiquiátrica grave, dependência química e/ou baixo suporte social e/ou baixa adesão ao tratamento e recomendações vigentes	Avaliação cautelosa de especialistas é sugerida em pacientes com história recente de abuso de substâncias (últimos 2 anos), incluindo álcool Documentação de baixa adesão ao tratamento medicamentoso em múltiplas ocasiões deve ser considerada contraindicação para transplante
DM com lesões graves em órgão alvo e/ou controle glicêmico inadequado (HbA _{1c} > 7,5%)	
Incompatibilidade ABO	
Embolia pulmonar < 3 semanas	O risco é maior em caso de infarto pulmonar e/ou hipertensão pulmonar
	Persistência de resistência vascular pulmonar > 5 unidades Wood, apesar de testes de vasoreatividade pulmonar e decompressão cardíaca com dispositivos de assistência ventricular mecânica, indicam risco cirúrgico elevado e devem ser considerados no risco global do receptor
Hipertensão pulmonar fixa	Em candidatos apropriados e centros habilitados, dispositivo de assistência ventricular mecânica como ponte para candidatura/decisão à transplante, visando à redução das pressões pulmonares, pode ser considerado Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante cardiopulmonar ou heterotópico pode ser considerado
Neoplasia com risco de recorrência elevado ou incerto	Colaboração com o oncologista é fundamental para estratificar o risco de recorrência e definir o tempo em remissão necessário para que o transplante seja considerado
Perda de função renal intrínseca e irreversível apesar de tratamento clínico otimizado (taxa de filtração glomerular estimada < 30mL/min/1,73m ²)	Em candidatos selecionados e centros habilitados, transplante combinado de coração e rim pode ser considerado
Síndromes demenciais ou retardo mental graves	
Tabagismo ativo	O período de abstinência sugerido de 6 meses, pela associação com desfechos desfavoráveis no pós-transplante, deve ser individualizado conforme opções do centro transplantador e gravidade do caso

DM: diabetes melito; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

O percentual de reatividade determina o PRA calculado (PRAc) e define o grau de sensibilização HLA do paciente. Quanto maior a variedade de anticorpos contra antígenos HLA, mais elevado o PRA. Quanto mais elevado o PRA, maior a dificuldade em se encontrar um doador compatível, resultando, por conseguinte, um maior tempo e maior risco de morte em fila. A sensibilização HLA pode ocorrer por meio de várias situações, incluindo gestação, transfusão sanguínea, dispositivo de assistência circulatória e transplante prévio. O PRA acima de 10% era considerado contraindicação ao transplante cardíaco, no entanto, mais importante que a porcentagem, é a especificidade do anticorpo; mesmo que um antígeno tenha frequência de 1% na população, caso o receptor tenha anticorpo específico contra o doador (DSA), este doador deve ser evitado. Outro detalhe importante para determinação da positividade do PRA, através da técnica do Luminex, é o valor de corte utilizado da média da intensidade

da fluorescência (MFI- mean fluorescence intensity); cada serviço estabelece seu corte de positividade levando em consideração que quanto mais baixo o corte, maior a positividade do PRA, maior risco de falsos positivos e maior a dificuldade em se encontrar um doador, e quanto maior o corte, menor o PRA, porém, maior risco de falsos negativos e rejeição mediada por anticorpos. A maioria dos serviços tem utilizado corte de mfi entre 2000 e 5000, baseado em análises de segurança através do crossmatch real demonstrando baixa frequência de eventos.^{6,7}

B) Cross-match Real e Virtual

A prova cruzada prospectiva (*crossmatch* real) é habitualmente realizada pela técnica da citotoxicidade dependente de complemento (CDC), na qual o soro do receptor é testado contra os linfócitos do doador obtidos de

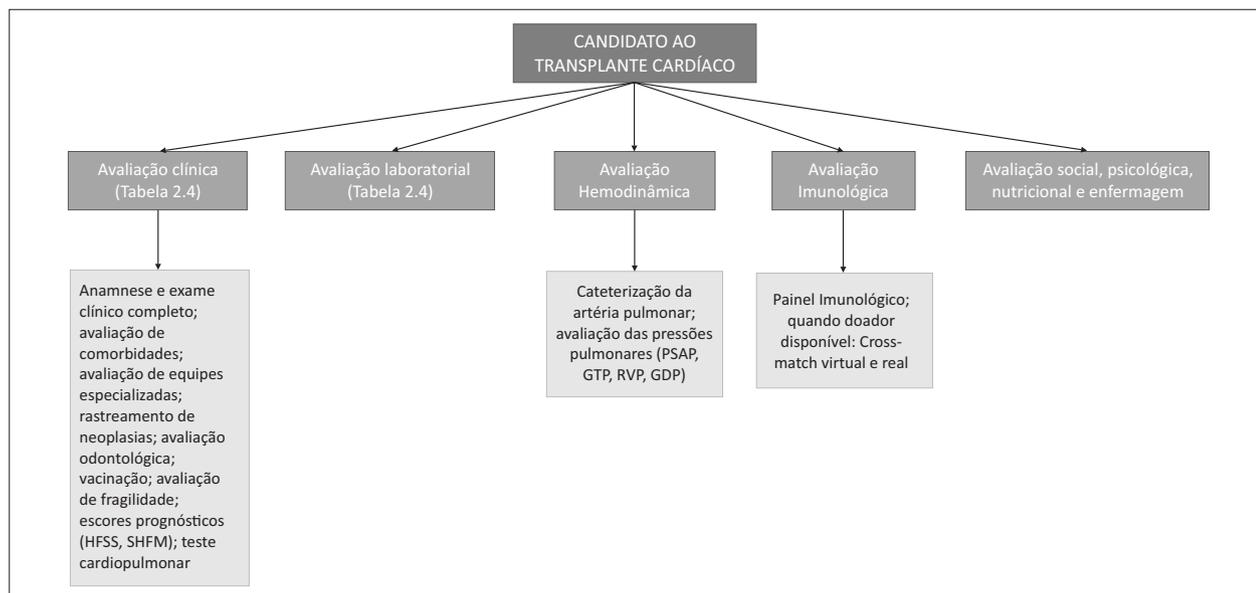


Figura 2.1 – Avaliação do candidato ao transplante cardíaco. HFSS: Heart Failure Survival Score; SHFM: Seattle Heart Failure Model; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar. Fonte: Bacal et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.

linfonodos retirados no processo de captação. Este processo pode levar até 6 horas, inviabilizando a espera em relação ao tempo máximo de isquemia de 4 horas. Neste sentido, visando minimizar o impacto da sensibilização HLA para o paciente em fila, o crossmatch virtual pode ajudar, uma vez que, através da informação do HLA do doador e dos anticorpos do receptor, é possível estabelecer se existe a presença de DSA. Esta técnica possibilita o aumento do número de doadores e a diminuição do tempo de espera e do óbito em fila.⁸

C) Dessensibilização

A dessensibilização é uma opção para o aumento do número de doadores e uma maior chance do transplante em pacientes sensibilizados. O objetivo é reduzir ou eliminar os anticorpos HLA, facilitando o transplante, mesmo na presença de um DSA.⁹

O alvo são os componentes da resposta humoral: anticorpos, linfócitos B, plasmócitos e sistema complemento. As principais opções terapêuticas da dessensibilização estão descritas na tabela 2.5.

Os dados disponíveis sobre dessensibilização no TxC vêm de estudos observacionais, com populações pequenas, seguimento curto e diversidade de protocolos.⁵ Existem duas abordagens: dessensibilização para reduzir os anticorpos do receptor com o objetivo de um *cross-match* virtual negativo, ou aceitar um doador cujo *cross-match* virtual é positivo e realizar a dessensibilização para minimizar o risco de uma Rejeição Hiperaguda (RHA). Ambas as abordagens demonstraram menor taxa de rejeição celular e humoral, sem diferença na mortalidade, aparecimento de DVE e infecção tratada.^{10,11}

A figura 2.2 sugere um fluxograma e protocolo de dessensibilização baseado nas evidências atuais disponíveis na literatura.¹²⁻¹⁹

2.1.3.3. Avaliação Hemodinâmica Pulmonar

A cateterização da artéria pulmonar ainda é essencial para a inclusão do paciente na fila de TxC, a fim de determinar a existência e o grau da hipertensão pulmonar, e sua reversibilidade a vasodilatadores. Além disso, a manometria cardiopulmonar pode ser de grande auxílio no manejo desses pacientes, já que muitos estão em dependência de drogas vasoativas e/ou de assistência ventricular. Esta medida deve ser realizada antes da inclusão do paciente em fila de TxC, periodicamente, de acordo com o protocolo de cada serviço, ou quando há mudança do quadro clínico do paciente. As recomendações para a avaliação hemodinâmica estão na tabela 2.6

Especificamente quanto à avaliação pré-TxC, os principais dados fornecidos pelo Cateter de Artéria Pulmonar (CAP) a serem levados em consideração são a Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP), a Pressão Média na Artéria Pulmonar (PMAP), a Pressão de Oclusão na Artéria Pulmonar (POAP) ou Pressão Capilar Pulmonar (PCP), o Gradiente Transpulmonar (GTP) e a Resistência Vascular Pulmonar (RVP) — este último obtido da divisão do GTP pelo Débito Cardíaco (DC). O GTP é definido como a diferença entre a PMAP e a POAP, e tem sido listado como indicador de remodelamento vascular pulmonar. A vasodilatação durante o exame, realizada com nitroprussiato de sódio, sildenafil ou óxido nítrico, visa à pronta redução da pressão na artéria pulmonar e da POAP. Como consequência, esperam-se uma redução do GTP e um aumento do DC (pela redução da pós-carga do ventrículo direito e da pré-carga do

Tabela 2.4 – Recomendações para avaliação e acompanhamento

Teste	Basal	Repetir
Anamnese e exame físico	X	A cada consulta
Imunocompatibilidade		
Tipagem ABO	X	
PRA	X	A critério do serviço e sempre que receber hemoderivados (15 dias após) ou implante de DAV
Tipagem HLA tecidual	X	
Avaliação da gravidade da IC		
Teste cardiopulmonar	X	A critério de cada serviço ou quando houver mudança de quadro clínico
Ecodopplercardiograma	X	A critério de cada serviço ou quando houver mudança de quadro clínico
Avaliação hemodinâmica pulmonar	X	Anual ou quando houver mudança de quadro clínico
ECG de repouso	X	A critério de cada serviço
Avaliação funcional de múltiplos órgãos		
Bioquímica de sangue, PFH, PFR, PFT e lipodgrama	X	A cada consulta
Urinalise	X	
TFG	X	
Proteinúria	X	
PPF e gasometria arterial	Se evidência de doença pulmonar	
Radiografia de tórax (PA e perfil)	X	A critério do serviço
Tomografia computadorizada de tórax	X	Casos selecionados
Ultrassonografia de abdome total	X	
Doppler de membros inferiores	Se evidência de doença aterosclerótica	
Doppler de carótidas	Se idade >50 anos, ou evidência de doença aterosclerótica	
Exame odontológico	X	
Exame oftalmológico	Se paciente diabético	
Sorologias		
Sorologias: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HTLV, VDRL, Chagas, IgM e IgG para toxoplasmose, CMV e EBV	X	Anti-HBs após 6 meses da vacinação
Rastreamento de neoplasias		
Pesquisa de sangue oculto nas fezes	X	
Colonoscopia	Acima de 50 anos ou história familiar de neoplasia	
Mamografia	Idade > 40 anos ou história familiar de neoplasia	
Citologia cérvico-vaginal	Se indicado pela equipe de ginecologia	
PSA	Idade > 40 anos	
Avaliação de equipe especializada	Quando necessário liberação de equipe para inclusão em fila (por exemplo: pneumologia, urologia e ginecologia, entre outros)	

PRA: reatividade contra painel de anticorpos; DAV: dispositivo de assistência ventricular; HLA: antígeno leucocitário humano; ECG: eletrocardiograma; PFH: provas de função hepática; PFR: provas de função renal; PFT: provas de função tireoidiana; TFG: taxa de filtração glomerular; PFP: prova de função pulmonar, PA: pressão arterial; CMV: citomegalovírus, EBV: Epstein-Barr vírus; PSA: antígeno prostático específico.

Tabela 2.5 – Opções terapêuticas para dessensibilização

Terapia	Mecanismo de ação	Efeito Imunológico
Imunoglobulina intravenosa	Efeito imunomodulador	Neutraliza os anticorpos circulantes, e inibe o complemento e as células B
Plasmaférese	Filtração extracorpórea de anticorpos no plasma	Remove as imunoglobulinas circulantes
Rituximabe	Anticorpo monoclonal contra CD20	Depleta células B
Bortezomibe	Inibidor reversível do proteossoma 26S	Depleta plasmócitos
Ecuzumabe	Inibidor do complemento C5	Inibe complemento

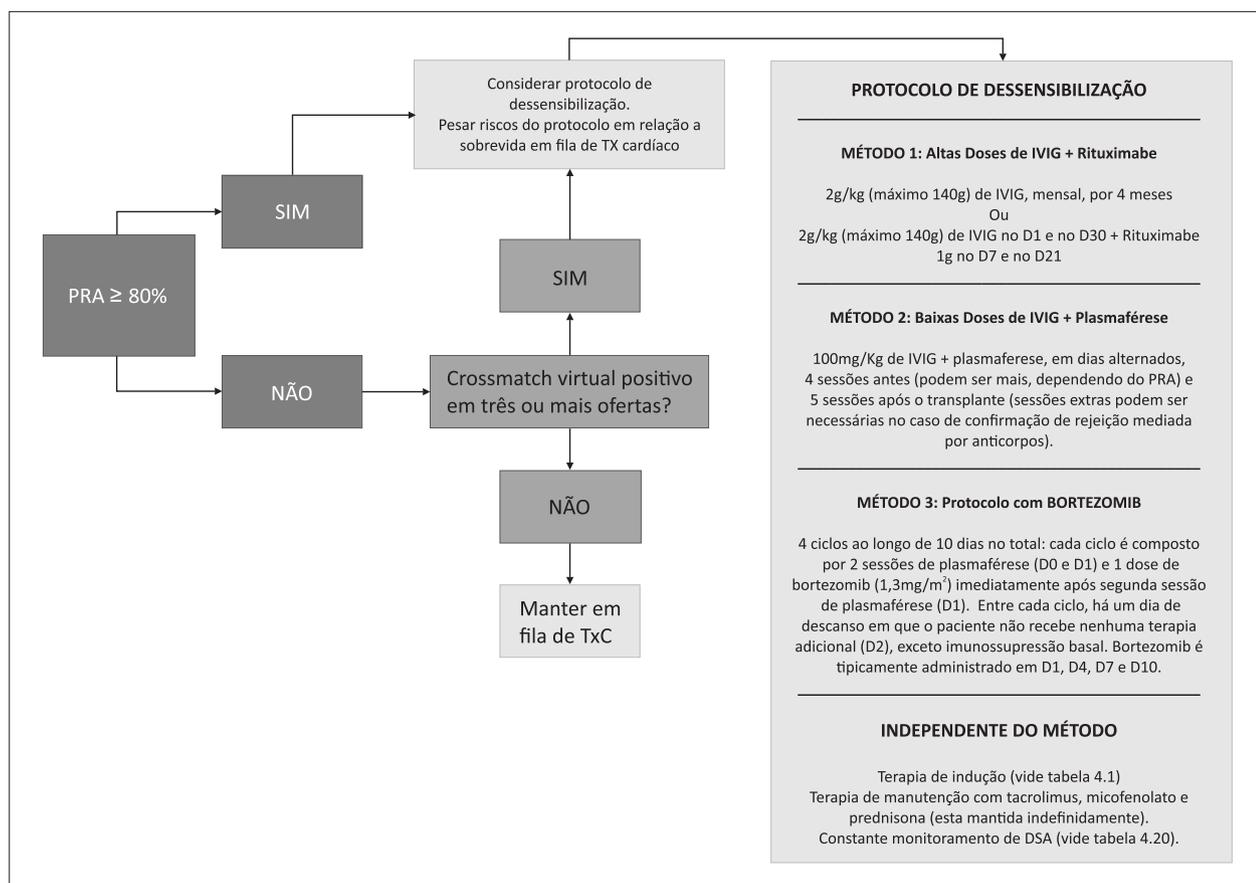


Figura 2.2 – Fluxograma de dessensibilização. PRA: painel reatividade de anticorpos; TxC: transplante cardíaco; IVIG: imunoglobulina intravenosa; DSA: donor specific antibody. Fonte: Adaptado de Jordan SC et al.,¹⁷ Vo AA et al.¹⁹ e Patel J et al. JHLT 2011.¹⁶

Tabela 2.6 – Recomendações para avaliação hemodinâmica pulmonar

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Para todos os candidatos em avaliação para transplante cardíaco	
	Teste de vasoreatividade pulmonar quando PSAP \geq 50 mmHg, ou GTP \geq 15 ou RVP \geq 3 woods, até PAS \geq 85mmHg	C
IIa	Monitoração hemodinâmica contínua e realização de medidas de RVP sequenciais e terapia escalonada objetivando queda das pressões pulmonares	C
	Considerar medida do GDP (> 7 mmHg) na avaliação da hipertensão pulmonar	

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; GDP: gradiente diastólico da artéria pulmonar.

ventrículo esquerdo) e, por conseguinte, da RVP. O teste é considerado positivo para vasorreatividade quando a PSAP cai para menos de 50 mmHg, o GTP para menos de 15 e a RVP para 3 ou menos, sem que haja, porém, queda do DC e da pressão arterial sistólica (< 85mmHg). Valores de RVP acima de 5 conferem contraindicação absoluta para o transplante cardíaco. A hipervolemia, constatada pela Pressão Venosa Central (PVC) elevada, também deve ser tratada, visando à redução das pressões pulmonares.²⁰

Estudos recentes propõem o uso do Gradiente Diastólico Pulmonar (GDP), que é a diferença entre a Pressão Diastólica Pulmonar (PDAP) e a POAP, como alternativa ao GTP. Esta medida pode ser uma nova ferramenta de avaliação da pressão pulmonar nos pacientes em avaliação para transplante. Estudo recente demonstrou que GDP \geq 7 mmHg em pacientes com IC e GTP elevado está associado a maior mortalidade quando comparado a GDP < 7 mmHg.^{21,22}

2.1.3.4. Avaliação Renal

A Insuficiência Renal (IR) é comum nos pacientes com IC e tem importante papel prognóstico após o TxC. Todo paciente em avaliação para transplante deve ter a função renal avaliada por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular ou do *clearance* de creatinina.

Os pacientes com IR necessitam de rastreamento de doença glomerular (proteinúria de 24 horas) e doença parenquimatosa (ultrassonografia de rins).

Na presença de doença renal estrutural, deve ser feita, se possível, uma avaliação em conjunto com transplante renal para definição de transplante único de coração ou duplo (coração-rim).

A) Transplante Duplo Coração-rim

No passado, doença renal concomitante era considerada uma contraindicação para o TxC. Por outro lado, nefropatas crônicos em diálise, que eram portadores de cardiopatia grave, também eram contraindicados para transplante renal. Com o avanço de técnicas operatórias e do manejo clínico destes pacientes, tem sido oferecida, em casos selecionados, a opção de Transplante Combinado Coração-Rim (TCCR).²³ Resultados favoráveis desta abordagem têm sido reproduzidos em diversas partes do mundo.²⁴

Uma preocupação importante no contexto do TCCR é a escassez de órgãos, de modo que a seleção cuidadosa do paciente que idealmente se beneficiaria desta abordagem é crucial. Neste sentido, estudos direcionados para a seleção do candidato ideal para o TCCR têm sido conduzidos. Um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 19.373 transplantes cardíacos nos Estados Unidos, mostrou que 264 (1,4%) foram TCCR. Após análise multivariada, os fatores associados à sobrevida limitada e incluídos na elaboração de um escore de risco foram: doença vascular periférica avançada (peso 4), idade do receptor > 65 anos (peso 3,5), etiologia não isquêmica (peso 2), dependência de diálise no momento do transplante (peso 2) e uso de assistência ventricular esquerda no momento do transplante (peso 2,5). Os pacientes foram classificados

em risco baixo (< 4 pontos), moderado (4 a 6 pontos) ou alto (> 6 pontos). A sobrevida após 1 ano do transplante dos pacientes com risco baixo (93,2%) foi comparável à de pacientes com TxC isolado, enquanto no grupo de alto risco foi de 61,9%. A combinação da taxa de filtração glomerular < 33 mL/min/1,73m² e escore de baixo risco definiu o subgrupo com melhor prognóstico após TCCR naquela casuística.²⁵

A sequência de realização dos transplantes é motivo de debate. Um estudo unicêntrico com 30 pacientes mostrou que a taxa de sobrevida foi semelhante entre os pacientes com TCCR em relação aos transplantes cardíacos isolados, com baixa taxa de rejeição celular ou humoral. Nesse estudo, 21 pacientes foram submetidos a transplante em dois tempos (intervalo de tempo entre 4 e 24 horas). Sugere-se, como opinião, a abordagem em dois tempos, com o argumento de que haveria tempo para estabilização hemodinâmica para realizar o transplante renal. No entanto, pondera-se que tal abordagem aumenta o tempo de isquemia do rim e o potencial de imunogenicidade, pela elevação na expressão de complexos de imunocompatibilidade classes I e II.²⁶ Estudos randomizados futuros são necessários para responder adequadamente a esta questão.

2.1.4. Paciente em Fila de Transplante

2.1.4.1. Avaliação Prognóstica

Pacientes listados ambulatorialmente devem ser periodicamente reavaliados, com avaliação clínica e marcadores prognósticos (teste cardiopulmonar, escores de sobrevida e biomarcadores). Quando houver melhora significativa e sustentada do quadro clínico e da estimativa de sobrevida, a retirada do paciente da lista de transplante deve ser considerada.

A) Fragilidade

A fragilidade é um estado de vulnerabilidade e está mais associado à idade biológica do que à cronológica. Ela pode estar associada ao aumento da mortalidade em pacientes com doença cardiovascular e, na IC, é um indicador de pior prognóstico.²⁷ A fragilidade é definida com três dos cinco critérios descritos na tabela 2.7.²⁸

A avaliação de fragilidade pode ser considerada em todo candidato ao TxC, sendo ferramenta importante na avaliação prognóstica da sobrevida após o transplante.

B) Classificação INTERMACS

Outra forma de avaliar o prognóstico de pacientes com IC é pela classificação *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS). Embora não tenha sido criada para definir critérios para TxC, esta pode ser útil nas avaliações clínica e prognóstica, no momento de indicar terapias para IC avançada e/ou choque cardiogênico.²⁹ É dividida em sete categorias, sendo que os pacientes em estado crítico (INTERMACS 1 e 2) configuram situações em que o risco perioperatório para transplante é muito desfavorável³⁰ (Tabela 2.8).

Tabela 2.7 – Definição de fragilidade

Avaliação de fragilidade	Crítérios de Fried ²⁸
Exaustão	Exaustão é avaliada por meio de duas informações, levando-se em conta a última semana: “Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais” e “Não consegui levar adiante minhas coisas”. Resposta: Na maioria das vezes (3-4 dias) ou quase sempre = 1 ponto; raramente (<1 dia) ou pouco = zero ponto
Perda de peso	Perda acima de 5 kg no último ano, não intencionalmente. Resposta: sim = 1 ponto; não = zero ponto
Atividade física	O nível de atividade física é aferido pela versão curta do questionário de atividades de lazer de Minnesota (<i>Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</i>), com perguntas sobre hábitos de andar, correr, jardinagem, entre outros, cuja mensuração de gasto calórico pode ser estimada
Força de preensão	A força muscular foi verificada com base na força de preensão mensurada em Kg por dinamômetro de pressão manual (Jamar), sendo o resultado ajustado por sexo e índice de massa corporal
Tempo de caminhada	A lentidão da marcha foi medida pelo tempo gasto para percorrer a distância de 4,6 m, em velocidade confortável, ajustada para sexo e altura

Fonte: Adaptado de Fried LP, et al.¹⁸

2.1.4.2. Critérios de Priorização

Os pacientes com maior probabilidade de morte na lista de espera para TxC têm prioridade para serem submetidos ao procedimento operatório. Nesta condição clínica, estão os pacientes que necessitam de assistência circulatória mecânica, suporte inotrópico ou ventilação mecânica³¹ (Tabela 2.9).

Existem outras condições clínicas, entretanto, que também estão associadas a maiores morbidade e mortalidade em fila de transplante, e que, embora ainda não figurem entre as indicações clássicas de priorização, merecem discussão mais aprofundada. Dentre estas condições, destacam-se as cardiomiopatias restritivas, o uso de dispositivo de longa permanência e as arritmias incessantes.

A) Cardiomiopatias Restritivas

A limitada resposta terapêutica exibida por pacientes com cardiomiopatias restritivas tem suscitado a possibilidade de priorização em lista, desde que, além do diagnóstico etiológico, exista algum sintoma ou anormalidade fisiológica característico de doença avançada.

B) Dispositivos de Assistência Ventricular Mecânica de Longa Duração

Como consequência do número crescente de pacientes suportados por Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica (DACM) de longa duração, principalmente na modalidade ponte para transplante, e da progressiva melhora de sobrevida desta situação, os critérios de priorização em lista para pacientes com DACM têm sido bastante discutidos. Sugere-se que a priorização em indivíduos com DACM como ponte para transplante seja restrita àqueles com complicações, na impossibilidade de troca do dispositivo: deterioração clínica apesar do dispositivo; infecção intratável relacionada ao dispositivo; disfunção mecânica do dispositivo; eventos tromboembólicos; trombose do dispositivo com comprometimento hemodinâmico; e arritmias ventriculares recorrentes.³²

C) Arritmia Incessante

Pacientes com arritmias ventriculares incessantes e refratárias ao manejo farmacológico ou intervencionista devem ser considerados para priorização. Particularmente, pacientes portadores de Cardiodesfibrilador Implantável (CDI), recebendo choques repetidos e/ou aqueles com instabilidade hemodinâmica decorrente do quadro arritmico, caracterizam situações de maior risco.³³

2.1.4.3. Manejo Clínico-hemodinâmico do Paciente em Fila de Transplante

A) Drogas Vasoativas para Manutenção do Receptor

As drogas vasodilatadoras para uso intravenoso IC disponíveis no Brasil são o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina. Em pacientes com baixo débito cardíaco, com ou sem congestão, o emprego de terapia inotrópica pode ser necessário para melhorar a perfusão tecidual e a preservação de função de órgãos vitais (Tabela 2.10).

B) Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica

B.1) Tipos

Os dispositivos de assistência ventricular mecânica são classificados por tempo de permanência (curta ou longa), tipo de técnica de implante (paracorpóreo ou totalmente implantável) e, ainda, tipo de fluxo (pulsátil ou contínuo).

Os dispositivos de curta permanência (temporários) são utilizados no resgate hemodinâmico para se obter estabilidade clínica em pacientes que se apresentem em choque cardiogênico refratário (Tabela 2.11). Já os dispositivos de longa permanência (Tabela 2.12), são indicados em pacientes estáveis, com um planejamento estratégico em longo prazo.^{34,35}

Tabela 2.8 – Classificação Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)

Avaliação de fragilidade	Critérios	
INTERMACS 1	Grave choque cardiogênico	Choque cardiogênico persistente, apesar de progressivo aumento do suporte inotrópico
INTERMACS 2	Piora progressiva, apesar de inotrópicos	Disfunções orgânicas paulatinamente progressivas, a despeito do aumento de inotrópicos
INTERMACS 3	Estável, porém à custa de inotrópicos	Paciente estável hemodinamicamente, porém em uso contínuo de terapia inotrópica
INTERMACS 4	Terapia oral domiciliar, porém sintomas em repouso	Sintomas diários aos esforços da rotina diária ou mesmo no repouso
INTERMACS 5	Intolerante ao exercício	Paciente confortável no repouso ou nos esforços mínimos da rotina diária, porém incapaz para esforços um pouco maiores
INTERMACS 6	Limitação ao exercício	Consegue fazer atividades um pouco mais intensas que as da vida diária, porém tem sintomas nos primeiros minutos de esforço
INTERMACS 7	NYHA III avançado	Sem sintomas no repouso ou nas atividades básicas diárias, vindo a ter dispneia aos pequenos esforços extra-habituais

NYHA: New York Heart Association

Tabela 2.9 – Critérios estabelecidos, que atualmente indicam prioridade em lista de transplante cardíaco

Critérios de priorização em fila de transplante cardíaco
Dependência de inotrópicos e/ou vasopressores
Dependência de balão intra-áortico ou outros dispositivos de assistência circulatória mecânica de curta duração
Ventilação mecânica
Determinação da câmara técnica

Tabela 2.10 – Uso de inotrópicos e vasodilatadores no manejo de pacientes em lista para transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Nitroglicerina em pacientes sem hipotensão e com sinais de isquemia ativa	C
	Nitroprussiato de sódio com ou sem monitorização hemodinâmica invasiva, associado ou não a inotrópicos, na suspeita de resistência vascular sistêmica aumentada	
	Dobutamina para manejo de choque cardiogênico para suporte hemodinâmico, independente de etiologia de cardiomiopatia	B
	Milrinone para pacientes em baixo débito, sem choque cardiogênico, etiologia não isquêmica, em uso de betabloqueador	
	Dobutamina/milrinone para suporte hemodinâmico para pacientes em baixo débito.	C
Ila	Levosimendana para pacientes em baixo débito, sem choque cardiogênico, em uso de betabloqueador	
Iib	Dobutamina, milrinone ou levosimendana para melhora de sintomas de pacientes em baixo débito sem sinais de hipotensão arterial.	B
	Associação de levosimendana na tentativa de retirada de dobutamina.	C
III	Dobutamina, milrinone ou levosimendana para pacientes sem evidência de baixo débito.	B

B.2) Critérios de Indicação

B.2.1) Ponte para Transplante Cardíaco

Situação em que os dispositivos podem oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante, no contexto da gravidade progressiva dos pacientes e pela indisponibilidade de realização do transplante em um curto prazo. O uso de DACM temporários nesta condição é inquietante, já que o tempo de espera na fila pode ultrapassar o tempo de duração do dispositivo.³⁶

B.2.2) Ponte para Candidatura

DACM temporários: situação de necessidade de suporte hemodinâmico imediato, devido ao alto risco de morte por falência cardíaca. No momento do implante, não é possível estabelecer se haverá reversão de disfunções orgânicas e, então, não se tem certeza da elegibilidade para o TxC (Tabela 12.13).

DACM de longa permanência: situação clínica proibitiva ao TxC, porém, se modificável, permite que o paciente torne-se candidato ao transplante (por exemplo: hipertensão pulmonar e neoplasias com potencial cura) (Tabelas 2.14 e 2.15).³⁶

2.2. Doador

2.2.1. Avaliação do Candidato a Doador

A seleção do possível doador é feita seguindo-se determinados critérios de inclusão e exclusão (Tabela 2.16).

2.2.1.1. Estratégias para Confirmação do Potencial Doador

Definir a qualidade do enxerto cardíaco a ser aceito para o transplante é uma tarefa que frequentemente transcende a experiência clínica da equipe transplantadora, pelo fato de, muitas vezes, existir uma tênue separação entre o enxerto “ideal” e o enxerto dito “marginal”, ou não utilizável. Por isto, escores de risco baseados em variáveis clínicas do potencial doador, capazes de prever a sobrevida do receptor pós-procedimento, são ferramentas de fundamental importância na tomada de decisão.³⁷ O *Heart Donor Score*, por meio de análise regressiva multivariada, comprova que os fatores idade, causa do óbito, hipertensão, parada cardíaca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, função valvar, Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), cinecoronariografia, nível sérico de sódio e dose de noradrenalina/dopamina e dobutamina estão relacionados com o descarte do enxerto ofertado. Posteriormente, de acordo com a pontuação obtida pela

Tabela 2.11 – Uso de inotrópicos e vasodilatadores no manejo de pacientes em lista para transplante cardíaco

Características	BIA	ECMO	TandemHeart™	Impella CP®	CentriMag®	EXCOR®
Mecanismo	Pneumático	Centrífugo	Centrífugo	Axial	Centrífugo	Pulsátil
Via de acesso	Percutâneo	Percutâneo/direto por toracotomia	Percutâneo	Percutâneo	Direto por toracotomia	Direto por toracotomia
Suporte hemodinâmico	0,5 L/min	> 4,5 L/min	4 L/min	3,7 L/min	Até 8-10 L/min	Até 8 L/min

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 2.12 – Dispositivo de longa permanência disponíveis no Brasil

Nome	Tipo de bomba	Tipo de suporte	Presença de rolamento
HeartMate III®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não
Berlin Heart INCOR®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação eletromagnética)
HeartWare®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação hidrodinâmica)

Tabela 2.13 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários como ponte para transplante

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
IIa	BIA	C
	ECMO	
	Bombas circulatórias paracorpóreas	

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea

Tabela 2.14 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência como ponte para transplante

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
Ila	ICFER INTERMACS 2 e 3	
Ilb	ICFER INTERMACS 4	C
III	ICFER INTERMACS 1, 5, 6 e 7	

ICFER: insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Tabela 2.15 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência como ponte para candidatura

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
Ila	ICFER INTERMACS 2 e 3	
Ilb	ICFER INTERMACS 4	C
III	ICFER INTERMACS 1, 5, 6 e 7	

ICFER: insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Tabela 2.16 – Critérios para seleção do doador

Critérios de inclusão
Doador com morte encefálica e consentimento da família
Idade inferior a 50 anos
Compatibilidade ABO entre doador e receptor
Ausência de doença cardíaca prévia
Peso compatível
Ausência de neoplasia maligna exceto tumor cerebral primário
Critérios de exclusão
Malformação cardíaca significativa ao ecocardiograma
Disfunção ventricular grave ao ecocardiograma
Doença coronária significativa
Septicemia ou SIRS (infecção localizada não é uma contraindicação)
Uso de catecolaminas em altas doses (dopamina > 10 mcg/kg/min ou noradrenalina > 2 mcg/kg/min) por tempo prolongado (após correção da hipovolemia)
Infecção detectada à sorologia: HIV, hepatite B, hepatite C, HTLV I e II
Alcoolismo acentuado ou uso de drogas endovenosas
Paradas cardíacas sem causas circunstanciais
Incompatibilidade imunológica

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; HTLV: vírus linfotrópico da célula T humana.

Diretrizes

soma das variáveis descritas, o escore estratifica os doadores em baixo (≤ 16 pontos) e alto risco (> 16 pontos). As taxas de sobrevida em 3 anos foram de 81,5% e 70%, respectivamente, nos grupos de baixo e alto risco.³⁸

2.2.1.2. Estratégias para Avaliação da Condição do Órgão

A) Idade

Doadores com mais de 50 anos de idade podem ser utilizados seletivamente em casos de receptores de alto risco.

B) Tamanho

No caso de um doador pequeno, é melhor correlacionar os tamanhos entre o doador e o receptor, baseando-se, principalmente, no índice de massa corporal ou na própria altura, ao invés de basear-se apenas no peso. Esta proporção corresponde a um valor entre 0,8-1,2.

C) Anormalidades Estruturais

Em geral, todos os potenciais doadores devem apresentar ecocardiograma para avaliação da função ventricular e anormalidades estruturais.

C.1) Hipertrofia Ventricular Esquerda

HVE leve (espessura da parede entre 11 e 13 mm pelo ecocardiograma) não impede o transplante, particularmente com curto tempo de isquemia. Se a HVE estiver presente em ambos os critérios, no ecocardiograma (> 13 mm) e no Eletrocardiograma (ECG), o transplante estará desaconselhado.

C.2) Anomalias Cardíacas Congênitas e Valvulares

A presença da maioria das anomalias congênitas e valvulares é contraindicação para o transplante. Em certos casos, entretanto, alguns “reparos” podem ser realizados no coração de um doador com insuficiência mitral ou tricúspide, leve ou moderada, ou outras anomalias valvulares discretas, como uma válvula aórtica bicúspide, porém funcionando normalmente.

D) Cateterismo Cardíaco e Doença Arterial Coronariana

As indicações conservadoras de cinecoronariangiografia que são realizadas em doadores masculinos > 45 anos e mulheres > 50 anos podem ser mais flexíveis quando:

D.1) Doador Masculino de 35 a 45 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 35 e 50 Anos: realizar angiografia se houver história de uso de cocaína ou três ou mais fatores de risco para Doença Arterial Coronariana (DAC), como hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia ou história familiar de DAC prematura.

D.2) Doador Masculino de 46 a 55 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 51 e 55 Anos: recomenda-se angiografia. Entretanto, alguns destes doadores podem ser considerados mesmo que a angiografia não seja realizada e se um paciente de alto risco está à espera deste coração. A existência de fatores de risco do doador para DAC deve ser avaliada para tomar esta decisão.

D.3) Idade > 55 anos: angiografia realmente recomendada. Ocasionalmente, um doador poderá ser utilizado sem angiografia se houver um receptor de alto risco à espera deste coração, como no caso da necessidade de um transplante urgente, devido a arritmias incontroláveis ou piora hemodinâmica de um paciente sem opção de suporte mecânico. A presença de fatores de risco para DAC neste doador deve ser considerada.

Em pacientes com ecocardiograma tecnicamente adequado, a ventriculografia esquerda poderia ser evitada devido à nefrotoxicidade causada pela substância de contraste utilizada neste procedimento. Doadores com DAC leve podem ser considerados para receptores de alto risco.

E) Enzimas Cardíacas

Há evidências que limitam a relação entre a elevação dos níveis de troponina e a falência precoce do enxerto. Níveis normais de enzimas cardíacas em doadores com disfunção do ventrículo esquerdo contrariam a possibilidade de lesão miocárdica recente. Porém, muitos doadores cardíacos têm enzimas cardíacas elevadas sem evidência de disfunção ventricular pelos critérios de imagem ou hemodinâmicos. Por esta razão, enzimas cardíacas elevadas vistas isoladamente de outros fatores do doador não justificam o não aproveitamento deste coração.³⁹

F) Tempo de Isquemia Prolongado

O tempo máximo de isquemia geralmente aceito em um TxC é de aproximadamente 4 horas. Se conseguíssemos obter um tempo de isquemia maior aceitável, na medida em que pudéssemos fazer uma melhor preservação do coração doado, isto permitiria uma expansão do número de doadores, assim como melhoraria a distribuição destes órgãos entre as diferentes centrais de transplante, sendo isto muito importante em países como o nosso, de extensão territorial praticamente continental e com distâncias muito grandes a transpor. No entanto, isquemias prolongadas, usando técnicas correntes de preservação dos órgãos, têm sido apresentadas como fator de risco independente para falência precoce do enxerto e morte. Ainda, um tempo de isquemia aumentado potencializa o peso de outros fatores de risco, como, por exemplo, doadores idosos ou doador com suporte inotrópico, resultando em diminuição da sobrevida pós-transplante.⁴⁰

G) Doadores Limítrofes (Marginais)

A definição de doadores limítrofes inclui um grupo heterogêneo de doadores que tenham apresentado aspectos sistêmicos ou órgão-específicos previamente considerados como uma contraindicação ao transplante. Um consenso

do Reino Unido sugere expansão dos critérios de seleção do doador não somente para receptores clinicamente estáveis, como para aqueles em situação crítica. Normalmente, corações de doadores com infecção sistêmica, hipotensão prolongada, história de parada cardíaca, sobrecarga ventricular esquerda ao ECG, necessidade de doses altas de catecolaminas como suporte e evidência de função ventricular esquerda moderadamente deprimida têm sido usados com sucesso. Doadores com DAC documentada angiograficamente e com função ventricular preservada têm sido também usados, geralmente combinando cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia no pós-operatório imediato. Um número isolado de estudos também descreve o sucesso do TxC com doadores que morreram por envenenamento (monóxido de carbono, cianureto, metanol ou overdose de paracetamol).^{41,42}

2.2.2. Cuidados ao Doador

2.2.2.1. Suporte Respiratório, Hemodinâmico e Drogas Vasoativas

Uma vez que a avaliação inicial tenha sido realizada e a doação considerada, o provável doador deve ter todos os cuidados de um paciente instável em unidade de tratamento intensivo (Figura 2.3).^{43,44}

Alguns dos aspectos de maior importância são:

- Administração de metilprednisolona por via intravenosa 15 mg/kg em dose única.⁴⁵
- Controle da hipotermia, com uso de colchão térmico; fluidos endovenosos aquecidos à temperatura ao redor de 26 e 28°C; e pelo aquecimento do ar inspirado do ventilador (32 e 35°C).
- Ajuste da volemia: manter PVC entre 6 e 12 mmHg.
- Corrigir alterações respiratórias: hipoxemia (ideal pressão parcial de oxigênio – pO₂ > 80 mmHg e Saturação de Oxigênio (SpO₂) > 95%); hiper carbia (ideal pressão parcial de dióxido de carbono – pCO₂ 30 a 35 mmHg).
- Corrigir alterações metabólicas e hematócrito: distúrbios eletrolíticos e acidobásicos; hiperglicemia; corrigir anemia com concentrado de hemácias (ideal hematócritos > 30% e hemoglobina > 10 g/dL).
- Controle do *diabetes insipidus*, que ocorre devido à perda da regulação da pituitária, sendo necessária a reposição de Hormônio Antidiurético (ADH), clinicamente caracterizado por poliúria (> 7 mL/kg/hora); desidratação associada à perda de água livre (densidade urinária < 1.005); hipernatremia (sódio > 150 mEq/L); hiperosmolaridade (osmolaridade sérica > 310 mosmol/L). O tratamento para esta situação está exposto na tabela 2.17.
- Reposição hormonal: para T₄, reposição via sonda enteral;⁴⁶ para arginina vasopressina, 1-U *in bolus* e, então, em infusão contínua de 0,5 a 4 U/hora, titulando para uma resistência vascular sistêmica de 800 a 1.200 dyne.s-1.cm-5; metilprednisolona (15 mg/kg em bólus); para insulina, 1 U/hora mínimo, titulando para manter a glicemia entre 120 e 180 mg/dL.⁴⁷

- Manutenção hemodinâmica agressiva:⁴⁸ iniciar simultaneamente com a reanimação hormonal; colocação do cateter arterial pulmonar em situações especiais; a duração da terapia é de 2 horas; ajuste de fluidos, inotrópicos e vasopressores a cada 15 minutos são baseados em uma série de medidas hemodinâmicas que minimizam o uso de alfa-agonistas, para conseguir os seguintes objetivos: Pressão Arterial Média (PAM) > 60 mmHg; PVC de 6 a 12 mmHg; PCP em cunha 8 a 12 mmHg; resistência vascular sistêmica 800 a 1.200 dyne.s-1.cm-5; índice cardíaco > 2,4 L.min-1.m-2.

2.2.2.2. Controle Infecioso

É executado seguindo os seguintes passos: avaliar quanto à procedência de regiões com doenças infecciosas endêmicas (malária, esquistossomose e doença de Chagas); avaliar a presença de infecção ativa no momento do transplante, coletando hemoculturas no momento da retirada do órgão; avaliar a autópsia (infecção ou neoplasia oculta); fazer rastreamento sorológico; realizar posterior avaliação quanto à aceitação ou rejeição do enxerto; determinar condutas de acordo com o resultado (avaliar urgência, transmissão de infecção documentada); e utilizar antibiótico de amplo espectro.

Atenção: receptores negativos para Citomegalovírus (CMV), toxoplasmose e Epstein-Barr virus (EBV) deverão preferencialmente receber órgão de doador com sorologia conhecida para estes agentes infecciosos.

3. Perioperatório em Transplante Cardíaco

3.1. Captação

3.1.1. Atuação das Organizações de Procura de Órgãos e Alocação de Órgãos

Os transplantes no Brasil tiveram início na década de 1960, porém só foram regularizados em 1997, com a lei 9.434/1997⁴⁹ e o decreto 2.268/1997,⁵⁰ que regulamentaram esta atividade no país e criaram o Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

Em 2009, a portaria 2.600,⁵¹ a fim de atualizar, padronizar e aperfeiçoar o funcionamento do SNT, aprovou o detalhamento de seus componentes, conforme demonstrado na Figura 3.1.⁵² A portaria altera dispositivos da lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que “dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento”.

A coordenação logística e a distribuição de órgãos e tecidos para transplantes são de responsabilidade da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), sendo realizadas em âmbito nacional pela Central Nacional de Transplantes (CNT) e, em âmbito estadual, pelas Secretarias de Saúde dos Estados/Secretaria Estadual de Transplantes.⁵³ As Organizações de Procura de Órgãos (OPO) fazem parte deste processo de coordenação, e sua criação depende das CNCDO. Um dos objetivos de sua criação foi a desproporção entre o suprimento e a demanda de órgãos transplantados no país, que pode ser aliviada pela melhora da qualidade do manejo clínico de potenciais doadores.⁵⁴

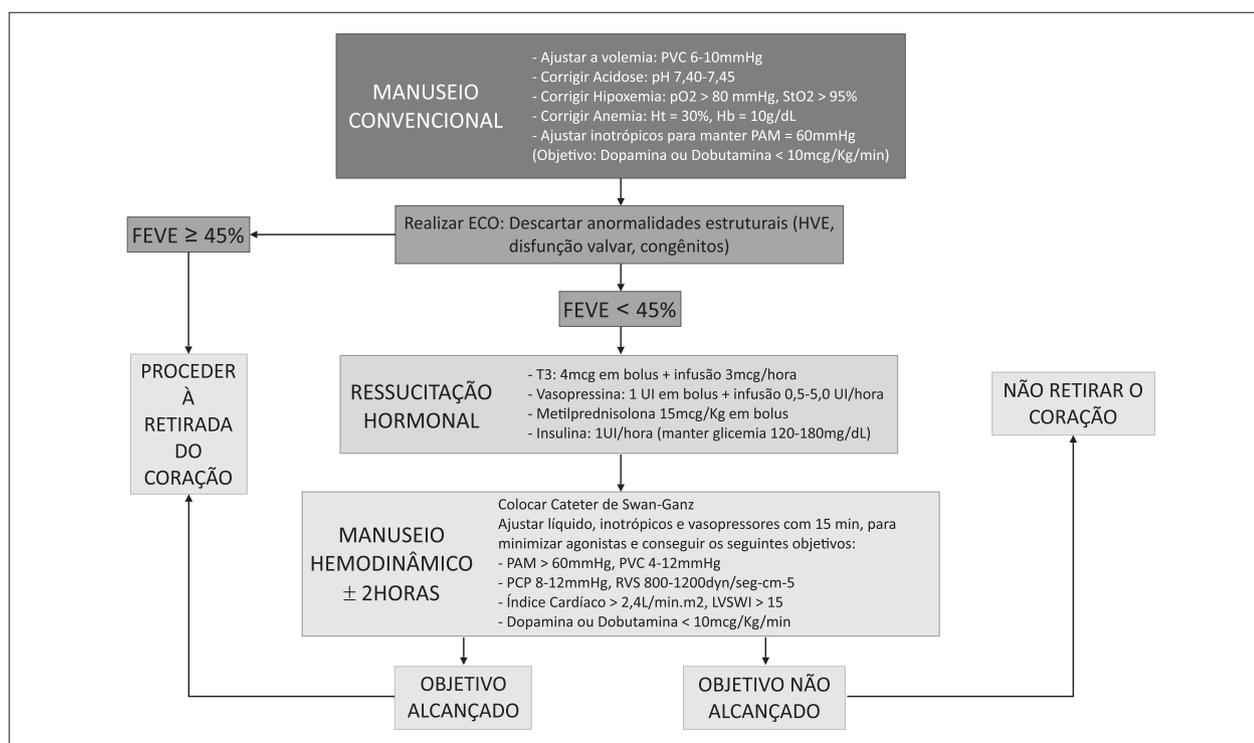


Figura 2.3 – Manejo do candidato a doador. PVC: pressão venosa central; pO₂: pressão parcial de oxigênio; StO₂: saturação de oxigênio; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PAM: pressão arterial média; HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda; FEVE: fração de ejeção de ventrículo direito; PCP: pressão capilar pulmonar. Fonte: Nelson HM et al.⁴³

Tabela 2.17 – Tratamento do diabetes insipidus no doador

Vasopressina IV: 20 unidades em 100 mL em soro glicosado, iniciando com 5 U/hora, titular para manter o débito urinário de 2-4 mL/kg/hora OU
Desmopressina (DDAVP 2-6 mcg IV de 6-8 horas, usada sempre que o débito urinário for > 4 mL/kg/hora)
Reposição do débito urinário a cada hora, variando o tipo de infusão de acordo com o nível de glicemia ou do sódio sérico
Substituir o déficit de volume se o sódio for > 159 mEq/L
Calcular déficit de volume entre 8 e 24 horas
Monitorizar potássio a cada 4-6 horas e tratar K < 3,5;
Reposição de volume não corrigirá a perda de água livre de diabetes insipidus. Utilizar vasopressina e/ou DDAVP

IV: via intravenosa; DDAVP: Vasopressina

As OPO atuam por região, em parceria com as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), e têm como função a educação continuada na área da doação de órgãos, o auxílio aos hospitais para a identificação dos potenciais doadores, o auxílio no processo de diagnóstico de morte encefálica, bem como na conclusão do processo de doação e transplante, sendo constituídas por um ou mais hospitais de sua região de atuação. No Brasil, a maioria das OPO está vinculada originalmente a hospitais-escola e recebe financiamento do Ministério da Saúde.

As CIHDOTT objetivam melhorar a identificação e a manutenção de potenciais doadores. Também têm caráter educativo e se articulam com as OPO, que, por sua vez,

articulam-se com as CNCDO durante todo o processo de doação e transplante (Brasil. Portaria GM/MS n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União 2009: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html). A melhora em toda a logística da captação e distribuição de órgãos foi observada com a criação das CIHDOTT.⁵⁵

Com esta organização, há maior agilidade e segurança na abordagem familiar, aumentando o número de doações. Depois de obter o consentimento familiar, a OPO articula-se com o hospital e a CNCDO, a fim de organizar a captação dos órgãos e/ou tecidos a serem doados. São coletados exames e transmitidas informações clínicas, laboratoriais e

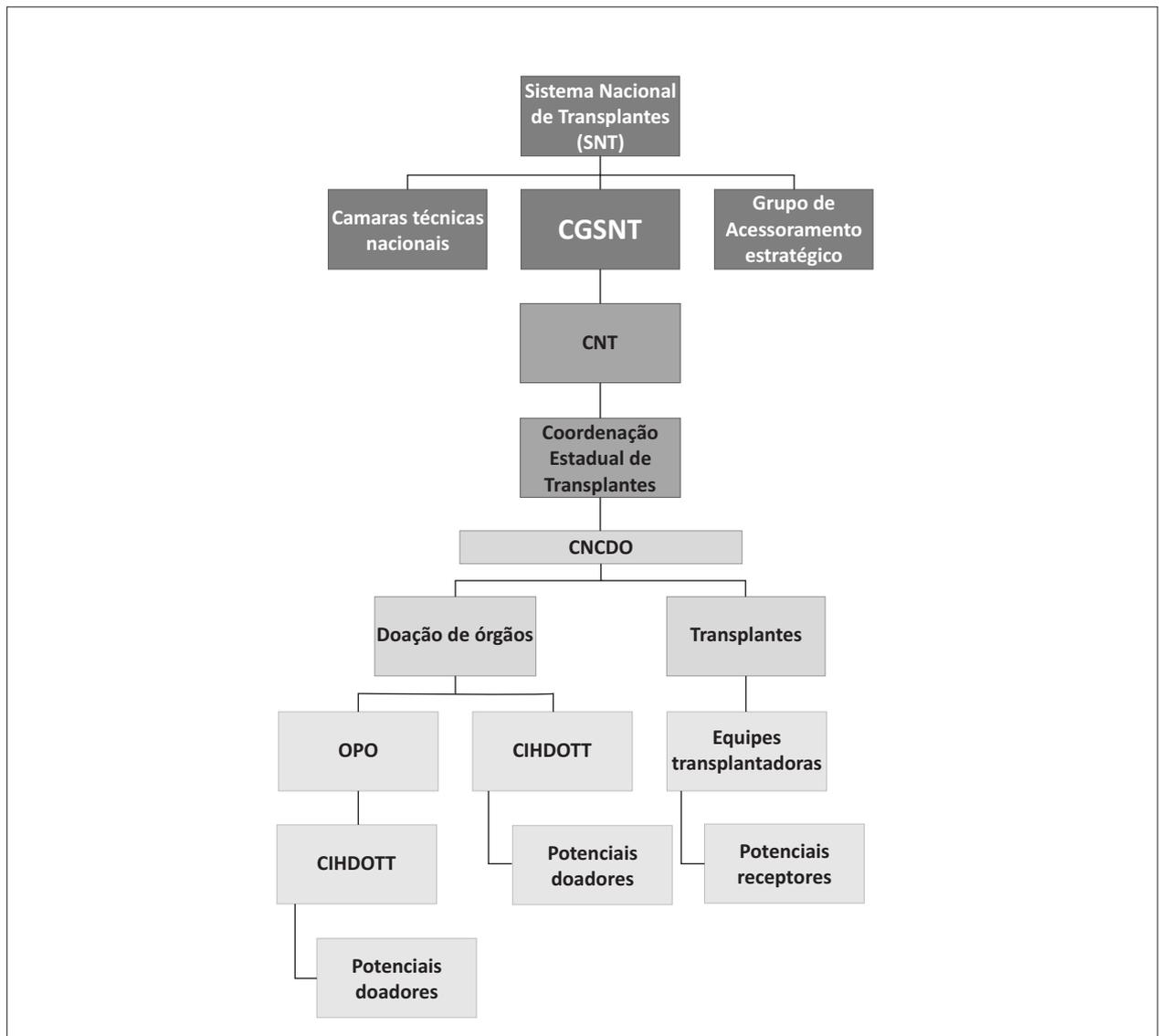


Figura 3.1 – Estrutura e funcionamento do Sistema Nacional de Transplantes (SNT). CGSNT: Coordenadoria Geral do Sistema Nacional de Transplantes; CNT: Central Nacional de Transplantes; CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos; OPO: Organizações de Procura de Órgãos; CIHDOTT: Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e tecido para Transplantes.⁵²

antropométricas referentes ao paciente à CNCDO, para que esta realize a distribuição dos órgãos às equipes de transplante (Figura 3.2).

3.1.2. Captação à Distância

Para o coração, há consenso científico sugerindo que o tempo de isquemia fria não deve ultrapassar 4 horas, devendo existir sincronismo entre a preparação do doador e do receptor.⁵⁶ Existem evidências que correlacionam a disfunção do enxerto ao tempo de isquemia ao qual o órgão foi submetido.⁵⁷

Captações com tempos de isquemia maiores que 4 horas ocorrem em aproximadamente 10% das captações realizadas

na Europa, 20% das captações realizadas na América do Norte e 40% das captações em outros centros (América Central, América do Sul, África, Ásia e Oceania),⁵⁸ o que justifica as novas evidências favoráveis à aceitação de órgãos submetidos a tempos de anóxia prolongados, sem prejuízo ao resultado do transplante, principalmente no caso de receptores limítrofes, priorizados ou na população pediátrica.⁵⁹⁻⁶¹

Não existe definição precisa de captação à distância. Para fins acadêmicos, caracteriza-se captação à distância como aquela realizada fora da região metropolitana do centro transplantador e/ou que envolva tempo presumível de isquemia fria ≥ 2 horas, e/ou distâncias maiores que ± 100 km entre doador e receptor, independente da logística de transporte requerida.

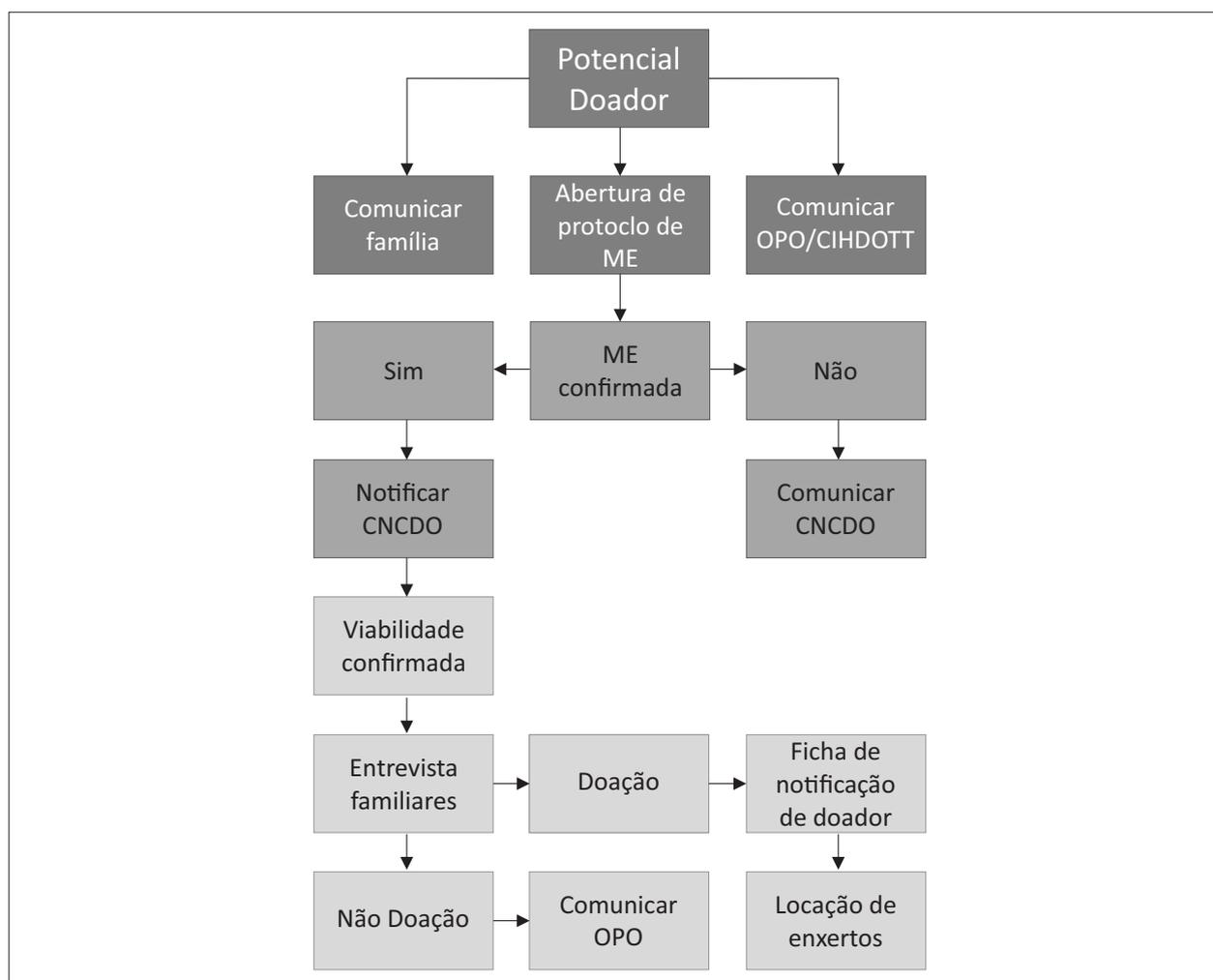


Figura 3.2 – Fluxograma de transplante e doação de órgãos. ME: morte encefálica; OPO: Organizações de Procura de Órgãos; CIHDOTT: Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e tecido para Transplantes; CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.

Baseado na distância entre o doador e o receptor, a seguinte logística pode ser utilizada:⁶²

- Distância < 100 km – transporte terrestre/aéreo (helicóptero).
- Distância entre 100 e 190 km – transporte terrestre/aéreo (helicóptero).
- Distância > 190 km – transporte terrestre/aéreo (avião).

Pelo exposto, faz-se necessária a presença de um coordenador do transplante (podendo ser o cirurgião responsável pela captação do órgão) atuando como gestor das ações pertinentes à logística de transporte e deslocamento em todas as etapas da captação.⁶³

Recomenda-se transporte dos instrumentais e materiais descartáveis para a realização da captação à distância, com o objetivo de suprimir toda e qualquer necessidade do hospital de destino, onde, potencialmente, não existam rotinas estabelecidas para cirurgias de captação (Tabela 3.1).

3.1.3. Técnica de Retirada do Enxerto e Peculiaridades na Retirada de Mais de Um Órgão

O doador de coração também pode ofertar pulmões, fígado, rins, ossos, córneas, pâncreas, intestino, vasos, pele e face. No TxC, o preparo do receptor é concomitante ao do doador, minimizando o tempo de isquemia.⁶⁴

Após a heparinização plena, a aorta é clampeada na transição diafragmática e segue-se a descompressão do coração, pela abertura da veia pulmonar superior direita ou esquerda, e seccionando-se a cava inferior ou superior. A aorta ascendente é clampeada, e a solução cardioplégica, infundida. Prossegue-se a cardiectomia com a secção dos vasos o mais distalmente possível em relação ao coração, objetivando cotos vasculares longos. Quando há remoção concomitante dos pulmões, o remanescente de átrio esquerdo e artéria pulmonar são reduzidos. Nesta situação, deve-se ter cautela na escolha das técnicas de implante.⁶⁴

Tabela 3.1 – Recomendações para captação de órgãos

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Tempo de isquemia fria para o coração deve ser menor que 4 horas	B
	Logística de transporte terrestre e aéreo deve ser oferecida para a realização segura da captação à distância	C
	Presença de um coordenador de logística diretamente envolvido com o processo de captação	
IIa	Manutenção da temperatura do órgão em 4°C	C
	Controle eletrônico de temperatura da embalagem de transporte do órgão deve ser utilizada	
IIb	Equipe mínima para captação de coração à distância deve ser composta por cirurgião + auxiliar cirúrgico + instrumentador	C
	Tempo de isquemia fria para o coração pode ser elevado até 6 horas em condições especiais	
III	Iniciar processo de captação à distância com instrumental e descartáveis incompletos ou que dependam de pressuposta disponibilidade do hospital captador	C
	Iniciar processo de captação de distância sem garantia logística	

3.1.4. Solução de Preservação e Novas Técnicas de Preservação de Órgãos

A hipotermia contínua e o uso de soluções cardioplégicas são os métodos ideais para a preservação do enxerto cardíaco.⁶⁵

São princípios estabelecidos para uma solução de preservação de órgãos: redução da atividade metabólica em hipotermia, manutenção das condições físicas e bioquímicas do meio de preservação, e modulação da resposta de reperfusão. As soluções cardioplégicas são classificadas em extracelulares ou intracelulares, conforme a concentração de sódio em sua composição, maior ou menor que 70 mEq/L, respectivamente. Não há evidências que confirmem a superioridade de um ou outro tipo de solução cardioplégica, no TxC.⁶⁶⁻⁶⁸

Nenhuma técnica provou ser eficaz em proteger um órgão por períodos superiores a 4 a 6 horas. Entretanto, há situações em que a isquemia pode ser tolerada acima deste limite, principalmente quando existem fatores favoráveis como idade do doador, baixa dose de droga inotrópica para manutenção hemodinâmica, função cardíaca preservada e exames laboratoriais com bons resultados.

Apesar da existência de modelos comerciais para captação ex-vivo à distância, e de órgãos em condições limítrofes para doação, seu emprego ainda não vem sendo utilizado por motivos de custos e disponibilidade.⁶⁹

A tabela 3.2 resume as principais recomendações para o uso de soluções de preservação no processo de captação.

3.2. Aspectos Cirúrgicos

A cardiectomia do receptor inicia-se com o coração do doador na sala operatória e é realizada em consonância com a opção técnica de implante, especialmente nas reoperações.

A técnica clássica⁷⁰⁻⁷² pressupõe a realização de quatro anastomoses: átrio esquerdo e direito, artéria pulmonar e aorta. Em virtude da maior incidência de arritmias atriais e insuficiência tricúspide, a técnica bicaval^{71,72} tornou-se a mais utilizada. A sequência das anastomoses pode variar, dependendo do tempo de isquemia.

As abordagens bipulmonar e de Yacoub devem ser consideradas quando há trombose ou calcificação do átrio esquerdo e neoplasia cardíaca. Nestas opções, há mínimo remanescente do coração doente. O transplante heterotópico^{71,72} tem indicação restrita para os corações provenientes de doadores pequenos e receptores com hipertensão pulmonar acentuada.

3.3. Aspectos Anestésicos e Monitoração Perioperatória

3.3.1. Suporte Hemodinâmico

A monitoração básica necessária é similar àquela de qualquer cirurgia cardíaca: ECG com cinco derivações, pressão arterial invasiva, oxímetro de pulso, capnógrafo, PVC, débito urinário e temperatura nasofaríngea.⁷³

Tabela 3.2 – Recomendações para o uso de soluções de preservação

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Ações que minimizem o tempo de isquemia do órgão a períodos inferiores a 4 horas	C
	Infusão de soluções cardioplégicas a 4°C	
	Transporte do órgão em ambiente estéril preenchido por solução de preservação e em hipotermia	
IIa	Infusão de solução de proteção cardioplégica de forma anterógrada durante implante, com ações para desclampamento precoce da aorta	C

Não existem estudos que justifiquem o uso rotineiro do CAP no TxC, apesar de sua vasta utilização nos serviços transplantadores, principalmente no manejo do pós-operatório imediato. O CAP está indicado no manejo perioperatório de pacientes com Hipertensão Pulmonar (HP), síndrome vasoplégica, Disfunção Primária do Enxerto (DPE) ou como monitor de resgate para pacientes em que falharam as medidas de suporte hemodinâmico de rotina.⁷³⁻⁷⁵

Tanto o manejo volêmico quanto o diagnóstico preciso do status hemodinâmico do paciente submetido ao TxC são desafios do perioperatório. Diante desta situação, tanto o risco de hipovolemia quanto a hipervolemia podem levar o paciente à queda do débito cardíaco e à piora da perfusão sistêmica. Monitorização de variáveis dinâmicas (Delta PP e variação de volume sistólico) são superiores às estáticas (PVC, DC e POAP). Quanto mais grave for o paciente, mais refinada deve ser a monitorização e cuidadosa a administração de fluidos no transoperatório.

Não há alvo de PAM padrão, mas a queda de 20% da PAM ou $< 60\%$ por tempo > 30 minutos aumenta a mortalidade em pacientes cirúrgicos.^{74,75}

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca são mais propensos a flutuações glicêmicas, mesmo na ausência de diabetes previamente. A meta glicêmica é < 180 mg/dL, com impacto em morbimortalidade.⁷⁶

Outra variável que deve ser monitorizada (e servir como meta no perioperatório) é o clareamento do lactato. Mais que 70% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam hiperlactatemia, sendo necessárias 6 a 12 horas para que a otimização terapêutica reduza seus níveis. Valores mantidos acima de 4,4 mmol/L e que persistem por mais de 30 horas no pós-operatório estão associados à piora da mortalidade.⁷⁷⁻⁸⁰

São alvos hemodinâmicos a serem obtidos no pós-operatório imediato: PAM ≥ 65 mmHg; índice cardíaco $> 2,8$ L/minuto/m²; PVC ≤ 12 mmHg; PCP de 12 mmHg; Saturação Venosa Central (SVO₂) $> 65\%$; frequência cardíaca > 100 bpm; e diurese $\geq 0,5$ mL/kg/hora.

3.3.1.1. Ventilação Mecânica Durante o Procedimento Cirúrgico

A pré-oxigenação com Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂) ao redor de 100% visa aumentar a reserva de oxigênio e diminuir o risco de hipoxemia.⁸¹

A utilização da Ventilação Mecânica Não Invasiva (VNI) durante a indução anestésica é recomendada em pacientes com redução da complacência abdominal e naqueles em que é necessária a utilização de FiO₂ de 100% para pré-oxigenação, sendo capaz de prevenir a formação de atelectasias em pacientes com redução da complacência abdominal.^{82,83}

Quanto aos cuidados no intraoperatório, não existe benefício comprovado de um modo ventilatório em detrimento de outro. Recomenda-se o emprego de ventilação mecânica com volume corrente de 6 mL/kg de peso predito. Diversos estudos em diversos cenários extrapolados (cirurgia abdominal, torácica e cardíaca) demonstraram o benefício

da utilização de baixo volume corrente durante cirurgia. A utilização de manobras de recrutamento alveolar após o tempo cirúrgico principal para reverter colapso alveolar e melhorar a oxigenação, a utilização da mais baixa FiO₂ capaz de manter a SpO₂ ao redor de 96 a 98% e o controle da frequência respiratória visando manter PaCO₂ entre 38 e 43 mmHg [Concentração de CO₂ no ar exalado (ETCO₂) ao redor de 35 a 40 mmHg] são preconizados.⁸⁴⁻⁸⁹

Deve-se tentar a retirada da ventilação mecânica no pós-operatório de modo precoce, quando o paciente se apresentar hemodinamicamente compensado, preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas pós-operatórias.

3.3.2. Uso de Hemoderivados

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com Circulação Extracorpórea (CEC) são suscetíveis a perdas sanguíneas expressivas, tanto pelo uso frequente de antiagregantes plaquetários, quanto pelo uso da CEC. O foco no cuidado perioperatório deve incluir as seguintes questões: drogas e técnicas que reduzam as perdas sanguíneas; quais seriam os gatilhos para transfusão de hemoderivados; leucorredução de hemoderivados com o objetivo de reduzir a sensibilização do receptor.

A utilização de protocolos institucionais mostra que a tromboelastografia, quando comparada com testes tradicionais de coagulação [por exemplo: Razão Normalizada Internacional (RNI)], reduz o uso de hemoderivados. Estratégias restritivas de reposição de hemácias em cirurgia cardíaca, dentro das referências atuais, referem-se a níveis de hemoglobina de 8 g/dL e hematócrito de 21 a 24%. Casos de hemorragia maciça no perioperatório (necessidade de utilização de mais do que três unidades de hemácias em 1 hora) podem necessitar de associação de plasma fresco congelado e plaquetas, pelo risco de coagulopatia dilucional e perpetuação do sangramento. Com o objetivo de manter-se uma estratégia restritiva, podem ser usados dispositivos de reutilização e reinfusão do sangue perdido na cirurgia.^{90,91}

Estudo recente, com 4.662 pacientes, demonstrou que a utilização do agente antifibrinolítico ácido tranexâmico no transoperatório de cirurgia de revascularização miocárdica reduz o risco de sangramento (dose de 50 a 100 mg/kg de peso), porém com risco de convulsão.^{92,93}

A tabela 3.3 contém os critérios para transfusão perioperatória.

3.4. Disfunção Primária do Enxerto

3.4.1. Definição

Os parâmetros atuais que definem a DPE são: fração de ejeção $\leq 40\%$ detectada nas primeiras 24 horas após o TxC, uso de doses progressivas de drogas vasoativas, e necessidade de dispositivos de assistência ventricular mecânica para suporte circulatório. São critérios de exclusão para o diagnóstico da DPE a presença de RHA, sepse, Disfunção Ventricular Direita (DVD) associada à hipertensão pulmonar e sangramento.⁹⁴⁻⁹⁶

Tabela 3.3 – Critérios de transfusão perioperatória

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Concentrado de hemácias se hemoglobina < 7,5-8 g/dL Utilização de ácido tranexâmico no perioperatório	A
Ila	Protocolo de Transfusão Guiado por tromboelastografia ROTEM/TAG (Testes hemostáticos viscoelásticos)	B

3.4.2. Importância

De acordo com os registros da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), 66% dos óbitos registrados nos primeiros 30 dias pós-TxC são causados por “falência do enxerto” e “disfunção multiorgânica”. A maioria desses eventos provavelmente é resultado da DPE.⁹⁷

3.4.3. Patogenia e Fatores de Risco

Apesar de ainda não completamente elucidada, a patogenia da DPE é multifatorial e envolve fatores relacionados ao enxerto, ao procedimento e ao receptor.⁹⁸

Os fatores de risco mais conhecidos estão descritos na tabela 3.4.⁹⁹ O modelo preditivo RADIAL inclui seis fatores com mesmo peso, quatro deles relacionados ao receptor (PVC > 10 mmHg, idade > 60 anos, presença de diabetes e dependência inotrópica) e dois relacionados ao doador (idade > 30 anos e tempo de isquemia > 240 minutos). A partir da coorte de validação, três grupos foram extraídos: o grupo de baixo risco para DPE (presença de zero a um fator), o de médio risco (presença de dois fatores) e de alto risco (três ou mais fatores). A incidência de DPE em cada grupo foi respectivamente de 12%, 19% e 28% ($p < 0,001$).^{100,101}

3.4.5 Gravidade

Define-se a gravidade da DPE de acordo com parâmetros ecocardiográficos, hemodinâmicos e terapêuticos, de acordo com a tabela 3.5.¹⁰²

3.4.6 Biomarcadores

Diversos biomarcadores têm sido testados com o intuito de prever a DPE e desfechos clínicos em receptores. Muitos tipos de troponinas foram avaliadas com resultados controversos nos estudos.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Níveis de BNP > 160 pg/mL no doador cardíaco foi capaz de prever baixa performance cardíaca no pós-transplante com 89% de acurácia. O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), a Interleucina 6 (IL-6) e a pró-calcitonina também têm demonstrado boa correlação com DPE em estudos preliminares.^{106,107} Entretanto, é a Switch/Sucrose (SWI/SFN) não fermentável, matriz associada dependente da actina reguladora da subfamília a-like 1 da cromatina (SMARCA1), uma proteína intracelular que age como uma DNA-ATPase no reparo da cromatina, que demonstrou melhor correlação com o risco de DPE. Expressa no tecido do ventrículo esquerdo, a variação de seus níveis pré

Tabela 3.4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de falência primária do enxerto

Relacionados ao doador	Relacionados ao receptor	Relacionados à cirurgia
Idade	Idade	Tempo de isquemia
Causa do óbito	Peso	Incompatibilidade de sexo
Trauma	Dispositivo de assistência ventricular mecânica	Incompatibilidade de peso
Disfunção cardíaca	Cardiopatias congênitas como causa da disfunção	Doação não cardíaca associada
Suporte inotrópico	Reoperação	Experiência da equipe de captação e volume do centro transplantador
Diabetes	Explante de dispositivo de assistência ventricular mecânica	Solução cardioplégica
Abuso de álcool, cocaína e anfetamina	Insuficiência renal, disfunção hepática, diabetes	Transfusão sanguínea
Hipertrofia ventricular esquerda	Dependência de ventilação mecânica	Transplante em caráter de emergência
Doença valvar	Transplante multivisceral	
Tratamento hormonal	Resistência vascular periférica aumentada	
Doença coronariana	Infecção	
Alteração contrátil no ECO	Retransplante	
Sepse	Alossensibilização	
Nível de troponina		
Hipernatremia		

Tabela 3.5 – Definição da gravidade da disfunção primária do enxerto (DPE)

Modalidades de disfunção	Gravidade	Critérios
	Leve: presença de um dos seguintes critérios	FE < 40% ao ECO OU PVC > 15 mmHg PAPO > 20 mmHg IC < 2,0 L/min/m ² requerendo doses baixas de inotrópico
DPE do ventrículo esquerdo	Moderada: presença de um critério I e outro critério II	<u>I. Um dos critérios a seguir:</u> FE < 40% ao ECO OU PVC > 15 mmHg PAPO > 20 mmHg IC < 2,0 L/min/m ² PAM < 70 mmHg <u>II. Um dos critérios a seguir:</u> a. Altas dose de inotrópicos b. Implante recente de BIA
	Grave	Dependência de suporte circulatório mecânico uni ou biventricular incluindo ECMO
DPE do ventrículo direito	Presença de i + ii ou iii	i. PVC > 15 mmHg, PAPO < 15 mmHg, IC < 2,0 L/min/m ² ii. GTP < 15 mmHg e/ou PSAP < 50 mmHg iii. Necessidade de dispositivo de assistência ventricular direita

FE: fração de ejeção; ECO: ecocardiografia; PVC: pressão venosa central; PAPO: pressão de artéria pulmonar ocluída; IC: índice cardíaco; PAM: pressão arterial média; BIA: balão intra-aórtico; GTP: gradiente transpulmonar; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

e pós-clampeamento da aorta demonstrou a mais promissora correlação entre os marcadores conhecidos. A associação de biomarcadores, entre eles a troponina I e o BNP, assim como a troponina T e a pró-calcitonina, vem sendo testada também com resultados animadores.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

3.4.7. Estratégias de Prevenção e Tratamento

A idade do doador e o tempo de isquemia são fatores de risco importantes para a redução da sobrevida do enxerto cardíaco. Reduzir o tempo de isquemia e otimizar a preservação do órgão podem diminuir o risco de DPE. Neste contexto, o estudo PROCEED II, prospectivamente e de forma aleatória, testou os desfechos clínicos (sobrevida do enxerto e do receptor em 30 dias), com o uso do sistema de cuidados do órgão (OSC®) vs. a preservação padrão do enxerto por meio de isquemia fria. O sistema OSC®, capaz de manter a perfusão ex-vivo do órgão ofertado, mostrou-se seguro, porém não impactou significativamente a sobrevida do enxerto/receptor em 30 dias.¹¹¹

O tratamento padrão é composto de doses escalonadas de inotrópicos, vasodilatadores, vasopressores e óxido nítrico (Tabela 3.6).⁹⁴ Em casos de refratariedade ao tratamento clínico, a ECMO apresenta-se como o suporte circulatório temporário mais estudado no cenário de DPE. D'Alessandro et al.¹¹² avaliaram 90 pacientes com DPE grave, sendo que, destes, 54 utilizaram Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO). A sobrevida em 1 ano dos pacientes que utilizaram ECMO foi de 50%, vs. 25% no grupo que utilizou outro tipo de dispositivo. Pacientes considerados menos graves foram submetidos somente à terapia inotrópica e tiveram sobrevida de 46%.^{112,113} O uso de CentriMag VAS® foi reportado em 38 pacientes com DPE grave que apresentaram sobrevida de 50% em 30 dias e 32% em 1 ano.¹¹⁴

4. Pós-transplante Cardíaco

4.1. Imunossupressão

4.1.1. Terapia de Indução

A terapia de indução consiste no tratamento imunossupressor usado de forma intensa durante o transplante ou em seu pós-operatório imediato. É baseada na observação empírica de que uma maior potência imunossupressora é necessária para prevenir a rejeição aguda precoce. Protege o enxerto do dano inflamatório, do alorreconhecimento e da resposta imune, além de permitir o uso de doses menores de corticosteroides, como também retardar o uso de doses maiores de inibidores da calcineurina, minimizando o dano renal.^{115,116}

Embora aproximadamente 50% dos centros transplantadores utilizem a terapia de indução segundo dados dos registros da ISHLT, suas vantagens sobre o protocolo de imunossupressão sem indução ainda continuam controversas.¹¹⁷

Os medicamentos utilizados na indução padrão são imunoglobulinas antitímócitos policlonais (anticorpo policlonal – timoglobulina – ATS) e antagonistas dos receptores de IL-2 (anticorpo monoclonal IgG humanizado – basiliximab) (Tabela 4.1). Apesar da controvérsia sobre os resultados da terapia de indução, esta está indicada com mais evidência para pacientes sensibilizados (múltiplas transfusões prévias, retransplante e uso de dispositivos de assistência ventricular) e com IR ou com potencial para desenvolvê-la, como pacientes com idade avançada, hipertensão arterial ou diabetes melito.¹¹⁸⁻¹²⁰

As recomendações para uso da terapia de indução encontram-se na tabela 4.2.

Tabela 3.6 – Diagnóstico e tratamento da disfunção primária do enxerto (DPE)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
	Estratificação de risco para DPE pré-transplante	B
I	Uso da ECMO como terapia percutânea de resgate em casos de refratariedade ao tratamento inotrópico escalonado e BIA	C
IIb	Uso de painel de biomarcadores do doador cardíaco para prever o risco de DPE	C

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 4.1 – Principais terapias de indução

Droga	Alvo terapêutico	Dose	Tempo de uso
Basiliximabe	CD25	20 mg/dose	2 doses (D0 e D4)
Timoglobulina	Linfócitos periféricos	1,5 mg/kg/dia	3-7 dias

D: dia.

4.1.2. Terapia de Manutenção

O avanço dos transplantes nos últimos anos deve-se à utilização e aos melhores conhecimentos dos imunossuppressores. A terapia de manutenção tem como objetivo inibir seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos, levando à maior sobrevivência dos pacientes transplantados com diminuição dos episódios de rejeição e das infecções oportunistas.

A maioria dos esquemas de imunossupressão utiliza três fármacos, sendo um corticosteroide, um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um antiproliferativo (micofenolato ou azatioprina). O 33º Registro da ISHLT mostra uma preferência pelo esquema tacrolimus/micofenolato e, nos pacientes com mais de 5 anos de seguimento, a tendência ao uso de combinações que incluam os inibidores da m-Tor. Esquemas alternativos ou substitutivos podem ser necessários em três situações: falha no regime tríplice, toxicidade medicamentosa ou necessidade do uso de menor imunossupressão.¹²¹

A tabela 4.3 mostra os principais imunossuppressores, e as tabelas 4.4 a 4.7 mostram as recomendações para o uso dos mesmos.

4.1.2.1. Corticosteroides

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios não específicos que interrompem múltiplas fases da ativação imunológica, incluindo a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos. Embora altamente efetivos na prevenção e no tratamento da rejeição

aguda, seu uso prolongado está associado a inúmeros efeitos adversos, incluindo aparecimento e piora do diabetes melito, dislipidemia, hipertensão arterial, retenção hídrica, miopatia, osteoporose e predisposição às infecções oportunistas.

A maioria dos centros transplantadores utilizam o fármaco como um dos três principais agentes imunossuppressores de manutenção, inicialmente em altas doses, no período pré-operatório precoce, e em doses progressivamente menores, até a descontinuação, geralmente entre o 6º e 12º mês pós-transplante.^{122,123}

4.1.2.2. Inibidores da Calcineurina

Desde a introdução da ciclosporina, em meados dos anos 1980, os inibidores da calcineurina mantêm-se como um dos pilares fundamentais da terapia de manutenção imunossupressora tríplice. Essa classe de imunossuppressores, constituída por ciclosporina e tacrolimus, exerce seus efeitos por meio da inibição da calcineurina, que, em condições normais, é a responsável pela transcrição da IL-2, TNF- α , fator estimulador do crescimento de macrófagos e interferon gama. O resultado desta transcrição é a ativação maciça de linfócitos T e sua proliferação.¹²⁴

A) Ciclosporina

Derivada do fungo *Tolypocladium inflatum*, possui ação imunossupressora potente, principalmente em sua formulação em cápsulas de microemulsão, o que garante absorção mais reprodutível do que a antiga formulação oleica. Em geral, os níveis

Tabela 4.2 – Recomendações para terapia de indução

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
Classe IIa	Terapia de indução para pacientes sensibilizados ou com doença renal prévia	B

Diretrizes

Tabela 4.3 – Imunossupressores

Drogas	Via de administração	Dose	Manutenção	Nível sérico controle
Prednisona	Oral	1 mg/kg	0,2 mg/kg/dia com retirada em 6 meses	N/A
Metilprednisolona	Venosa	500-1000 mg até 3° PO	Para tratar rejeição aguda em 3-5 dias	N/A
Ciclosporina	Oral	3-8 mg/kg/dia	Guiadas por sintomas, rejeição e nível sérico	300-350 ng/mL zero a 3 meses
				250-300 ng/mL 3 a 6 meses
	Venosa	1-2 mg/kg/dia		200-300 ng/mL 6 a 12 meses
				100-200 ng/mL acima de 1 ano
Tacrolimus	Oral	0,05-0,1 mg/kg/dia	Guiada por sintomas, rejeição e nível sérico	10-15 ng/mL 0-6 meses 5-10 ng/ml > 6 meses
Azatioprina	Oral	1,5-2,5 mg/kg/dia	Manter leucócitos acima de 4000	N/A
Micofenolato de mofetila	Oral	500-1.000 mg a cada 12 horas	500-1.500 mg a cada 12 horas	N/A
Micofenolato sódico	Oral	360-720 mg a cada 12 horas	360-720 mg a cada 12 horas	N/A
Sirolimus	Oral	Ataque de 6 mg, depois 2 mg/dia	1-2 mg/dia ou ajuste nível sérico	5-10 ng/mL
Everolimus	Oral	0,5-1,5 mg a cada 12 horas	0,5-1,5 mg a cada 12 horas ou ajuste sérico	3-9 ng/mL

PO: pós-operatório; N/A: não se aplica. Fonte: Adaptado de Lund LH et al.¹²¹

Tabela 4.4 – Recomendações para uso de corticosteroide

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Doses elevadas nas fases iniciais e na rejeição aguda	C
	Considerar suspensão em torno do sexto mês em paciente com histórico favorável para rejeição	B

Tabela 4.5 – Recomendações para uso de inibidores de calcineurina

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Inibidor de calcineurina como terapia em esquema tríplice	A
	Tacrolimus como terapia inicial em situações de alto risco para rejeição	
	Conversão de ciclosporina para tacrolimus, em situação de rejeição grave ou persistente ou ainda na presença de efeitos adversos	B

Tabela 4.6 – Recomendações para uso de antiproliferativos

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Micofenolato como terapia de manutenção	A
	Azatioprina em situações de intolerância a micofenolato	C

Tabela 4.7 – Recomendações para uso de inibidores do sinal de proliferação

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de evidência
IIa	Em associação a inibidor da calcineurina em dose reduzida, visando à redução da doença vascular do enxerto	B
	Em associação ao inibidor de calcineurina em dose reduzida em pacientes com deterioração de função renal	
	Em substituição do inibidor de calcineurina, em pacientes com deterioração progressiva da função renal a despeito de dose reduzida de inibidor de calcineurina no pós-transplante tardio	
IIb	Em paciente com infecção por CMV recorrente, associado a inibidor de calcineurina em dose baixa	C

CMV: citomegalovírus.

séricos são mantidos em níveis mais elevados no primeiro ano pós-transplante e em níveis reduzidos nos anos subsequentes.

Os efeitos tóxicos principais são insuficiência renal, hipertensão arterial, dislipidemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e neurotoxicidade. Hiperplasia gengival e hirsutismo são outros efeitos colaterais associados.^{125,126}

B) Tacrolimus

Também conhecido como FK-506, é um macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, que age pela mesma via farmacológica da ciclosporina. Aprovada em 2006 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o transplante de coração, seu uso tem crescido e, atualmente, é o inibidor da calcineurina mais utilizado no mundo. Múltiplos estudos randomizados comparando o tacrolimus e a ciclosporina demonstraram resultados similares em sobrevida. Dois estudos reportaram um modesto benefício na preservação da função renal, enquanto um estudo evidenciou maior incidência de diabetes com o uso do tacrolimus. No tocante à rejeição aguda, o uso do tacrolimus também demonstrou diminuição na incidência de rejeição aguda tratada e comprovada por biópsia. Assim, na presença de rejeição moderada à grave frequentes e persistentes, a conversão de ciclosporina para tacrolimus tem sido preconizada.^{127,128}

4.1.2.3. Antiproliferativos: Azatioprina e Micofenolato

Os antiproliferativos ou antimetabólicos interferem na síntese dos ácidos nucleicos e exercem seu efeito imunossupressor por meio da inibição da proliferação dos linfócitos T e B.

A) Azatioprina

A azatioprina é uma pró-droga rapidamente hidrolisada em sua forma ativa, a 6-mercaptopurina, na corrente sanguínea. Subsequentemente convertida em thio-inosina-monofosfato, incorpora-se ao DNA dos linfócitos T e B inibindo a síntese de nucleotídeos, prevenindo a mitose e a consequente proliferação destas células. Os principais efeitos colaterais são mielossupressão, hepatotoxicidade e pancreatite.¹²⁹

B) Micofenolato

O micofenolato sódico (apresentação entérica do micofenolato de mofetila) é também uma pró-droga rapidamente hidrolisada na corrente sanguínea em sua forma ativa, o Micofenolato Ácido (MPA). O MPA age como

um inibidor reversível da inosina fosfato desidrogenase, uma enzima crítica na síntese do nucleotídeo guanina. Na ausência desta enzima, os linfócitos T e B tornam-se incapazes de sintetizar RNA e DNA.

Os principais efeitos colaterais são mielotoxicidade e toxicidade gastrointestinal (incluindo náuseas, gastrite e diarreia). Não apresenta nefrotoxicidade e causa menor depleção medular do que a azatioprina.¹³⁰

Estudo randomizado multicêntrico, comparando o micofenolato com a azatioprina demonstrou que, entre os pacientes tratados, o uso do micofenolato de mofetila resultou em menores taxas de óbito e rejeição tratada. Entretanto, quando analisados à luz do conceito de intenção de tratar, os mesmos efeitos foram neutralizados. Estudos recentes também demonstraram possível efeito protetor do micofenolato no que diz respeito à DVE e neoplasias. A azatioprina está relacionada a menores taxas de infecção por CMV, herpes simples e zoster, e à menor incidência de sintomas gastrointestinais.^{131,132}

Atualmente o micofenolato sódico é o antiproliferativo de escolha, entretanto, em pacientes chagásicos, Bacal et al.¹³³ demonstraram menor taxa de reativação da doença de Chagas e óbito em pacientes utilizando protocolo com azatioprina vs. micofenolato.

4.1.2.4. Inibidores do Sinal de Proliferação: Sirolimus e Everolimus

A mais recente classe de agentes imunossupressores é a dos inibidores da proliferação do sinal ou inibidores da mTOR (sigla do inglês *Mammalian Target of Rapamycin*). Os dois fármacos representativos da classe, sirolimus e everolimus, têm mecanismos de ação semelhantes. Estruturalmente, ambos são similares ao tacrolimus, porém exercem seus efeitos imunossupressores independentemente da via inibidora de calcineurina. Os fármacos formam um complexo intracelular com a enzima FKBP12, inibindo a atividade da proteína mTOR. Esta, por sua vez, está envolvida na transdução do sinal da IL-2 e, quando inibida, impede, consequentemente, a proliferação de linfócitos T e B.¹³⁴

A) Sirolimus

O sirolimus ou rapamune é um antibiótico macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces hygroscopicus*. Não apresenta efeito nefrotóxico inerente, porém pode aumentar os efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina, quando utilizados

Diretrizes

em associação. Por isto, na terapia combinada, a dose do inibidor de calcineurina deve ser reduzida em 25% em relação à dose padrão. Os efeitos colaterais mais comuns são dislipidemia, ulceração oral, edema de membros inferiores, supressão medular, trombocitopenia e anemia. Raros casos de toxicidade pulmonar estão relatados.

Quando comparado à azatioprina, em pacientes sob regime associado de ciclosporina e corticoide, o sirolimus apresentou menores taxas de rejeição celular aguda e impacto protetor na evolução da DVE. A sobrevida em 12 meses foi comparável entre os dois grupos. Sua utilização precoce está relacionada a complicações da cicatrização da ferida operatória e ao aumento na incidência de infecções bacterianas. Recomenda-se que o uso seja evitado pelo menos nos primeiros 30 dias de pós-operatório.^{135,136}

B) Everolimus

O everolimus é um análogo do sirolimus com meia-vida mais curta (30 horas vs. 60 horas do sirolimus). Os efeitos colaterais são comparáveis aos do sirolimus, embora estudos observacionais demonstrem melhor perfil de toxicidade.

Quando comparado ao micofenolato em pacientes com dose padrão de ciclosporina, o everolimus mostrou maior eficácia na prevenção de DVE em 12 meses de seguimento.

A associação de everolimus e baixas doses de ciclosporina vs. ciclosporina em dose padrão associada à micofenolato de mofetil demonstrou aumento de mortalidade precoce por infecção quando usada em dose equivalente a 3 mg/dia. Na dose de 1,5 mg/dia, comprovou-se a não inferioridade do everolimus em relação ao micofenolato nos desfechos rejeição e óbito. Entretanto, novamente, houve efeito protetor no desenvolvimento de DVE.¹³⁷

Quando utilizado em esquemas sem o uso de ciclosporina, visando à preservação da função renal, houve aumento da incidência de rejeições.¹³⁸

4.1.3. Terapia de Resgate

Terapia de resgate refere-se ao uso de drogas ou estratégias imunossupressoras diferenciadas para controle de rejeição crônica ou aguda de difícil manejo com as drogas habituais. A tabela 4.8 resume os mecanismos de ação, os efeitos colaterais e as doses das principais terapias utilizadas com este propósito.¹³⁹

4.2. Profilaxia

4.2.1. Profilaxias Contra Bactérias

A profilaxia antibacteriana deve sempre ser feita no pré-operatório do TxC, utilizando antibióticos com atividade contra a flora habitual de pele (em geral, cefalosporinas de primeira ou segunda geração). Nos pacientes hospitalizados previamente ao transplante e/ou sabidamente colonizados, a escolha do esquema antimicrobiano deve ser individualizada. Recomenda-se a coleta de amostra de hemocultura do doador, para identificação de possível infecção de corrente sanguínea¹⁴⁰ (Tabela 4.9).

4.2.2. Profilaxias Contra Vírus

4.2.2.1. Citomegalovírus

CMV é o agente oportunista mais frequentemente relacionado à infecção no pós-transplante. A doença por CMV está relacionada à maior incidência de DVE e rejeição aguda,

Tabela 4.8 – Principais terapias de resgate

Terapia	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Dose
Corticoide (pulso)	Potente ação imunossupressora e anti-inflamatória, atuando em número, distribuição e função de todos os tipos de leucócitos e células endoteliais	Hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e leucocitose	VO: 1 mg/kg, 5-7 dias IV: 500-1.000 mg, 3 dias
Timoglobulina	Anticorpos policlonais com ação antilinfócitos T circulantes	Febre, mialgia, cefaleia, dispneia, hipertensão, taquicardia, leucopenia, trombocitopenia, sintomas gastrointestinais, infecção, aumento de incidência de PTLD e linfoma	0,75-1,5mg/kg, 5-7 dias
Plasmáfereze	Remoção de anticorpos circulantes	Hipotensão, sangramento, reação alérgica	1-7 sessões
Imonoglobulina	Bloqueio de receptores Fc, inibição do sistema de complemento, neutralização de anticorpos e citocinas, inativação de receptores de linfócitos B	Febre, calafrios, cefaleia, mialgia, hipervolemia	1-2 g/kg dividido em 2-5 doses
Rituximabe	Anticorpo monoclonal contra receptor CD20 de linfócitos B	Febre, calafrios, rash, mialgia, cefaleia, náusea	375mg/m ² , 1-4 semanas
Ciclofosfamida	Agente antineoplásico alquilante, inibe proliferação de linfócitos B	Mielossupressão, cistite hemorrágica, sintomas gastrointestinais, pneumonite e hepatotoxicidade	0,5-1,5mg/kg/dia, variável
Metotrexato	Inibidor competitivo de diidrofolato redutase Diminuição da proliferação linfocitária e redução da produção de anticorpos	Mielossupressão, sintomas gastrointestinais e hepatotoxicidade	5-15 mg/semana, 6-12 semanas, seguindo de ácido fólico 15 mg/dias

VO: via oral; IV: via intravenosa; PTLD: post transplant lymphoproliferative disease. Fonte: Adaptado de Constanzo et al.¹⁴⁰

Tabela 4.9 – Recomendações para profilaxia contra bactérias

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Uso de antibióticos (cefalosporinas de primeira ou segunda geração) imediatamente antes do procedimento, até no máximo 24 horas Individualizar a profilaxia antibacteriana para pacientes infectados ou colonizados por agentes intra-hospitalares isolados e para aqueles cujo doador tenha infecção com repercussão sistêmica e com agente isolado	C
Ila	Uso de antibióticos (cefalosporinas de primeira ou segunda geração) imediatamente antes do procedimento, até no máximo 48 horas Individualizar a profilaxia antibacteriana para pacientes colonizados por agentes intra-hospitalares e para aqueles cujo doador tenha infecção com repercussão sistêmica e sem agente isolado	C

além do aumento de risco de infecções bacterianas, fúngicas ou virais, e do desenvolvimento de diabetes no pós-transplante.¹⁴¹

Até o momento, não há dados na literatura que demonstrem superioridade da profilaxia universal (administração de terapia antiviral para todos os pacientes) em relação à terapia preemptiva (monitorização laboratorial regular para detecção precoce de replicação viral e, quando atingido um corte preestabelecido, tratamento antiviral para prevenir doença clínica). A tabela 4.10 apresenta uma comparação entre as duas estratégias.

A profilaxia primária é sempre indicada nos receptores soronegativos de doadores soropositivos ou sorologia desconhecida por 3 a 6 meses, podendo ser seguida por terapia preemptiva, pelo aumento do risco de infecção tardia. As drogas recomendadas para profilaxia são valganciclovir oral (900 mg/dia) ou ganciclovir endovenoso (5 mg/kg/dose três vezes na semana).

Na estratégia de terapia preemptiva, os dois métodos disponíveis para detecção de replicação viral são antigenemia para CMV (detecção do antígeno pp65 do vírus) ou Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) quantitativo para CMV (detecção do DNA do vírus).

A antigenemia para CMV é um teste semiquantitativo útil para diagnóstico de doença por CVM, guiar o tratamento preemptivo e monitorizar a resposta ao tratamento. No entanto, tem problemas, como baixa estabilidade do antígeno (amostra deve ser processada em até 6 a 8 horas), falta de padronização, não dever ser utilizado em pacientes com neutropenia inferior a 1.000/mm³, e subjetividade na interpretação dos resultados.¹⁴¹

A quantificação do DNA do CMV (PCR) é o método de escolha para diagnóstico, guiar o tratamento preemptivo e monitorar a resposta ao tratamento. A carga viral pode ser determinada no plasma ou sangue com boa correlação. A DNAemia é sujeita à variabilidade biológica, e uma gama de fatores contribuem para uma diferença interlaboratorial nos resultados da carga viral, fazendo com que seja necessária uma padronização internacional do método.

As recomendações para profilaxia e monitorização de replicação viral pelo CMV encontram-se nas tabelas 4.11 e 4.12.

4.2.2.2. Herpes Vírus

Deve ser considerado o uso de aciclovir ou valaciclovir para profilaxia de herpes simples, por pelo menos 30 dias,

Tabela 4.10 – Terapia preemptiva e profilaxia universal para citomegalovírus (CMV) em transplante de órgãos sólidos

Parâmetros	Terapia preemptiva	Profilaxia universal
Custos	Alto custo laboratorial	Alto custo de medicamentos
Facilidade de seguimento	Difícil de organizar seguimento de resultados laboratoriais e das ações a serem adotadas a cada tempo	Mais fácil organizar, mas é necessário monitorar toxicidade dos medicamentos
Toxicidade dos medicamentos	Baixa	Mais alta
Proteção contra infecção por herpes simplex	Não	Sim
Proteção contra efeitos indiretos da infecção por CMV	Menor	Sim
Desenvolvimento de imunidade específica para CMV	Sim	Não
Incidência de infecção tardia pelo CMV	Baixa	Alta em D+/R-
Resistência antiviral	+	+
Escape de infecções	Pode ocorrer devido à rápida multiplicação do vírus	Não (infecções podem ocorrer em pacientes com doses insuficientes de medicamento antiviral)

Diretrizes

nos pacientes que não irão receber profilaxia para CMV. Seu uso também deve ser considerado em pacientes que apresentam recorrência frequente de reativação clínica ou que forem submetidos a grau mais intenso de imunossupressão (sobretudo com uso de ATS) (Tabela 4.13).¹⁴²

4.2.3. Profilaxias Contra Fungos e Protozoários

4.2.3.1. Toxoplasmose

A toxoplasmose no paciente transplantado é uma infecção potencialmente grave e com alta letalidade. Pode se manifestar com miocardite, encefalite, pneumonite ou ainda com envolvimento de múltiplos órgãos. Ocorre principalmente nos 3 primeiros meses após o transplante, sendo mais comumente transmitida pelo enxerto neste período. Está indicada a profilaxia nos receptores soronegativos de doadores

soropositivos. A profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim (160 a 800 mg) diário ou por três vezes na semana mostrou-se eficaz e é a mais comumente utilizada. A profilaxia com pirimetamina isoladamente (25 mg/dia) é também uma opção eficaz. Recomenda-se realizar sorologia mensalmente até o final da profilaxia (6 meses). Em receptores soronegativos, medidas higiênicas devem ser tomadas para evitar a infecção por meio de carnes malcozidas ou vegetais crus (Tabela 4.14).^{143,144}

4.2.3.2 Pneumocistose

Pneumocystis jirovecii (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) é um microrganismo presente universalmente no ambiente, sendo uma causa bem conhecida de infecção pulmonar no paciente imunossuprimido. O risco maior de infecção ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, sendo este o período no qual recomenda-se o

Tabela 4.11 – Recomendações para monitoração de citomegalovírus (CMV) após o transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de evidência
I	PCR para CMV é o método de escolha para diagnóstico, guiar tratamento preemptivo e monitorar resposta terapêutica	C
	Antigenemia para CMV como alternativa nos centros sem possibilidade de realizar PCR para CMV	C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

Tabela 4.12 – Recomendações de profilaxia/tratamento preemptivo para citomegalovírus (CMV)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Realizar profilaxia primária para CMV em receptores soronegativos de doadores soropositivos por 3 a 6 meses, com valganciclovir oral ou ganciclovir endovenoso	B
	Estratégia de terapia preemptiva ou profilaxia nos receptores soropositivos	
Ila	Após o período de profilaxia, manter estratégia de terapia preemptiva por 3 meses, pelo risco de infecção tardia	C
	Após tratamento de rejeição, estratégia de terapia preemptiva ou profilaxia por pelo menos 30 dias	

Tratamento preemptivo: início de terapia específica contra o CMV mediante resultado alterado na monitoração do CMV, por meio de antigenemia ou reação em cadeia de polimerase para CMV (vide tabela 4.32).

Tabela 4.13 – Recomendações de profilaxias contra herpes

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Uso de aciclovir ou valaciclovir para profilaxia de herpes por 30 a 90 dias, após terapia de indução ou pulsoterapia	B

Tabela 4.14 – Recomendações para profilaxia contra toxoplasmose

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Profilaxia nos receptores soronegativos de doadores soropositivos com sulfametoxazol-trimetropim	B
Ila	Profilaxia nos receptores soronegativos de doadores soropositivos com pirimetamina	C

uso de profilaxia. Alguns fatores podem aumentar o risco de infecção em outros períodos, devendo ser considerado o uso de profilaxia, com destaque para aumento de imunossupressão para tratamento de rejeição, infecção recorrente por CMV e neutropenia prolongada. Sulfametoxazol-trimetropim (160 a 800 mg) três vezes por semana é a droga de escolha para profilaxia (Tabela 4.15).¹⁴⁵

4.2.3. Profilaxia Contra Estrongiloidíase

Estrongiloidíase pode ser uma doença devastadora no paciente transplantado, com mortalidade de até 50% na síndrome de hiperinfecção e 70% na infecção disseminada. Avaliação pré-transplante com pesquisa nas fezes deve ser realizada para avaliar necessidade de tratamento. Quando não disponível, o tratamento empírico com ivermectina 200 mcg/kg/dia por 2 dias deve ser considerado.¹⁴⁶

4.2.4. Imunização

Pacientes transplantados são de maior risco para complicações por infecções que podem ser prevenidas por vacina. Candidatos a transplante e seus cuidadores devem ser vacinados sempre que possível antes do transplante. Após o transplante, vacinas com agente inativado são seguras, enquanto as com agente vivo atenuado, em geral, não devem ser utilizadas. A maior parte dos centros reinicia vacinação 3 a 6 meses após o transplante, com a imunossupressão de base

já reduzida. A tabela 4.16 resume as indicações de vacina para receptores adultos.^{147,148}

4.3. Seguimento

No seguimento após TxC, além da vigilância infecciosa e das profilaxias, é preciso monitorar a ocorrência de rejeição celular e humoral, mais frequente no primeiro ano, e buscar ativamente complicações tardias, como DVE. A tabela 4.17 sugere uma rotina para acompanhamento do paciente no período pós-transplante, devendo-se sempre levar em consideração as particularidades de cada serviço.

4.3.1. Monitorização de Rejeição

A Biópsia Endomiocárdica (BEM) é o exame padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição celular e humoral após o transplante de coração (Tabela 4.18). A BEM pode ser realizada por punção de veia jugular ou femoral. Por ser um método invasivo, não é isenta de complicações, as quais incluem perfuração, tamponamento cardíaco, arritmias, pneumotórax, dano à valva tricúspide, dentre outros. Os riscos da BEM estão relacionados ao operador, estado clínico do paciente, tipo de biótipo e local de acesso. Deve ser realizada retirando-se cinco a sete fragmentos do septo interventricular direito, pois alguns fragmentos podem não conter tecido miocárdico.

Um estudo retrospectivo, que englobou 24.137 pacientes transplantados de coração no período de 1993 a 2002,

Tabela 4.15 – Recomendações para profilaxia contra pneumocistose

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim para todos os pacientes por 6 meses	B
Ila	Profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim após aumento de imunossupressão para tratamento de rejeição, infecção recorrente por citomegalovírus ou neutropenia prolongada por 3 a 6 meses	C

Tabela 4.16 – Vacinas recomendadas antes e após o transplante cardíaco

Vacina	I/VA	Recomendado antes do transplante	Recomendado depois do transplante
Influenza	I	Sim	Sim
Hepatite B	I	Sim	Sim
Hepatite A	I	Sim	Sim
Tétano	I	Sim	Sim
Pertussis	I	Sim	Sim
Polio (inativado)	I	Sim	Sim
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	Sim	Sim
<i>Neisseria meningitidis</i>	I	Sim	Sim
HPV	I	Sim	Sim
Varicela	VA	Sim	Não
Sarampo-caxumba-rubéola (MMR)	VA	Sim	Não
BCG	VA	Sim	Não

I: inativado; VA: vivo atenuado. Fonte: Adaptado de Danzinger-Isakov L, et al.¹⁴⁷

Diretrizes

Tabela 4.17 – Rotina de consultas e exames no seguimento ambulatorial do paciente transplantado cardíaco

Consultas no pós-transplante	Semana														
	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	16ª	20ª	24ª	30ª	36ª	44ª	52ª	76ª	100ª
Lab padrão	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X
Mini lab		X		X		X		X							
ACMV ou PCR para CMV	X		X		X		X	X	X						
ECOTT		X		X		X	X							X	
ECOTT com dobuta															X
BEM	X	X		X		X			X		X†		X		
CATE E													X		
Gálio-67											X†				X
PRA						X			X				X		

* Após 1 ano, sugerem-se consultas semestrais, revezando-se o ECO com ECO com estresse farmacológico com dobutamina, e gálio anual. † BEM da 36ª semana pode ser substituída por cintilografia com gálio-67, conforme julgamento clínico. Lab padrão: nível sérico dos imunossuppressores, hemograma completo, TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, CPK, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico, glicemia jejum, hemoglobina glicada, TSH, T4 livre, proteína C-reativa, sódio, potássio, magnésio, ureia, creatinina, urina tipo 1; Mini lab: nível sérico dos imunossuppressores, hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio; ACMV: antigemia para citomegalovírus; PCR para CMV: pesquisa em cadeia de polimerase para citomegalovírus; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; BEM: biópsia endomiocárdica; CATE E: cineangiogramia; PRA: painel de reatividade contra linfócitos; gálio-67: cintilografia miocárdica com gálio.

Tabela 4.18 – Recomendações para biópsia endomiocárdica (BEM) no seguimento do transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Realizar BEM na suspeita de rejeição	C
	Realizar BEM no primeiro ano pós transplante, conforme protocolos institucionais	
Ila	Realizar BEM após o primeiro ano nos pacientes de risco elevado para rejeição tardia	C

demonstrou que menor idade, história de rejeição, tempo precoce após o procedimento e etnia afro-americana são fatores de risco para rejeição tardia. Este estudo demonstrou ainda que realizar BEM de seguimento no período entre 2 e 5 anos reduzia a mortalidade no transplante, sem benefício adicional após 5 anos em pacientes assintomáticos.¹⁴⁹

Mais recentemente, outro estudo comparou uma abordagem padrão, que mantinha biópsias regulares até o quinto ano, com outra conservadora, que parava as biópsias após 6 meses de transplante. Concluiu-se que, em pacientes com imunossupressão atual e na ausência de indicação clínica ou achados ecocardiográficos que sugiram rejeição clínica, existe pequena chance de uma BEM realizada após 6 meses identificar rejeição com necessidade de mudança no regime imunossupressor.¹⁵⁰

Testes não invasivos têm sido avaliados no rastreamento de rejeição nos pacientes com mais de 6 meses a 1 ano de transplante. Dentre estes, destacamos a cintilografia com gálio-67, a qual tem sido bastante utilizada em nosso meio. O exame permite a detecção de inflamação no miocárdio e apresenta elevada sensibilidade e especificidade para o

diagnóstico de rejeição, assim como boa sensibilidade para avaliação da gravidade da rejeição. O acompanhamento seriado com este método reduz significativamente a necessidade de BEM. Sugere-se a realização do exame a cada 6 meses, após 1 ano de transplante.¹⁵¹

4.3.2. Monitorização de Doença Vascular do Enxerto

A monitorização de doença vascular de enxerto é recomendada após o TxC. Sua identificação tem impacto no prognóstico e na decisão de terapia de manutenção do paciente transplantado. Este tema será abordado em tópico específico nesta diretriz.

4.3.3. Monitorização Imunológica

4.3.3.1. Detecção de Anticorpos Anti-HLA e Não HLA no Pós-transplante

O desenvolvimento da tecnologia de SPI (*Solid-Phase Immunoassay*) para detecção de anticorpos anti-HLA

(Luminex) permite maior sensibilidade do que a técnica da CDC. Porém traz novo paradigma em relação à interpretação dos *donor specific antibody* (DSA), principalmente no seguimento pós-transplante.

Desde 1996, estudos demonstram que a persistência de anticorpos anti-HLA pré-formados no pós-transplante está associada ao maior risco de desenvolvimento de DSA e, deste modo, pior prognóstico.¹⁵² Estudo prospectivo realizado na Alemanha envolvendo 213 pacientes transplantados cardíacos mostrou menor sobrevida livre de DVE em 10 anos em pacientes com DSA quando comparados a transplantados sem DSA (26 vs. 65%; $p = 0,025$). Em análise multivariada, a presença de DSA foi o único fator preditor independente de DVE.¹⁵³ Considerando que pacientes sensibilizados pré-transplante apresentam maior risco rejeição humoral aguda e crônica, a monitoração do painel imunológico após transplante se faz necessária.

No entanto, a produção de DSA após transplante pode ocorrer tanto em pacientes sensibilizados quanto não sensibilizados. Estes anticorpos são denominados de *de novo* DSA (dnDSA) e estão associados ao maior risco de rejeição mediada por anticorpos;^{154,155} principalmente na presença de anticorpos anti-HLA classe II ou na presença de anti-HLA I e II.¹⁵⁶ A força/intensidade (MFI) do anticorpo também parece influenciar no prognóstico, existindo relatos de que valores de $MFI > 8.000$ aumentam o risco de rejeição humoral em até 23 vezes em TxC e valores $MFI < 2.000$ têm baixa associação com eventos pós-transplante renal.¹⁵⁷ A presença de dnDSA também está associada à pior sobrevida, sendo preditor independente de perda do enxerto e óbito em pacientes transplantados cardíacos.¹⁵⁸

Dentre os DSA, os anti-HLA classe II parecem ter papel mais importante na associação com rejeição humoral. Dentre eles, destaca-se o papel do anti-HLA-DQ. Em transplantados renais, está bem estabelecida sua associação com rejeição mediada por anticorpos crônica e perda do enxerto tardia.¹⁵⁹ No TxC, as evidências também apontam para associação entre anticorpos anti-HLA-DQ e maior incidência de rejeição humoral e DVE. Em uma série de casos de pacientes com rejeição humoral comprovada (biópsia/DSA/disfunção ventricular), todos apresentaram níveis elevados de anticorpos anti-HLA-DQ.¹⁶⁰

Visando prevenir a formação de DSA, deve-se promover imunossupressão adequada, bem como reforçar a necessidade de boa aderência ao tratamento. A tabela 4.19¹⁶¹⁻¹⁶⁵ descreve possíveis estratégias para o uso adequado da terapia imunossupressora, visando reduzir o risco de desenvolver DSA.

Diante das evidências referidas, é de suma importância realizar a monitorização de DSA, principalmente em pacientes de alto risco (sensibilizados ou após dessensibilização) no primeiro ano após transplante.^{7,166} No entanto, em estudo envolvendo 950 pacientes transplantados cardíacos seguidos por 15 anos, observou-se que os efeitos deletérios dos dnDSA em pacientes sensibilizados ou não ocorreram em média 8 anos após transplante. Isto sugere que o acompanhamento com painel imunológico pode ser relevante mesmo tardiamente.¹⁵⁴ A tabela 4.20 propõe estratégia para monitorização do painel imunológico após TxC.

Além dos DSA, os anticorpos não HLA podem contribuir para os mecanismos da rejeição mediada por anticorpos. Os mais comuns são os anticorpos contra células endoteliais, autoantígenos (antivimentina e antimiosina), aloantígenos polimórficos, como MICA e MICB, e anticorpos antirreceptor AT1.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Pequenos estudos sugerem possível associação com rejeição humoral aguda, DVE e pior sobrevida. Deve-se suspeitar da presença de anticorpos não HLA em pacientes com evidência clínica/anatomopatológica de rejeição mediada por anticorpos, porém sem evidência de DSA.¹⁷¹ Não há evidência científica para a monitorização de anticorpos não HLA como rotina após TxC.

4.3.3.2. Manejo de Pacientes Transplantados na Presença de Anticorpos

Apesar do avanço nas técnicas de detecção de DSA ter aumentado a possibilidade de transplante para pacientes sensibilizados, a detecção destes anticorpos no pós-transplante precisa ser analisada de forma ponderada, para auxiliar no manejo do paciente. A presença de DSA isolada não define o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos, porém, quando associada à deposição de complemento (presença de C4d ou C3d na biópsia) ou à disfunção do enxerto, sua presença suporta a ativação aloimune.¹⁷¹

Tabela 4.19 – Estratégias para prevenir a formação de *de novo* anticorpo doador-específico (dnDSA)

Terapia de indução
Timoglobulina pode reduzir a produção de dnDSA em pacientes sensibilizados
Rituximabe pode prevenir a produção de dnDSA em pacientes sensibilizados
Ainda não há dados suficientes para o uso e bortezomibe em paciente sensibilizados
Terapia de manutenção
Tacrolimus, micofenolato de sódio e corticoide usados como terapia de manutenção em pacientes de alto risco
A suspensão precoce de inibidores da calcineurina e/ou conversão para inibidores de sinal aumenta o risco de produção de dnDSA e deve ser evitada em pacientes de alto risco
A suspensão do corticoide não aumenta o risco de formação de dnDSA desde que imunossupressão adequada seja mantida

Tabela 4.20 – Recomendação para monitorização do painel imunológico

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Painel imunológico no pós-transplante diante da suspeita de rejeição mediada por anticorpos (pesquisa de DSA)	C
	Painel imunológico seriado com 1 - 3 - 6 - 12 meses após transplante	
IIa	Painel imunológico anual a partir do primeiro ano após transplante para pacientes sensibilizados ou não sensibilizados	C
	Painel imunológico mais frequentemente no primeiro ano em pacientes sensibilizados de acordo com o julgamento clínico	

DSA: donor specific antibody.

Até o presente momento, não há evidência suficiente na literatura para definir quando tratar DSA. Sabe-se que a presença de dnDSA, assim como de DSA pré-formados pode ser deletéria. No entanto, há consenso de que nem todo DSA precisa ser tratado. A decisão terapêutica para pacientes com DSA pré-formados ou *de novo* deve levar em consideração dados anatomopatológicos, deposição de complemento e função ventricular.¹⁷² A tabela 4.21 sugere algumas recomendações para o tratamento de pacientes com DSA no pós-transplante. O tratamento específico está descrito na seção C do subitem 4.4.1.1.

4.4. Complicações Pós-transplante

4.4.1. Complicações Precoces

4.4.1.1. Rejeição

A) Rejeição Hiperaguda

A rejeição humoral é considerada hiperaguda quando ocorre nos primeiros 7 dias pós-transplante pela presença de anticorpos preexistentes contra o doador. A rejeição humoral precoce ocorre principalmente no primeiro mês pela presença de anticorpos preexistentes ou desenvolvimento de anticorpos *de novo*. A rejeição humoral tardia pode ocorrer meses e até anos após o transplante.

RHA é uma rara e temida complicação, que ocorre em geral nas primeiras 24 horas após transplante, com taxa de mortalidade de aproximadamente 70%. Desde o uso da

compatibilidade ABO e do PRA, e especialmente do *cross-match* virtual prospectivo, a RHA reduziu muito sua ocorrência, porém ainda há raros casos em que ela se apresenta. Trata-se de forma secundária de disfunção de enxerto, mediada por anticorpos pré-formados antidoador e ocorre tão rapidamente que o tecido nunca se torna vascularizado. É caracterizada pela deposição de complemento, influxo de neutrófilos e liberação de partículas lipídicas da membrana das células endoteliais e plaquetas, que levam à coagulação com trombose intraenxerto e à hemorragia difusa da vasculatura do enxerto.^{173,174}

A RHA tem como diagnóstico diferencial a DPE e pode apresentar-se pela incapacidade de desmame do *bypass* da CEC ou uma disfunção precoce do enxerto, com baixa fração de ejeção, hipotensão com necessidade de progressivo e importante suporte inotrópico, e altas pressões de enchimento – dados estes observados por ecocardiografia, cateter cardíaco direito e exames laboratoriais (saturação central ou mista, lactato). Nem sempre é possível, diante da instabilidade hemodinâmica, a BEM para diagnóstico específico.⁹⁴

No caso de falência do enxerto associada à RHA, o uso de Dispositivo de Assistência Ventricular (DAV), com e sem ECMO, e de balão intra-aórtico é essencial para o suporte hemodinâmico, enquanto busca-se diagnóstico diferencial e implementam-se estratégias para eliminação/controlar dos anticorpos circulantes implicados. Entre elas, estão plasmáfereze associada, na maioria das vezes, ao uso de imunoglobulina intravenosa, em média por 3 a 5 dias, visando à retirada e à inativação de anticorpos circulantes, seguidos de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) por 1 a 4 semanas, visando agir sobre linfócitos B e, assim, dificultar a produção de novos anticorpos.^{175,176}

Tabela 4.21 – Orientação para o manejo clínico de pacientes com donor specific antibody (DSA) positivo

DSA	Disfunção do enxerto	Histologia C4d+/C3d+	Tratamento*
+	-	-	Otimizar terapia de manutenção + monitorar função VE
+	-	+	Otimizar terapia de manutenção + considerar tratamento específico + monitorar função VE
+	+	-	Tratamento específico recomendado
+	+	+	Tratamento específico fortemente recomendado

*Vide tabela 4.25 tratamento específico. VE: ventrículo esquerdo.

B) Rejeição Aguda Celular

Este é um fenômeno caracterizado por uma resposta inflamatória predominantemente célula T mediada, com infiltração de linfócitos e macrófagos, e que pode levar à necrose de miócitos. A Rejeição Aguda Celular (RAC) pode ocorrer em qualquer momento após o transplante, porém o risco inicial de rejeição aumenta nos primeiros 1 a 3 meses após o transplante e, em seguida, diminui, culminando em um baixo risco constante após 1 ano. Quase 40% dos pacientes com TxC adulto têm um ou mais episódios agudos de rejeição em algum grau dentro do primeiro mês, e mais de 60% experimentam uma ou mais rejeições (ISHLT grau 1R) dentro de 6 meses.¹⁷⁷

B.1) Diagnóstico

Como o coração transplantado é denervado, os sintomas resultantes da RAC podem inicialmente ser insidiosos e pouco expressivos. Uma abordagem não invasiva, simples, com boa confiabilidade e que permita a detecção precoce do início da rejeição antes de ocorrer necrose miocárdica significativa tem sido buscada.

A ecocardiografia é uma ferramenta vital para a avaliação da função do enxerto, porém só tardiamente, no decurso da rejeição, é que a disfunção sistólica é detectada. Outros parâmetros, como a função diastólica e o Doppler tecidual, foram estudados na detecção de rejeição precoce com baixa especificidade, porém com valor preditivo negativo alto.¹⁷⁸

Outros métodos, como Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e avaliação de anormalidades da condução elétrica, também vêm sendo estudados, mas ainda aguardam mais estudos para validação.¹⁷⁹

Diversos biomarcadores foram avaliados na RAC, como troponina e BNP. A troponina, resultado da liberação de proteínas ultraestruturais pela necrose, geralmente só é detectada em episódios de rejeição severa, e seus baixos níveis são um achado inespecífico. O BNP sugere ser um marcador útil, apesar de possuir variabilidade significativa associada ao tempo de pós-operatório, o que limita sua interpretação. Por outro lado, as alterações temporais individualizadas nos níveis de BNP parecem ter bom resultado na predição de RAC.¹⁸⁰

Até o momento, apenas um teste não invasivo para a detecção de RAC atingiu o uso clínico rotineiro e foi aprovado pela FDA. Trata-se da pesquisa de marcadores genéticos que

determinam o perfil de expressão genética, representativo do processo de rejeição celular aguda. Ele tem alto valor preditivo negativo, com possível associação prognóstica para RAC para pacientes com baixos níveis e ditos de baixo risco, apresentando, neste caso, inclusive, estudo de não inferioridade com a biópsia.¹⁸¹

O principal método diagnóstico permanece a BEM, a qual, associada ao status clínico, tem guiado a abordagem. No entanto, importante lembrar que as alterações inflamatórias podem ser esporádicas por meio do miocárdio, ou afetar predominantemente o subendocárdio. Nestes casos, a BEM, que, por necessidade, é limitada à amostragem de uma área específica do endocárdio, pode perder acuidade.

B.2) Classificação

Histopatologicamente, a RAC é definida com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, com evidência associada de injúria miocárdica, e é classificada em apenas três graus (Tabela 4.22).¹⁸²

B.3) Tratamento

Na RAC, a terapêutica é baseada nos achados histológicos da BEM, status clínico e ecocardiograma, conforme segue (Tabela 4.23):

- **Biópsia 0R** (paciente estável clinicamente com função sistólica normal ao ecocardiograma): mantém-se o esquema atual de imunossupressão.
- **Biópsia 1R** (paciente estável e função sistólica normal): em geral, ocorre resolução espontânea, porém recomendam-se reavaliar doses dos imunossupressores e seu nível sérico.
- **Biópsia 2R:**
 - Sem disfunção de enxerto: quando a mesma se apresentar sem associação com disfunção do enxerto, indica-se uso de prednisona 100 mg ou 1,0 mg/kg/dia por via oral, por 5 a 7 dias e, após 1 a 2 semanas, repetir biópsia. Se a mesma ocorrer em paciente recentemente transplantado, indica-se pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias, seguida da dose oral de 1 mg/kg/dia, até a nova biópsia em 7 dias.
 - Com disfunção do enxerto: neste caso indica-se a associação de pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias, associada à terapia citolítica com uso de imunoglobulina antitimócito ou ATS, 1,5 mg/kg/dia, uma vez ao dia, por 5 a 7 dias (com interrupção baseada na contagem

Tabela 4.22 – Classificação de rejeição celular em enxerto cardíaco

Classificação (2005)	Achados histopatológicos
Grau 0R	Ausência de infiltrado inflamatório
Grau 1R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão dos cardiomiócitos
Grau 2R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário multifocal com dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos
Grau 3R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário difuso, geralmente com presença de polimorfonucleares associado a múltiplos focos de agressão dos cardiomiócitos

Fonte: Adaptado de Stewart et al.¹⁸²

Tabela 4.23 – Tratamento de rejeição aguda celular

Biópsia	Achados histopatológicos	
	Ausente	Presente
1R	Sem tratamento adicional, rever esquema imunossupressor	Pesquisar rejeição humoral e doença vascular do enxerto
2R	<u>PO recente:</u> Metilprednisolona 1 grama/dia, EV, por 3 a 5 dias	Metilprednisolona 1 grama/dia, EV, por 3 a 5 dias
	<u>PO tardio:</u> Prednisona 1mg/kg/dia VO por 5 a 7 dias	+ ATS 1,5mg/kg/dia EV por 5 a 7 dias*
3R	Metilprednisolona 10 a 15 mg/kg EV por 3 a 5 dias	Metilprednisolona 10 a 15 mg/kg EV por 3 a 5 dias
	+ ATS 1,5 mg/kg/dia por 5 a 7 dias (se rejeição persistente)	+ ATS 1,5mg/kg/dia EV por 5 a 7 dias*

* Pesquisar rejeição humoral. PO: pós-operatório; EV: via endovenosa; VO: via oral; ATS: timoglobulina.

de linfócitos e ou células T: parar infusão quando contagem de CD3 < 30 cel/mm³, linfócitos < 100 cel/mm³, CD4 e CD8 < 50 cel/mm³).

• Biópsia 3R:

• Sem disfunção de enxerto: neste caso, indica-se pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia, por 3 dias e ajuste da dose de imunossupressores. Timoglobulina pode ser considerado em associação ao pulso com corticoide. Nova biópsia é realizada em 2 semanas.

• Com disfunção do enxerto: neste caso, indica-se a associação de pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia, por 3 dias, com terapia citolítica, com uso de imunoglobulina antitimócito ou ATS, 1,5 mg/kg/dia, uma vez ao dia, por 5 a 7 dias (com interrupção baseada na contagem de linfócitos e ou células T: parar infusão quando contagem de CD3 < 30 cel/mm³, linfócitos < 100 cel/mm³, CD4 e CD8 < 50 cel/mm³).

* Pesquisar rejeição humoral. PO: pós-operatório; EV: via endovenosa; VO: via oral; ATS: timoglobulina.

Nos casos de instabilidade hemodinâmica, o uso de dispositivos de suporte circulatório ou ventricular deve ser considerado.

Em casos de rejeição recorrente e refratária ao manejo terapêutico habitual, sugerem-se a conversão de ciclosporina para tacrolimus e uso de micofenolato como alternativas à azatioprina. Há relatos em literatura de experiências com conversão de um dos agentes para drogas inibidoras mTOR bem como seu acréscimo ao regime padrão como quarta droga (Figura 4.1).

Alguns centros ainda relatam uso, em associação, de metotrexato na dose de 5 a 15 mg/semana em cursos curtos de 3 até um máximo de 12 semanas, observando-se mielossupressão, bem como nefro/hepatotoxicidade. Outra droga citada é ciclofosfamida, em doses entre 0,5 a 1,5 mg/kg/dia, a serem avaliadas considerando tolerância e resposta do paciente.¹⁸³

Para casos refratários, podemos ainda considerar o uso de fotoférese, que consiste em técnica de aférese na qual o plasma rico em leucócitos é tratado com agente fotossensibilizante exposto a radiação ultravioleta A. Esta técnica também foi avaliada na prevenção de rejeição com bons resultados e menor risco de infecção.¹⁸⁴

C) Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos

A rejeição aguda humoral ou mediada por anticorpos ocorre pela presença de pré-sensibilização a antígenos anti-HLA ou não HLA do doador ou pela produção de anticorpos de novo específicos contra o endotélio vascular do doador, que levam à fixação e à ativação da cascata do complemento e à consequente resposta imune. Esta resposta inclui a produção de citocinas, infiltração de macrófagos, o aumento da permeabilidade vascular e a trombose microvascular, podendo culminar na disfunção do enxerto, no desenvolvimento de DVE e na redução da sobrevida.¹⁷¹

Por se tratar de uma entidade com padronização recente, ainda com muitas dúvidas sobre a melhor estratégia para o diagnóstico, sua real incidência é desconhecida, variando de 3 a 85%.¹⁷¹ Estudo baseado na última classificação demonstrou presença de rejeição humoral em 34% das biópsias; 186 dados nacionais não são disponíveis.

Do ponto de vista histológico, a rejeição humoral caracteriza-se pela presença de lesão dos capilares miocárdicos com edema das células endoteliais e acúmulo de macrófagos ativadas no interior. Edema intersticial e hemorragia podem estar presentes, bem como neutrófilos na parede e ao redor dos capilares. Trombos intravasculares e necrose de miócitos, na ausência de infiltrado celular, também podem ser vistos, em especial nos casos mais graves.¹⁷²

Atualmente, a fração do complemento C4d no capilar é o principal marcador para o diagnóstico imunopatológico da rejeição humoral, apesar de limitações.¹⁷¹ Esta proteína liga-se de forma covalente ao endotélio no local da ativação do complemento e persiste de forma mais duradoura que o C1q e C3. A presença da fração C3d do complemento também é usada para o diagnóstico de rejeição humoral, no entanto sua clivagem ocorre mais tardiamente, indicando progressão da ativação do complemento.¹⁷¹ A combinação de C4d e C3d por imunofluorescência parece predizer disfunção ventricular e mortalidade melhor que C4d isoladamente.¹⁸⁵ O antígeno CD68, marcador de macrófago, acumulado nos vasos, também auxilia no diagnóstico de rejeição humoral.¹⁷² As técnicas de imunofluorescência (C4d e C3d) e imunohistoquímica (C4d e CD68) podem ser utilizadas e parecem apresentar boa correlação, apesar de maior número de estudos

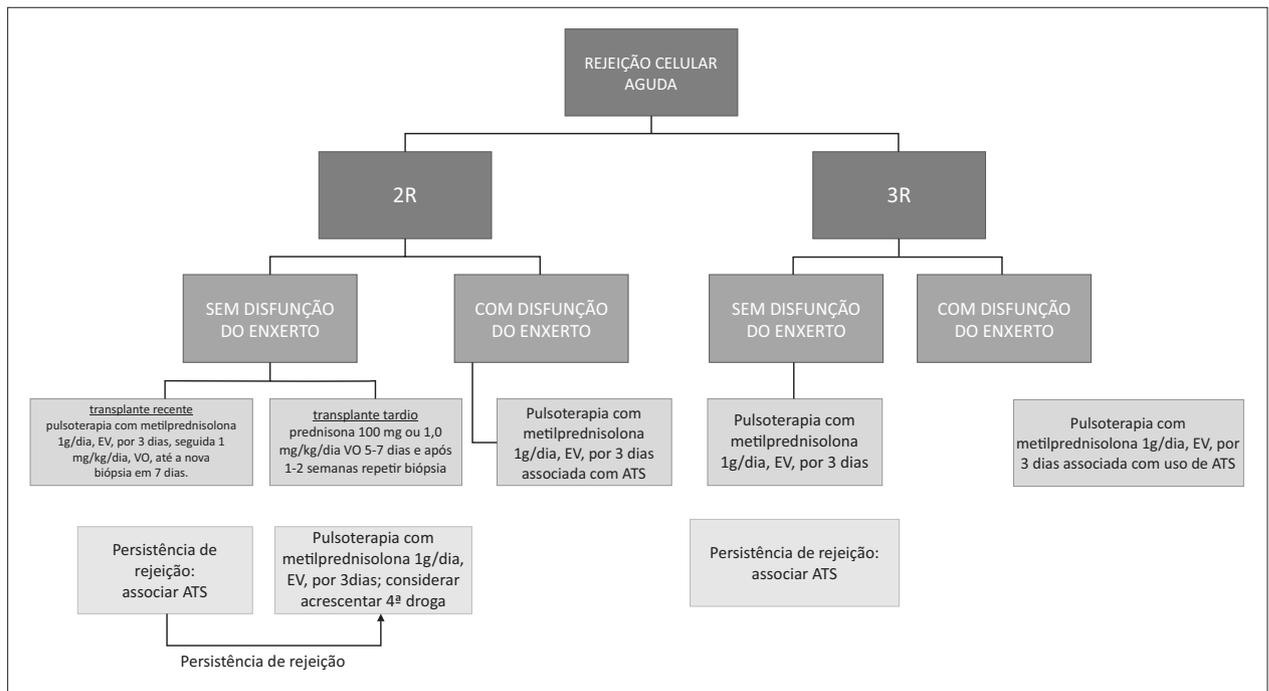


Figura 4.1 – Fluxograma de tratamento da rejeição celular aguda. EV: via endovenosa; VO via oral; ATS: timoglobulina.

com imunofluorescência.¹⁷¹ Devem ser consideradas positivas para rejeição humoral as alterações difusas ou multifocais, de intensidade fraca ou forte, quer seja por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.¹⁷²

Com base neste racional, a nomenclatura mais recente para o diagnóstico de rejeição humoral, segundo a ISHLT,^{172,186} leva em consideração os achados anatomopatológicos, incluindo informações histológicas e imunopatológicas, sendo dividida em quatro graus de rejeição humoral ou mediada por anticorpos (pAMR, do inglês *Pathologic Antibody Mediated Rejection*) (Tabelas 4.24 e 4.25):

- **pAMR 0:** negativa para rejeição humoral (estudos histológico e imunopatológicos negativos).
- **pAMR 1 (H+):** rejeição humoral apenas histológica (ausência de achados imunopatológicos e presença de achados histológicos).
- **pAMR 1 (I+):** rejeição humoral apenas pela imunopatologia (ausência de achados histológicos e presença de achados pela imunopatologia – C4d / C3d e/ou CD68 positivos).
- **pAMR 2:** definida pela presença de achados histológicos e imunopatológicos para rejeição humoral.
- **pAMR 3:** rejeição humoral grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores de imunopatologia.

Apesar das limitações técnicas e dúvidas ainda pertinentes em relação à melhor estratégia para o diagnóstico de rejeição humoral, estudo recente utilizando

esta classificação demonstrou que a melhor curva de sobrevida é da população com padrão pAMR 0, sendo pior, e muito semelhante entre si, quando classificada em pAMR 1 I+, H+ e pAMR 2, e muito grave quando pAMR3, validando a utilização desta classificação.¹⁸⁷

Recomenda-se que a pesquisa imunopatológica de rejeição humoral deva ser realizada a partir da segunda semana e posteriormente, incluindo as biópsias de 1, 3, 6 e 12 meses, ou quando houver suspeita (por exemplo: disfunção ventricular).¹⁷¹ Na presença de positividade em algum momento, a pesquisa imunopatológica deve ser sempre realizada nas biópsias subsequentes, até sua negatização.¹⁸⁶

Como a presença de anticorpos é a base para a ativação da resposta imune e lesão do enxerto, sua documentação é fundamental para complementar o diagnóstico de rejeição humoral, além de auxiliar na orientação do tratamento.¹⁷¹ O sistema HLA é o mais comumente envolvido, sendo recomendada a pesquisa de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador, paralelamente à realização da pesquisa imunopatológica nas biópsias de 1, 3, 6 e 12 meses, ou quando houver suspeita,¹⁸⁶ conforme tabela 4.21. Outros sistemas envolvidos devem ser considerados quando da presença de rejeição humoral do ponto de vista clínico e anatomopatológico, na ausência de anticorpos anti-HLA, incluindo anticorpos contra as células endoteliais,¹⁸⁸ MICA e MICB,¹⁶⁹ vimentina,¹⁸⁹ angiotensina.¹⁹⁰

Do ponto de vista clínico, o espectro do diagnóstico de rejeição humoral envolve alterações anatomopatológicas e/ou da presença de anticorpos específicos contra o doador, que não acarretam sintomas (com função cardíaca preservada), até

Tabela 4.24 – Critérios para diagnóstico anatopatológico de rejeição mediada por anticorpos

Critérios histológicos	Descrição
Células mononucleares intravasculares ativadas e edema endotelial	Acúmulo intravascular de macrófagos em capilares que distendem e preenchem a luz dos vasos
Rejeição humoral grave	Hemorragia, edema intersticial, necrose de miócitos, fragmentação capilar, infiltrado inflamatório misto, picnose das células endoteliais e/ou cariorréxis
Critérios imunopatológicos	Descrição/escore
	0: < 10% = negativo
C4d (IF e IH) e C3 (IF) distribuição nos capilares	1: 10-50% = focal*
	2: > 50% = multifocal/difuso (positivo)
	0: < 10% = negativo
CD68 (IH) distribuição nos capilares	1: 10-50% = macrófagos intravasculares focais (positivo)
	2: > 50% = macrófagos intravasculares multifocais/difusos (positivo)

*É considerado negativo, porém a equipe deve ser notificada para seguimento próximo. IF: imunofluorescência; IH: imuno-histoquímica. Fonte: Adaptado de Berry et al.¹⁷²

Tabela 4.25 – Classificação anatomopatológica para o diagnóstico e tratamento de rejeição mediada por anticorpos

	Histologia	Imunopatologia	Prognóstico	Tratamento	
pAMR 0	Negativa	Negativa	Bom	Manutenção	
pAMR 1+	Negativa	Positiva	Limitado?	Assintomático	
Pamr 1 H+	Positiva	Negativa	Limitado?	Intensificar manutenção*, vigilância de DSAs†, função VE/VD e DVE, considerar tto adicional‡	Sintomático Corticosteroide, IVlg, Plasmaférese Anticorpo antilinfócito Rituximab/Bortezomib
pAMR 2	Positiva	Positiva	Limitado?		
pAMR 3	Positiva	Positiva	Ruim	Corticosteroide, IVlg, plasmaférese, anticorpo antilinfócito, rituximabe/bortezomibe	

*Troca de ciclosporina por tacrolimus, azatioprina por micofenolato, manutenção de corticosteroide; †vide tabela 4.21; ‡ IVlg, plasmaférese, anticorpo antilinfócito, rituximabe/bortezomibe. pAMR: pathologic antibody mediated rejection; +: imunopatologia positiva; H+: histologia positiva; IVlg: imunoglobulina; DSAs: donor specific antibodies; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; DVE: doença vascular do enxerto.

quadros graves de choque cardiogênico, com necessidade de inotrópicos e dispositivos de assistência circulatória.¹⁷¹

Na presença de rejeição humoral sintomática grave (IC e/ou alteração da função cardíaca), este diagnóstico deve orientar tratamento intensivo,¹⁷¹ incluindo supressão das células T, eliminação de anticorpos circulantes e supressão das células B (corticosteroide em altas doses, anticorpos antilinfócitos, plasmaférese,¹⁹¹ imunoglobulina¹⁹² e rituximabe¹⁹³/bortezomibe¹⁹⁴). Apesar de parecer haver um pior prognóstico dos pacientes com diagnóstico de rejeição humoral assintomática (alterações anatomopatológicas e/ou anticorpos específicos contra o doador, sem disfunção ventricular),^{195,196} existe dúvida na literatura em relação ao seu tratamento,¹⁷¹ devido ao risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas (citadas anteriormente) e a possibilidade de estarmos diante de uma situação de acomodação.¹⁹⁷ Estes pacientes devem ser acompanhados de perto em relação a sintomas de insuficiência cardíaca, função ventricular e DVE, e recomenda-se que tacrolimus substitua ciclosporina, e que micofenolato substitua a azatioprina.¹⁷¹ Os antagonistas da mTOR como inibidores da produção de linfócitos B também podem ser considerados¹⁹⁸ da mesma forma que outras drogas, como metotrexato¹⁹⁹ e

ciclofosfamida.²⁰⁰ Fotoférese,²⁰¹ irradiação total de linfócitos e esplenectomia são estratégias possíveis menos comuns. Drogas como eculizumabe²⁰² e alemtuzumabe²⁰³ têm sido aventadas para o tratamento da rejeição humoral (Tabela 4.26).

Considerando o mecanismo de ativação da cascata de coagulação na gênese da rejeição humoral, existe o racional para utilização de anticoagulação em casos mais graves, no entanto pouca evidência suporta seu uso, além disso, em estudo experimental, a imunossupressão, e não a anticoagulação, demonstrou melhor resultado.²⁰⁴

As tabelas 4.27 e 4.28 reúnem as recomendações para o diagnóstico e o tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

4.4.1.2. Infecções

A) Aspectos Gerais

São inúmeras as etiologias possíveis para uma infecção no paciente transplantado cardíaco. Elas variam de bactérias ou vírus comumente vistos na comunidade a infecções associadas aos cuidados de saúde, passando por agentes menos frequentes, que, oportunisticamente, causam

Tabela 4.26 – Sumário de estratégias para o tratamento de rejeição mediada por anticorpos

Estratégia	Mecanismo	Efeitos adversos	Dose	Frequência	Duração	Custo
Corticosteroide	Múltiplo, inespecífico	Metabólicos	250-1000 mg	Diária	3 a 5 dias	\$
Imunoglobulina	Neutralização de anticorpos circulantes, bloqueio do receptor Fc, inibição do complemento, <i>downregulation</i> do receptor de células B	Inflamatórios, sobrecarga de volume, trombose, insuficiência renal	1-2 g/kg divididas em 2 a 4 doses	1-3 vezes semanalmente	Variável	\$\$\$\$
Plasmaférese	Remoção não seletiva de anticorpos circulantes, proteínas, citocinas	Anticorpos de rebote, sangramento, hipotensão, alergia, transmissão de doenças	1 a 7 sessões/semana – troca de 1 a 2 vezes o volume sanguíneo com plasma fresco congelado ou albumina	1 a 7 sessões	Variável	\$\$\$
Timoglobulina	Redução dos linfócitos T circulantes	Inflamatórios, leucopenia, plaquetopenia, infecção, risco de neoplasia	0,75 a 1,5mg/kg EV – conforme número de linfócitos T CD3 (abaixo de 25 a 50)	Uma vez ao dia	5-7 dias	\$\$
Rituximabe	Depleção de linfócitos B e anticorpos	Inflamatórios	375 mg/m ²	Semanalmente	1-4 semanas	\$\$\$\$
Bortezomibe	Inibição reversível do proteasoma 26S presente em plasmócitos	Diarreia, neuropatia, fadiga, trombocitopenia, conjutivite	1,3-1,5 mg/m ²	Diária	4 doses	\$\$\$\$
Eculizumab	Inibidor do complemento terminal (C5)	Inflamatórios, dor de garganta, dor lombar, náusea, neutropenia hemólise, risco aumentado de infecção meningocócica	600-900 mg EV	A cada 7-14 dias	Até resposta desejada	\$\$\$\$\$
Alemtuzumab	Anticorpo monoclonal contra CD52 de superfície de linfócitos B e T; depleção transitória de linfócitos maduros sem mieloblastação	Inflamatórios, linfopenia, aumento de viremia de CMV, coagulopatia, cardiotoxicidade	Profilaxia: 30 mg EV no dia 1 e 4, 20 mg 24h pós-Transplante Tratamento: 20 mg EV	Uma vez		\$\$\$\$
Ciclofosfamida	Agente alquilante mostarda nitrogenada, alvo em células B, inibição da atividade da colinesterase	Supressão medular, cistite hemorrágica, mucosite, neoplasias, cardiotoxicidade, pneumonite intersticial, hepatotoxicidade, necrólise epidérmica tóxica	0,5-1 g/m ² a cada 3 semanas por 1 a 6 meses	A cada 3 semanas por 4-6 meses Com rituximabe e plasmaférese, mensalmente por 2 meses		\$\$
Metotrexato	Antagonista do folato	Mielossupressão e hepatotoxicidade	15 mg/semana	5 mg 3 vezes por semana	8 a 12 semanas	\$
Fotoférese	Imunorregulação via células T	Prurido, náusea, lúpus-like ou escleroderma-like	Oral: 0,6 mg/kg	Variável	Até 6 meses	\$\$\$\$
Irradiação total de linfócitos	Supressão das células T ativadas e da via da interleucina 2, elimina células T e B circulantes	Supressão medular, náusea, PTLT, mielodisplasia, infecção oportunista	80 cGy (1 cGy = 1 rad) duas vezes na semana, por 5 semanas para atingir dose cumulativa perto de 8 Gy	2 vezes por semana	Por 5 semanas	
Esplenectomia	Redução de células B e plasmócitos	Aumento no risco da sepse, maior mortalidade (Transplante renal)	Sem resultados em transplante cardíaco			\$\$\$\$

EV: via endovenosa; CMV: citomegalovírus; PTLT: Post Transplant Lymphoproliferative Disease.

doença, porque o paciente está imunossuprimido. É este mesmo estado de imunodepressão que faz com que o indivíduo transplantado não se apresente com o quadro clínico típico, sendo comum o relato de sintomas frustrados e inespecíficos, mesmo nas infecções graves. Devido a uma redução na resposta inflamatória, até mesmo os exames laboratoriais e de imagem podem estar pouco alterados. Deste modo, o diagnóstico de infecção neste perfil de pacientes frequentemente não é fácil. Mesmo assim, deve-se sempre ter

o cuidado de buscar a localização e o agente infeccioso, por meio de exames laboratoriais, culturas de fluidos e tecidos, exame histopatológico, exames de imagem e endoscópicos. Sorologias geralmente não ajudam no diagnóstico de uma infecção aguda, tendo em vista a dificuldade do paciente imunodepletado em fazer viragem sorológica.²⁰⁵

Um dos principais determinantes do risco de infecção no paciente transplantado cardíaco é o *net stage of*

Tabela 4.27 – Recomendação para o diagnóstico de rejeição

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Diagnóstico de rejeição humoral anatomopatológico baseado em achados histológicos e/ou imunopatológicos	B
	Rotina de pesquisa imunopatológica para rejeição mediada por anticorpos (C4d e ou C3d e ou CD 68): 2 semanas, 1, 3, 6 e 12 meses e na suspeita clínica	
	Pesquisa de anticorpos anti-HLA pós-transplante em pacientes sensibilizados e na suspeita clínica de rejeição humoral	C
Ila	Rotina de pesquisa de anticorpos anti-HLA pós-transplante cardíaco: 1, 3, 6 e 12 meses	C

Tabela 4.28 – Recomendação para tratamento da rejeição humoral (rejeição imunomediada)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Na rejeição humoral grave sintomática (IC e/ou disfunção ventricular), o tratamento da rejeição humoral deverá incluir corticosteroide em doses elevadas, imunoglobulina, plasmaférese, anticorpos antilinfócitos, rituximabe/bortezomibe, além de otimização do esquema de imunossupressão de manutenção	B
Ila	Na rejeição humoral subclínica (assintomática/função ventricular normal), o paciente deverá ter esquema de imunossupressão de manutenção otimizado, incluindo manutenção de corticosteroide, troca de ciclosporina por tacrolimus e azatioprina por micofenolato, seguimento intensivo de função ventricular e investigação de doença vascular do enxerto	C
	Associação de metotrexato, ciclofosmida ou antagonista de mTOR na rejeição humoral	
IIb	Fotoférese, irradiação total de linfócitos e esplenectomia na rejeição humoral	C
	Anticoagulação no tratamento de rejeição humoral grave sintomática	

IC: insuficiência cardíaca.

immunosuppression (Tabela 4.29), termo designado para definir uma série de fatores, que, direta ou indiretamente, influenciam na probabilidade de o paciente transplantado evoluir com infecção.²⁰⁶

B) Abordagem de Acordo com o Período Pós-transplante

Nos 6 primeiros meses, os pacientes têm maior risco de rejeição. Logo, a imunossupressão deve ser intensificada, para evitar problemas com o enxerto. Este fato, associado aos riscos inerentes aos cuidados de saúde, fazem com que os 6 primeiros meses sejam também o período de maior risco de infecção. Didaticamente, pode-se dividir o perfil etiológico das infecções em três fases: precoce, ou seja, nos primeiros 30 dias após o transplante; intermediário, que é do primeiro até o sexto mês; e tardio, que é após os primeiros 6 meses (Figura 4.2). A partir do sexto mês, com a redução progressiva do risco de rejeição (tolerância imunológica) e, por conseguinte, do nível de imunossupressão, o risco de infecção é menor.²⁰⁷

C) Abordagem Sindrômica das Infecções

As infecções do trato respiratório e gastrointestinal são as mais frequentes nos pacientes transplantados (Figuras 4.3 e 4.4).²⁰⁷ Dermatoses também são bem comuns (Tabela 4.30).²⁰⁸ Já as infecções do sistema nervoso central se destacam mais por seu potencial de gravidade do que frequência (Tabela 4.31).²⁰⁹

D) Abordagem das Infecções por Citomegalovírus

O CMV é um importante agente infeccioso no paciente transplantado cardíaco. Isto se deve não somente por sua alta frequência, mas também por sua propriedade de imunomodulação, favorecendo a rejeição imunológica ao coração transplantado e, mais tarde, o desenvolvimento da DVE (Figura 4.5). Sua patogenicidade justifica os protocolos de busca ativa de infecção por CMV. Nos 3 primeiros meses, a solicitação semanal, ou pelo menos quinzenal, de antigenemia (detecção do antígeno pp65, considerada positiva se > 10 células positivas/300.000 neutrófilos) para CMV ou pesquisa pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) para CMV é altamente recomendada. Estes são os métodos mais eficazes para se diagnosticar infecção ativa pelo CMV, sendo a PCR mais sensível. Ainda não há padronização de um valor de (UI/mL) que seja considerado diagnóstico de infecção ativa.

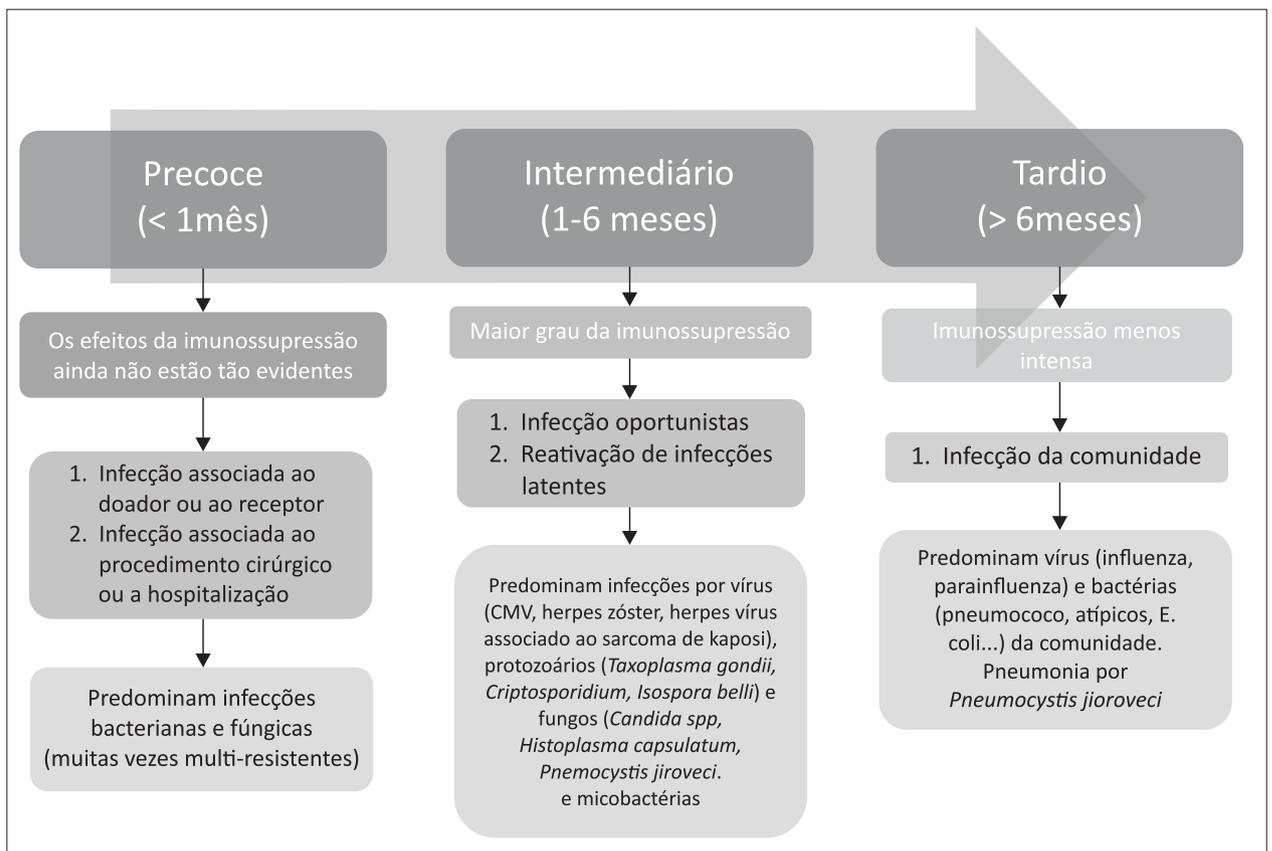
O tratamento da infecção pelo CMV é feito com ganciclovir ou valganciclovir (Tabela 4.32). O foscarnet pode ser usado em caso de resistência do CMV ao tratamento padrão ou de grave toxicidade medular. Outras estratégias a serem adotadas, principalmente nos casos refratários, são o uso de inibidores de sinal no esquema de imunossupressão e a imunoglobulina específica para CMV.^{210,211}

4.4.1.3. Disfunção Renal

A maioria dos pacientes com IC refratária e potenciais candidatos ao TxC apresentam algum grau de disfunção

Tabela 4.29 – Fatores associados ao *net stage of immunosuppression*

Imunossupressores (tipo, dose, duração e sequência temporal)
Comorbidades e/ou doenças subjacentes no receptor
Presença de tecidos desvitalizados ou coleções no enxerto
Presença de outros fatores imunossupressores (neutropenia, hipogamaglobulinemia ou problemas metabólicos)
Invasões (drenos, sondas, cateteres ou dispositivos de assistência ventricular)
Infecções concomitantes por vírus com atividade imunomoduladora, como Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite B e C, herpes vírus humano 6 e 7

Figura 4.2 – Perfil infeccioso conforme período pós-transplante. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.²⁰⁷

renal. A presença de IR (creatinina > 2,0 mg/dL e *clearance* < 50 mL/minuto) no pré e pós-operatório tem se destacado como fator independente para maior risco de morte precoce e, tardiamente, no pós-operatório.²¹² Isto tem particularmente maior importância, porque as principais drogas imunossupressoras, como a ciclosporina ou o tacrolimus, estão associadas a efeitos nefrotóxicos agudos e tardios.²¹³

Durante a cirurgia e no pós-operatório imediato, a baixa reserva renal é agravada pela hipoperfusão renal, durante a CEC, e pelo baixo débito cardíaco secundário à disfunção do enxerto, excesso de drogas vasoconstritoras (noradrenalina/

vasopressina), hipovolemia ou hipervolemia, promovendo hipertensão venosa renal, congestão renal, edema intersticial e edema tubular renal. Cabe ressaltar que estes pacientes são usuários crônicos de diurético em altas doses e tendem a resistirem ao diurético, situação que requer um diurético de alça em doses mais elevadas, a curtos intervalos, ou mesmo uma infusão endovenosa contínua. Portanto, no intra e no pós-operatório imediatos, devemos manter as medidas de proteção renal como otimização e manutenção de bom débito cardíaco (maior determinante da recuperação da função renal), correção da hiper ou hipovolemia, e evitar ou retardar a utilização de drogas nefrotóxicas. Alguns centros

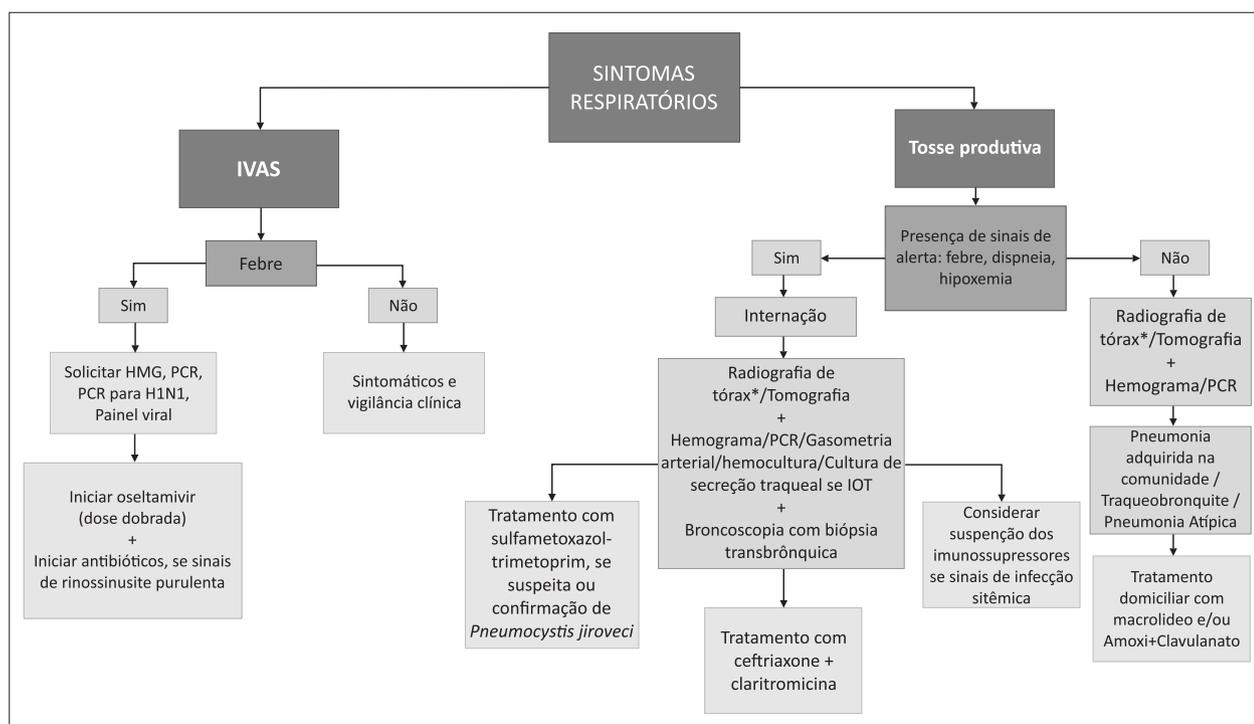


Figura 4.3 – Fluxograma da abordagem síndrome das infecções respiratórias. *A depender da gravidade, partir direto para a tomografia de tórax. IVAS: infecção de vias aéreas superiores; HMG: hemograma; PCR: proteína c reativa; IOT: intubação orotraqueal. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.²⁰⁷

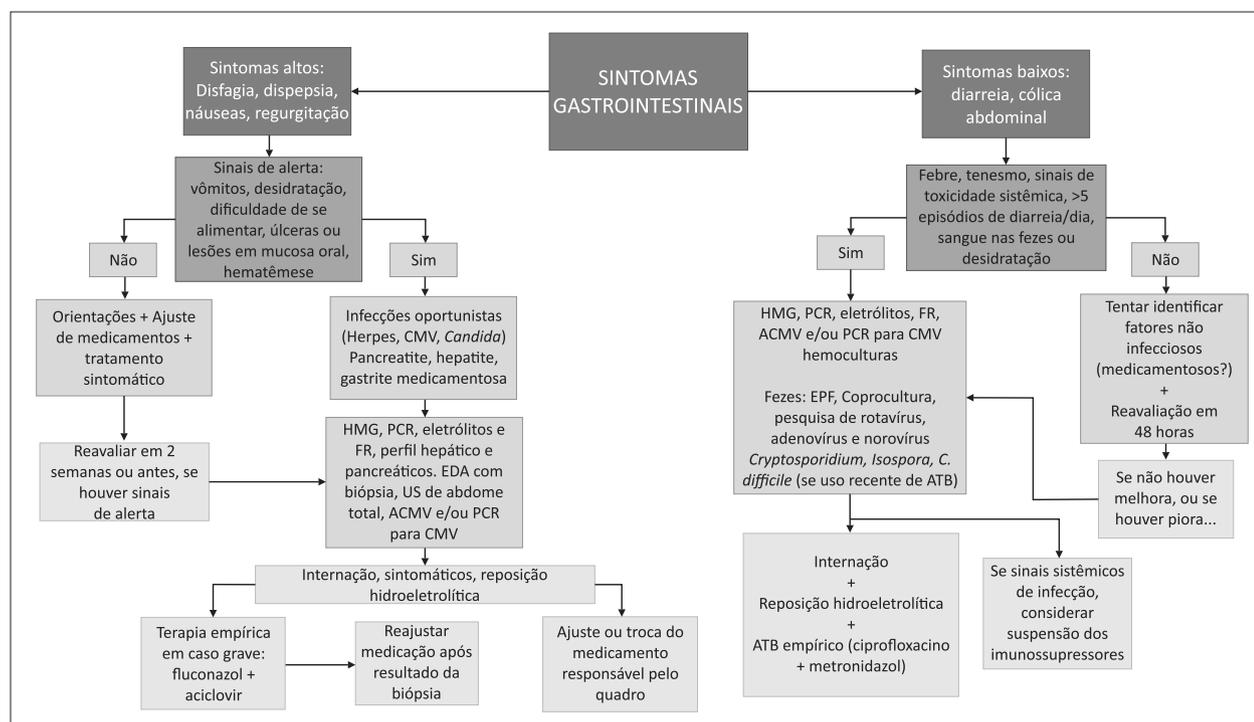


Figura 4.4 – Fluxograma da abordagem síndrome das infecções gastrintestinais. CMV: citomegalovírus; HMG: hemograma; PCR: proteína C reativa; FR: frequência respiratória; EDA: endoscopia digestiva alta; US: ultrassom; ACMV: antigenemia para CMV; EPF: exame parasitológico de fezes; ATB: antibiótico. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.²⁰⁷

Tabela 4.30 – Dermatoses em pacientes transplantados

A principal etiologia é a fúngica (43,4%)
A segunda etiologia é a viral (verruca viral, herpes zóster, herpes simples)
Muitas vezes, as lesões não se manifestam na forma clássica, devido à imunossupressão
Pensar em diagnósticos diferenciais, como reativação de Chagas ou neoplasia
Buscar diagnóstico etiológico sempre que possível por meio de biópsia

Fonte: Adaptado de Lima et al.²⁰⁸

Tabela 4.31 – Infecção do sistema nervoso central em pacientes transplantados cardíaco

Ocorrência rara (3%), porém devastadora (mortalidade de 38%, e 25% dos sobreviventes ficam com alguma seqüela)
Os sintomas mais frequentes são cefaleia e confusão mental aguda ou subaguda
Sintomas clássicos, como febre e rigidez de nuca, ocorrem pouco
Etiologia mais frequente é fungo (por exemplo: <i>Criptococcus neoformans</i>), seguida por vírus (por exemplo: varicela-zóster);
O liquor muitas vezes é normal, porém a elevação de proteína é um achado sensível;
Exames de imagem, culturas e, algumas vezes, biópsia são de grande valia para o diagnóstico, que tem que ser rápido.

Fonte: Adaptado de Beek et al.²⁰⁹

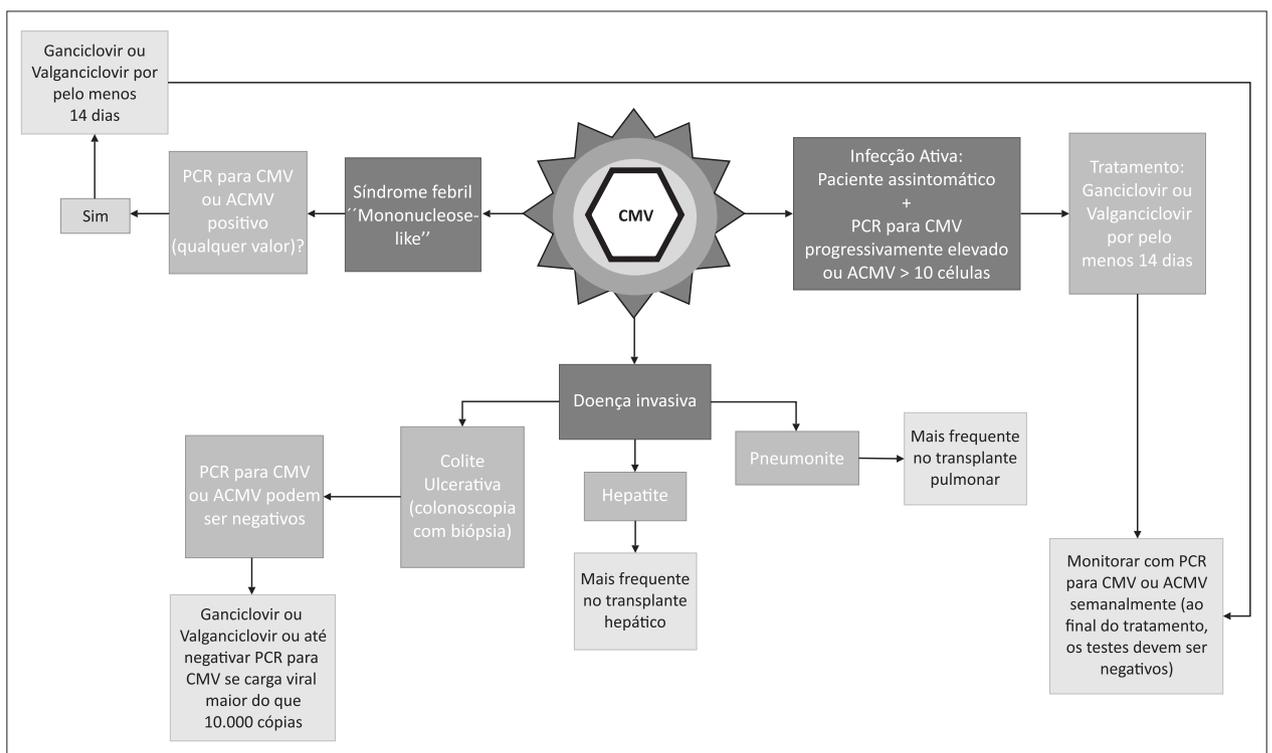


Figura 4.5 – Manifestações clínicas e manejo das infecções por citomegalovírus (CMV). PCR: reação em cadeia de polimerase; ACMV: antigenemia para CMV. Ramanan et al.²¹⁰

Tabela 4.32 – Doses de ganciclovir e valganciclovir para tratamento de infecção por citomegalovírus

Função renal (clearance em mL/minuto)	Ganciclovir	Função renal (clearance em mL/minuto)	Valganciclovir
> 70	5 mg/kg, a cada 12 horas	> 60	900 mg, a cada 12 horas
50-69	2,5 mg/Kg, a cada 12 horas	40-59	450 mg, a cada 12 horas
25-49	2,5 mg/kg, a cada 24 horas	25-39	450 mg, a cada 24 horas
10-24	1,25 mg/kg, a cada 24 horas	10-24	450 mg, a cada 2 dias
< 10	1,25 mg/kg, 3 vezes por semana, após diálise	< 10	200 mg, 3 vezes por semana, após diálise

Fonte: Ramanan et al.²¹⁰

Tabela 4.33 – Recomendações para tratamento da infecção por citomegalovírus

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Ganciclovir ou valganciclovir para o tratamento da infecção e doença por citomegalovírus	B
	Foscarnet para resistência ao ganciclovir ou valganciclovir	C

recomendam a introdução da ciclosporina ou do tacrolimus somente no quarto ou quinto dia de pós-operatório. Diante da necessidade de terapia dialítica e ou ultrafiltração, é absolutamente necessária uma vigilância rigorosa, devido ao risco de infecção no acesso vascular para a diálise.¹³⁹

A deterioração da função renal após TxC é frequente, com ocorrência de 20% em 1 ano, de 40 a 50% em 5 anos e necessidade de diálise ou transplante renal em 5 a 10% dos pacientes após 10 anos.²¹⁴ São fatores de risco para esta deterioração a idade, doença renal pré-transplante e ocorrência de hipertensão arterial, diabetes, hiperuricemia e dislipidemia, que são frequentes na evolução dos pacientes transplantados. Sem dúvida, o determinante mais importante da disfunção renal crônica pós-transplante se deve aos efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus).²¹⁵ Embora controversos, os mecanismos de nefrotoxicidade destas drogas se fazem inicialmente por aumento da atividade simpática e vasoconstrição, por ativação do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, e aumento de endotelina e tromboxano. Mais tardiamente, são observadas lesões estruturais, com apoptose, fibrose e atrofia tubular proximal, associada à fibrose intersticial e a lesões microvasculares. Embora controverso, pode ter relação com doses elevadas e manutenção de níveis séricos elevados de ciclosporina ou tacrolimus. A despeito da alta frequência, a IR fica estável por um longo período, até a perda total da função renal. O tratamento e o controle desta condição requerem o uso de dose menores dos inibidores da calcineurina, evitar níveis séricos elevados e tratamento rigoroso da hipertensão arterial, do diabetes, da hiperuricemia e da dislipidemia.^{139,213,216}

O tratamento da hipertensão arterial pós-transplante deve ser feito preferencialmente com inibidor do canal de cálcio (diltiazem) e com antagonistas da angiotensina II, que podem ter efeito adicional de proteção renal dos

efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina. Evitar o uso de drogas nefrotóxicas ou que, por meio de interação desfavorável, aumentem os níveis séricos da ciclosporina ou do tacrolimus. A redução de doses de ciclosporina e a associação de micofenolato podem estabilizar ou retardar o desenvolvimento da lesão renal. A conversão dos inibidores da calcineurina para o sirolimus pode retardar ou atenuar a disfunção renal pós-transplante, embora o sirolimus esteja implicado no desenvolvimento tardio de proteinúria, síndrome nefrótica, microangiopatia e também no aumento do risco de rejeição. Para os pacientes com clearance < 20 mL/kg/minuto, o transplante renal deve merecer consideração, para se evitarem os riscos da terapia dialítica crônica em pacientes imunodeprimidos.^{139,217,218}

4.4.1.4. Disfunção de Ventrículo Direito

A DVD é a complicação hemodinâmica mais frequente no pós-operatório do TxC e, em graus variados e de acordo com as definições, ocorre em 20 a 50% dos transplantes cardíacos, sendo a principal causa de insucesso imediato do procedimento.⁹⁴ Ocorre associada à falência do ventrículo esquerdo na disfunção primária do enxerto ou, mais frequentemente, de forma isolada ou predominantemente isolada. Está associada a vários fatores, como RVP elevada do receptor, receptor com desproporção maior de superfície corporal em relação ao doador, doador do sexo feminino, tempo de isquemia prolongado, proteção inadequada do enxerto, elevação da pressão positiva intratorácica, tromboembolismo pulmonar silencioso no receptor, aumento da pós-carga do ventrículo direito por excesso de drogas vasoconstritoras pulmonares, hipoxemia e baixa pressão de perfusão coronariana.¹³⁹

Os problemas hemodinâmicos com o ventrículo direito começam quando se verifica dificuldade para sair de CEC,

após a otimização da volemia. Neste momento, devem-se afastar problemas mecânicos, como torção de artéria pulmonar (técnica clássica), torção de veia cava superior (técnica bicaval), insuficiência tricúspide importante e infarto do ventrículo direito por embolia coronária. Nesta hora, é muito importante termos uma avaliação da função do enxerto com o ecocardiograma transesofágico intraoperatório e medidas hemodinâmicas para avaliarmos as pressões de enchimento direita e esquerda, RVP e débito cardíaco. No manuseio da disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo direito, é mandatória a presença da sincronia atrioventricular com eletrodos de marca-passo em átrio direito e ventrículo direito, e com adequação do intervalo atrioventricular em 150 ms. Suporte inotrópico e cronotrópico com isoproterenol ou dobutamina é muito importante e obrigatório desde a saída de CEC. Na presença de elevações de pressões de enchimento do lado direito, hipertensão pulmonar ou RVP elevada, pode ser necessária a utilização de vasodilatadores pulmonares como nitroprussiato de sódio em dose baixa, milrinona ou óxido nítrico. Na presença de hipotensão arterial persistente, com baixa pressão de perfusão coronária, é necessária a utilização de drogas vasoconstritoras, como a noradrenalina em doses baixas, e de balão intra-aórtico (aumenta a pressão de perfusão coronariana, facilita o enchimento ventricular esquerdo e reduz a resistência vascular sistêmica).²¹⁹

Cabe ressaltar que, nas primeiras 12 horas de pós-operatório, devemos otimizar a volemia e procurar manter pressão atrial direita entre 10 e 15 mmHg. Vale ressaltar que a volemia excessiva causará distensão ventricular direita, elevação excessiva da pressão diastólica final do ventrículo direito, insuficiência tricúspide, aumento do consumo de oxigênio, redução da pressão de perfusão coronária para o ventrículo direito, edema do miocárdio, isquemia miocárdica e consequente agravamento da DVD. Neste contexto, após as primeiras 12 horas, são muito importantes a correção da hipervolemia com diurético e a restrição da infusão volêmica.

Na maioria dos casos, a DVD é transitória e pode ser resolvida com o suporte hemodinâmico básico. Nos casos graves, sem resposta para as medidas citadas, é necessária a assistência ventricular direita com ECMO e, nos casos de falência primária do enxerto associada à disfunção ventricular esquerda, pode ser necessária a assistência mecânica biventricular ou retransplante²¹⁹ (Figura 4.6).

4.4.2. Complicações Tardias

4.4.2.1. Rejeição Humoral Crônica – Doença Vasculardo Enxerto

A DVE permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade tardia após o TxC, sendo responsável por até uma em oito mortes após 1 ano do transplante. Os dados dos registros mostram alta incidência e mínima redução da DVE ao longo das últimas duas décadas, de 32% para 29%, com 5 anos, e de 46% a 40%, com 8 anos após o TxC. Quando a DVE foi detectada em até 3 anos após o transplante, a sobrevivência em 5 anos melhorou para 76% na última década, porém abaixo dos 82% de sobrevivência para os pacientes sem

DVE.¹²¹ Em recente análise com mais de 50 mil transplantados, o risco de óbito por DVE (*Hazard Ratio* – HR 2,85; $p < 0,01$) foi maior nos mais jovens (18 a 29 anos), quando comparados com o grupo de referência (50 a 59 anos).⁹⁷

A definição atual da DVE (Tabela 4.34) está baseada na ISHLT.²²⁰

Proliferação difusa intimal, rapidamente progressiva, é a marca característica da DVE, por proliferação do músculo liso, acúmulo de células inflamatórias e deposição de lipídios, que, por fim, causam espessamento circunferencial da íntima. Em contraste com as lesões epicárdicas, focais excêntricas e proximais da aterosclerose, a DVE é difusa e afeta tanto vasos epicárdicos, quanto intramurais.²²¹ A fisiopatologia da DVE envolve interação complexa entre fatores imunes e não imunes, causando inflamação vascular, o que desencadeia uma via final comum de lesão endotelial e respostas celulares de proliferação fibrosa.

A) Diagnóstico

A avaliação não invasiva da DVE tem sido limitada tanto pela baixa sensibilidade como pela baixa correlação com os resultados adversos. Estudos iniciais mostraram que um ecocardiograma de estresse com dobutamina normal tinha valor preditivo negativo de 92 a 100% para eventos cardíacos.²²² Porém estudos mais recentes mostraram que a sensibilidade para detecção de DVE em qualquer estágio foi de apenas 7%²²³ e falha em detectar DVE leve e moderada nos primeiros 5 anos após o TxC.²²⁴ A maior limitação é a dependência de uma janela acústica favorável.

Imagens de perfusão miocárdica, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) têm acurácia diagnóstica moderada, provavelmente relacionada à habilidade limitada de detectar isquemia balanceada, devido a característica difusa da DVE, e apresentam como limitação a exposição à radiação.²²⁵

A quantificação do fluxo pela Tomografia de Emissão de Pósitron (PET) tem o maior potencial para o diagnóstico precoce da DVE, porém necessita de estudos para confirmar esta hipótese, além da disponibilidade reduzida e apresentar exposição à radiação.

A angiografia coronária com contraste por Tomografia Computadorizada (TC) pode detectar bem precocemente DVE, e estudos prévios determinaram a sensibilidade na faixa de 71 a 93% e especificidade no intervalo de 80 a 98% para detectar estenose coronária > 50% na angiografia. Recente metanálise mostrou que a TC é uma alternativa segura, quando comparada à angiografia coronária, com excelente sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo para detecção de DVE.²²⁶ No entanto, o uso da TC coronária em pacientes transplantados pode ser limitado pela frequência cardíaca de repouso elevada (podem ser utilizados diltiazem ou ivabradina para controle da frequência cardíaca)^{227,228} e função renal alterada (nefropatia induzida por contraste)²²⁹, além de exposição à radiação.

A RMC vem apresentando resultados animadores. Recentemente, a reserva de perfusão miocárdica semiquantitativa e a taxa de deformação (strain rate)

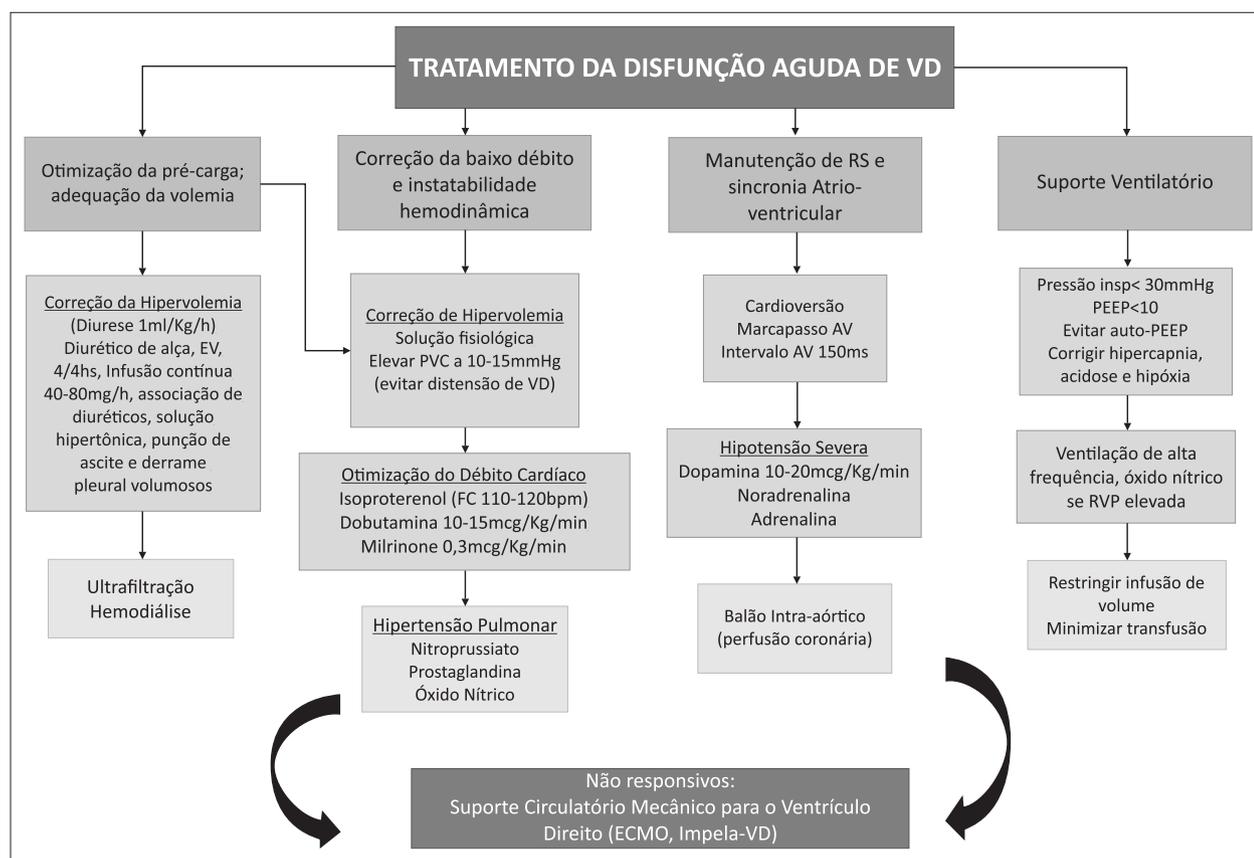


Figura 4.6 – Fluxograma de tratamento da disfunção aguda de ventrículo direito (VD). EV: via venosa; PVC: pressão venosa central; FC: frequência cardíaca; RS: ritmo sinusal; AV: atrioventricular; PEEP: pressão positiva expiratória final; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; RVP: resistência vascular pulmonar. Fonte: Adaptado de Bhatia et al.²¹⁹

Tabela 4.34 – Nomenclatura recomendada para doença vascular do enxerto pela *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT).

Classificação	Importância	Definição
CAV0	Não significativa	Sem lesão angiográfica detectável
CAV1	Leve	Coronária esquerda com lesão angiográfica < 50% ou vaso primário com máxima lesão < 70% ou estenose de ramo < 70%
CAV2	Moderada	Coronária esquerda com lesão angiográfica < 50%, vaso primário único > 70% ou estenose de ramo isolado em 2 sistemas > 70%
CAV3	Importante	Coronária esquerda com lesão angiográfica > 50% ou > 2 vasos primários > 70% ou estenose de ramo isolado em todos os 3 sistemas > 70% ou CAV1 ou CAV2 com disfunção do enxerto (FEVE < 45%) ou evidência de fisiologia restritiva significativa

Vaso primário denota terço proximal e médio da artéria descendente anterior esquerda, da artéria circunflexa, do ramo intermédio e da artéria coronária direita dominante. Um ramo secundário inclui terço distal do vaso primário ou qualquer segmento entre um grande septal, diagonalis e ramo marginal obtuso ou artéria coronária direita não dominante. Filosofia restritiva significativa é definida como insuficiência cardíaca sintomática com taxa de velocidade E/A ecocardiográfica > 2, tempo de relaxamento isovolumétrico < 60 ms, tempo de desaceleração < 150 ms ou hemodinâmica restritiva (pressão de átrio direito > 12 mmHg, pressão capilar pulmonar > 25 mmHg, índice cardíaco < 21/min/m²).

na diástole inicial, ambas medidas pela RMC, foram independentemente associadas com a doença microvascular. As principais limitações se relacionam com custo, frequência cardíaca elevada em repouso dos pacientes transplantados e impossibilidade de realização do exame na presença com perda de função renal importante (pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica) e de dispositivos implantáveis.²³⁰

A angiografia coronária continua o padrão-ouro para o diagnóstico de DVE e, embora mostre bem as lesões maiores, tem avaliação limitada dos vasos epicárdicos; não é sensível para detecção de DVE precoce ou doença difusa, e exposição à radiação; e pode gerar nefropatia induzida pelo contraste. Esta modalidade foi significativamente melhorada com o Ultrassom Intracoronário (IVUS) e Tomografia de Coerência Óptica (OCT).²³¹

Resumindo, existem múltiplas modalidades invasivas e não invasivas para avaliar DVE, cada uma com suas vantagens e limitações. A escolha de cada modalidade é multifatorial e depende da experiência institucional, da indicação, do custo, da disponibilidade, da reprodutibilidade, da conveniência e da segurança.

B) Prevenção e Tratamento

O manejo da DVE deve focalizar primariamente a prevenção, a vigilância por imagem e o tratamento precoce (Tabela 4.35). As medidas preventivas a serem adotadas devem contemplar a orientação para atividades físicas, redução de peso, controle da hipertensão e diabetes.

Estatinas são o tratamento padrão nos cuidados de pós-operatório de transplante de coração, porque, além de reduzirem o colesterol, também inibem as respostas inflamatória e imunológica, incluindo a inibição da citotoxicidade das células *Natural Killer*. A mais recente metanálise de nove estudos e 2.270 transplantados mostrou que as estatinas podem prevenir episódios de rejeição fatais (*Odds Ratio* – OR = 0,37; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% = 0,21-0,65; p = 0,0005), diminuir o risco de câncer terminal (OR = 0,30; IC95% = 0,15-0,63; p = 0,002) e reduzir a incidência de DVE (OR = 0,33; IC95% = 0,16-0,68; p = 0,003).²³² Pelo risco de rabdomiólise, quando associadas aos inibidores de calcineurina, doses acima de 20 mg de sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina devem ser evitadas (Tabela 4.36).

Os estudos com bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina sugerem melhora na função microvascular e atraso no desenvolvimento da DVE.²³³ A combinação entre Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e um bloqueador de canal de cálcio mostrou ser superior a qualquer medicação sozinha na redução do DVE.²³⁴

Em relação aos imunossuppressores, o ácido micofenólico reduz a progressão do espessamento intimal, comparado com azatioprina, e é o antimetabólico preferível em mais de 80% dos pacientes.¹²¹ O sirolimus e everolimus inibem a proliferação vascular do músculo liso e dos fibroblastos. Os estudos randomizados com inibidores da mTOR em receptores de transplante de coração demonstraram redução na incidência e na progressão da DVE.²³⁵⁻²³⁸ Outros estudos

Tabela 4.35 – Vigilância e manuseio da doença vascular do enxerto

Avaliação	Patologia	Tratamento
	Fatores de risco	Cuidados órgão doador
	<p><u>Não imune</u></p> <p>Morte cerebral</p> <p>Lesão preservação</p> <p>Lesão reperfusão</p> <p>Alteração metabólica</p> <p>CMV</p>	<p>Estatina</p> <p>Aspirina</p> <p>Profilaxia CMV</p> <p>Imunossuppressores: micofenolato, mTORi</p> <p>Tratar alterações metabólicas, rejeição e infecção</p>
	<u>Imune</u>	
	Rejeição	
	Incompatibilidade HLA	
	Incompatibilidade anticorpos	
	<u>Inflamação</u> (ativação de linfócitos e macrófagos de citocinas)	
Biomarcadores PEG	<u>Lesão endotelial e disfunção</u> (alteração vasomotora, formação de trombo, adesão leucocitária, proliferação de células musculares lisas)	Vasodilatadores (BCC e IECA) Proteção endotelial* (L-arginina, antioxidantes)
Coronariografia /IVUS /tomografia coro / OCT* /FCI*	Hiperplasia intimal	mTORi
	Doença micro	Intervenção coronária percutânea
	Macro/epicárdica	Revascularização cirúrgica
Ecocardiograma sob estresse IPM QFM*	Isquemia miocárdica	
RMC	Fibrose miocárdica	
Ecocardiograma EMC	Disfunção do enxerto	- Re-transplante

* Investigacional. CMV: citomegalovírus; mTORi: inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; PEG: perfil expressão gênica; IVUS: ultrassom intracoronário; OCT: tomografia de coerência óptica; FCI: fluxo coronário invasivo; IPM: imagem de perfusão miocárdica; QFM: quantificação de fluxo miocárdico; RMC: ressonância magnética do coração. Adaptado de Chih et al.²³¹

Tabela 4.36 – Recomendações para diagnóstico, avaliação, prognóstica e tratamento de doença vascular do enxerto (DVE)

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
Diagnóstico/prognóstico		
I	Cineangiografias com ou sem ultrassonografia intravascular para diagnóstico e prognóstico de pacientes submetidos ao transplante cardíaco, após o primeiro ano	C
IIa	Ecocardiografia de estresse com dobutamina anual para identificação de pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares (estabelecer prognóstico) após transplante cardíaco	B
	Angiotomografia de coronária para diagnóstico da DVE	
IIb	Cintilografia miocárdica/RM cardíaca para diagnóstico de isquemia após transplante cardíaco	C
	OCT para diagnóstico de DVE	
Prevenção		
I	Orientação dos pacientes para redução de peso, controle da HAS diabetes e prática de atividades físicas	C
	Estatinas devem ser utilizadas precocemente em todos os pacientes independentemente dos níveis de colesterol na ausência de contraindicações e com monitoração de enzimas hepáticas e musculares	A
	Diltiazem precocemente como droga de primeira linha para prevenção de DVE	B
	IECA para prevenção de DVE e associado ou não ao diltiazem;	B
IIb	AAS no transplante cardíaco para prevenção de DVE e eventos cardiovasculares	C
	Inibidores da mTor após 6 meses e antes de 2 anos do transplante	B
Tratamento		
IIa	Angioplastia com colocação de stent, preferencialmente farmacológico, para lesões proximais > 70% e com documentação de isquemia	C
	Retransplante para pacientes com DVE difusa multiarterial com comprometimento do leito distal e com disfunção ventricular importante não passíveis de tratamento percutâneo ou cirúrgico, em pacientes selecionados	
IIb	Revascularização cirúrgica para pacientes triarteriais com leito distal favorável e documentação de isquemia	C

RM: ressonância magnética; OCT: tomografia de coerência óptica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; mTor: inibidor de sinal da proliferação.

sugerem que a conversão tardia (> 2 anos) para esta classe de fármacos parece ser ineficaz para evitar a progressão da DVE.^{239,240} Importante notar que os potenciais benefícios dos inibidores da mTOR precisam ser balanceados contra os efeitos colaterais, já que até um terço dos pacientes necessita parar esta medicação. Os efeitos adversos no pós-operatório precoce incluem derrames pericárdicos, dificuldades de cicatrização da ferida operatória, serosites e infecções bacterianas. Por este motivo, sua introdução deve ser feita após três a seis meses após o transplante.²³¹

A terapia antiplaquetária não foi bem estudada no transplante de coração. A aspirina é usada empiricamente baseada em estudos mais antigos que mostraram haver hiperagregabilidade das plaquetas em corações transplantados e formação de microtrombos nos locais de lesão imunológica no endotélio coronário, porém um estudo demonstrou haver resistência a aspirina.²⁴¹

A maioria dos pacientes com DVE não é candidata a procedimentos de revascularização, e este grupo está associado com maior risco de eventos cardíacos.²⁴² A cirurgia de revascularização é limitada, pois a DVE é uma doença coronária difusa. A angioplastia percutânea é realizada somente na doença focal, apesar da falta de evidências para qualquer vantagem na sobrevida sobre a terapia

medicamentosa. Uma revisão sistemática mostrou que stents farmacológicos reduzem a reestenose comparados aos não farmacológicos, mas sem diferença na sobrevida.²⁴³

Finalmente, o retransplante deve ser indicado para pacientes selecionados com DVE avançada com disfunção sistólica ou fisiologia cardíaca restritiva.²⁴⁴

4.4.2.2. Neoplasia

Juntamente da DVE, as neoplasias figuram entre os fatores de maior impacto na morbimortalidade do paciente em pós-operatório tardio de TxC. O uso contínuo das drogas imunossupressoras faz com que a chance de adquirir câncer seja maior entre os pacientes submetidos a transplante do que no público em geral. Além disto, a ocorrência de malignidades entre os pacientes transplantados cardíacos, em comparação, por exemplo, com os transplantados renais, é maior. Isto se justifica pelo regime mais intenso de imunossupressão.^{245,246}

Em média, as neoplasias são diagnosticadas entre 3 e 5 anos após o transplante. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento das malignidades são tipo, duração e dose dos imunossupressores, infecções por alguns tipos específicos de vírus e exposição solar. As malignidades mais frequentes são, nesta ordem, as neoplasias cutâneas (Tabela 4.37), as Desordens Linfoproliferativas Pós-Transplante (DLPT) (Tabela

4.38) e o sarcoma de Kaposi. Neoplasias em órgãos sólidos, como pulmão, fígado, rins e cólon também têm sua frequência aumentada.^{247,248} Curiosamente, alguns tipos de câncer, como o de mama e o de próstata, têm sua ocorrência reduzida entre os pacientes transplantados.

Embora seja o *net stage of immunosuppression* o principal determinante do risco de malignidade pós-transplante, algumas características específicas dos imunossuppressores podem potencializar este risco. No caso dos inibidores de calcineurina, o estímulo à produção do Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β) induz comportamento invasivo a células ainda não cancerígenas. A azitromicina inibe reparo do DNA e induz erros nas leituras dos códons. Em contrapartida, estudos sugerem que o sirolimus suprime o crescimento e a proliferação de tumores, em modelos animais. Estudos em humanos, apesar de conflitantes, mostram redução do risco de desenvolver câncer nos pacientes em uso deste imunossupressor. O micofenolato, ao inibir a inosina-monofosfato desidrogenase, atua bloqueando o desenvolvimento de algumas neoplasias que cursam com elevados níveis dessa enzima. Estudos populacionais mostram que o risco de desenvolver câncer não é mais elevado em quem usa este antiproliferativo.²⁴⁹

A prevenção contra as neoplasias e as medidas terapêuticas, tanto as gerais como as específicas, estão listadas nas tabelas 4.39 e 4.40, respectivamente.

5. Transplante no Paciente Chagásico

5.1. Introdução

A emigração de milhões de latino-americanos para países mais desenvolvidos, como Estados Unidos, Canadá, países da Europa, entre outros, difundiu muitos casos detectados de infecção por *Trypanosoma cruzi*, gerando um problema não só de saúde pública, mas também epidemiológico, econômico, social e político.²⁵⁰ A globalização da doença de Chagas, pela migração dos países endêmicos para os não endêmicos, tem demandado a expansão dos conhecimentos sobre a doença.

No Brasil a cardiomiopatia chagásica é a terceira causa mais comum de indicação de TxC, sendo precedida pelas cardiomiopatias dilatada e isquêmica, respectivamente.^{251,252}

A etiologia chagásica apresenta pior prognóstico em pacientes com cardiomiopatia se comparada às outras etiologias.^{253,254} No entanto, o resultado do transplante neste subgrupo de pacientes é melhor do que o de outras etiologias, já que os pacientes são mais jovens, possuem menos comorbidades e menores taxas de reoperações ou hipertensão pulmonar grave.²⁵⁵ Em sua fase avançada e refratária, é uma indicação bem estabelecida para o TxC.²⁵⁰

Tabela 4.37 – Características das neoplasias cutâneas no paciente transplantado

Neoplasias cutâneas
Correspondem a quase 40% de todas as neoplasias pós-transplante
Os carcinoma espinocelular e basocelular são responsáveis por 90% dos casos
O risco de desenvolver carcinoma espinocelular é 65 a 250 vezes maior em pacientes transplantados; enquanto que para o carcinoma basocelular, este risco é 6 a 16 vezes maior
A apresentação clínica das lesões é semelhante a que ocorre na população em geral
O sarcoma de Kaposi está relacionado ao herpes vírus 8; a apresentação clínica também é semelhante a da população em geral
Diagnóstico entre 13 e 21 meses após o transplante
Em 90% dos casos, ocorre manifestação apenas cutânea e ou mucosa; envolvimento visceral ocorre mais frequentemente nos transplantados cardíacos e hepáticos

Tabela 4.38 – Características das doenças linfoproliferativas pós-transplante (DLPT)

A infecção pelo EBV é um importante fator de risco, entretanto as neoplasias podem ocorrer em pacientes EBV negativos;
Uso de anticorpos monoclonais ou policlonais, além de infecção pelo CMV, também são fatores de risco
A maioria das doenças linfoproliferativas nos pacientes submetidos a um transplante originam-se de linfócitos B, com destaque para os linfomas não Hodgkins
As DLPT têm três formas de manifestação: a lesão precoce, as DLPT polimórficas e as DLPT monomórficas;
Lesão precoce: proliferação policlonal de linfócitos B, sem evidências de transformação maligna, gerando uma síndrome de mononucleose-like
A lesão precoce é mais comum em crianças e adultos jovens, e ocorre no primeiro ano pós-transplante
DLPT polimórficas: infiltração poli ou monoclonal, com evidências de transformação maligna, porém sem preencher critérios clínicos para um dos linfomas de células B ou T/NK dos pacientes imunocompetentes;
DLPT monomórficas: proliferação linfóide monoclonal que preenche critérios clínicos para um dos linfomas de células B ou T/NK dos pacientes imunocompetentes

EBV: Epstein-Barr virus; CMV: citomegalovirus

Tabela 4.39 – Prevenção de neoplasias malignas

Medidas gerais	Utilizar a menor dose possível de imunossupressor
	Cessar tabagismo
	Avaliação periódica: pulmão cólon, útero, próstata e mama
Pele	Evitar exposição ao sol
	Protetor solar
	Exame físico e educação para autoexame da pele
DLPT	Evitar anticorpos monoclonal e policlonal
	Uso de aciclovir ou ganciclovir para profilaxia antiviral
	Monitorar carga viral de EBV, se possível, e considerar possível tratamento anti-viral, se redução da imunossupressão não for efetiva ou plausível

DLPT: doenças linfoproliferativas pós-transplante; EBV: Epstein-Barr vírus.

Tabela 4.40 – Tratamento das neoplasias malignas

Medidas usuais, se indicadas	Ressecção cirúrgica, quimioterapia e ou radioterapia
Medidas inespecíficas	Redução da imunossupressão
	Conversão da imunossupressão para inibidores de sinal de proliferação
Medidas específicas para DLPT	Agentes antivirais (rituximabe)

DLPT: doenças linfoproliferativas pós-transplante; EBV: Epstein-Barr vírus.

5.2. Peculiaridades na Avaliação do Receptor Chagásico

5.2.1. Hipertensão Pulmonar

A apresentação clínica mais frequente no paciente com cardiopatia chagásica é a IC biventricular, com predomínio dos sintomas relacionados à disfunção do ventrículo direito (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores), associada a arritmias ventriculares, atriais e distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular.²⁵⁰ Em geral, estes pacientes têm valores menores de resistência vascular pulmonar, pressões na artéria pulmonar e GTP, sendo a hipertensão pulmonar uma entidade pouco comum no paciente chagásico, diminuindo a probabilidade de disfunção do ventrículo direito, patologia frequente após o TxC em outras etiologias.

5.2.2. Avaliação do Ventrículo Direito

O acometimento do ventrículo direito na doença de Chagas é precoce e frequente. Diversos estudos morfofuncionais de pacientes chagásicos têm demonstrado a utilidade da ecocardiografia (modo M e bidimensional) na análise da contratilidade global e segmentar dos ventrículos, na avaliação da função sistólica e diastólica ventricular, e na detecção de aneurismas e trombos. Apesar da ecocardiografia representar um método diagnóstico não invasivo e versátil na avaliação morfofuncional cardíaca, a avaliação do ventrículo direito por este método é tecnicamente limitada e subjetiva.²⁵⁶

A RMC na doença de Chagas permite avaliar as alterações morfológicas e funcionais e detectar alterações da contração segmentar de maneira mais precisa. O aneurisma apical, às vezes de difícil visualização pelo ecocardiograma, fica muito bem definido pela RMC, assim como a possível presença de trombo em seu interior. Tem importância também na avaliação de quantificar e fornecer informações exclusivas para o estadiamento clínico da doença. A presença de fibrose ventricular parece ter implicações prognósticas na cardiopatia chagásica. Alguns trabalhos têm demonstrado correlação positiva entre a extensão da área de fibrose miocárdica com o estágio mais avançado da cardiopatia, mas sua influência na terapêutica ainda carece de estudos específicos.^{257,259}

5.2.3. Megacólon e Megaesôfago

Em receptores chagásicos, existe a possibilidade de alterações no trato gastrointestinal, que, de acordo com sua gravidade, aumentam os riscos de complicações no pós-operatório e podem comprometer o resultado do TxC. Uma avaliação criteriosa e individualizada antes do transplante deve ser realizada, para que estratégias terapêuticas possam ser definidas de maneira precoce ou após o TxC.^{260,261}

No megaesôfago, o sintoma predominante é a disfagia, e os exames diagnósticos principais são a radiografia de esôfago contrastado, endoscopia digestiva alta e exame manométrico. Dentre os tratamentos disponíveis, estão o tratamento clínico conservador, a dilatação endoscópica e a correção cirúrgica, que deve ser feita de acordo com as condições clínicas e a gravidade do caso.

No megacólon o sintoma de constipação é predominante, sendo a colonoscopia e o enema opaco os métodos diagnósticos mais utilizados. Nesta situação, há maior risco de perfuração intestinal, fecaloma e volvo sigmoide no período pós-operatório. Tanto o megaesôfago quanto o megacólon podem ser contraindicações ao TxC, de acordo com sua gravidade.

5.3. Peculiaridades no Protocolo de Imunossupressão

A imunossupressão padrão utilizada nos grandes centros transplantadores para os pacientes chagásicos transplantados compreende o uso de corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo.²⁶² O conceito preponderante é que, por ser portador de infecção por *T. cruzi*, o paciente chagásico deve receber a menor intensidade de imunossupressão possível.²⁵⁰

Estudos comparando azatioprina e micofenolato no TxC de pacientes não chagásicos revelam superioridade do micofenolato em relação à rejeição e sobrevida.¹³¹ Entretanto, estudos nacionais demonstraram maiores taxas de reativação chagásica com o uso do micofenolato, trazendo a discussão sobre a possibilidade de utilização de azatioprina ou doses menores de micofenolato nesta população. Em situações de rejeição grave ou persistente de pacientes que já utilizavam azatioprina cronicamente, a conversão por micofenolato tem sido orientada^{263,264} (Tabela 5.1). Em relação aos corticoesteroides, recomenda-se a descontinuação a partir do sexto mês, visando à menor carga imunossupressora.^{250,265}

Não há evidência disponível para pacientes chagásicos em relação ao uso dos inibidores da mTOR, metotrexato e/ou terapias de indução. Assim, estas medicações devem ser utilizadas conforme os protocolos das demais etiologias. Usa-se como conceito que a menor imunossupressão deve ser utilizada, visando à prevenção da reativação da doença de Chagas, no entanto, deve-se particularizar o paciente, especialmente os sensibilizados.

5.4. Diagnóstico e Tratamento da Reativação

5.4.1 Apresentação Clínica

A terapia imunossupressora instituída aumenta o risco de reativação da infecção pelo *T. cruzi*, cuja incidência após TxC varia de 21 a 45%.^{265,266} Considerando a morbidade e a mortalidade potencial, o diagnóstico e o manejo apropriado da reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos são extremamente importantes. Este procedimento deve ser realizado dentro de um protocolo clínico e laboratorial estruturado para monitorar a reativação

da infecção e seu subsequente tratamento.²⁶⁷⁻²⁶⁹ O diagnóstico da reativação se baseia em sinais e sintomas clínicos e/ou presença de parasitas no sangue, líquido, medula óssea ou outros tecidos.²⁷⁰

A monitoração clínica tem como objetivo identificar os primeiros sinais de reativação e estabelecer tratamento anti-*Trypanosoma cruzi* prontamente. A reativação clínica tem manifestações cardíacas e extracardíacas, incluindo miocardite, disfunção ventricular, arritmias, bloqueios atrioventriculares/intraventriculares novos no ECG, lesões cutâneas (nódulos subcutâneos, paniculite etc.), febre, acometimento de medula óssea ou manifestações neurológicas.^{267,270} O diagnóstico diferencial entre a miocardite da rejeição e da reativação ainda constitui um grande desafio. A miocardite da reativação pode ser equivocadamente diagnosticada como rejeição do enxerto e ser tratada com intensificação do tratamento imunossupressor, conduta que pode agravar a reativação.²⁷¹ Na presença de infiltrado inflamatório, ninhos de amastigotas e ou PCR positiva para *T. cruzi* no miocárdio, podemos afirmar que existe reativação, mas não é possível excluir com segurança rejeição do enxerto associada. Apesar desta complexidade, as taxas de sobrevida dos pacientes chagásicos submetidos a TxC não difere das outras etiologias.^{250,270, 271}

5.4.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação

O objetivo da monitoração laboratorial é identificar qualquer sinal subclínico de reativação, antes do estabelecimento de sintomas cardíacos e extracardíacos.^{250,267}

As provas sorológicas têm utilidade somente em potenciais doadores, no diagnóstico de cardiomiopatia chagásica em potenciais receptores e em receptores soronegativos que recebem órgãos de doadores soropositivo.²⁵⁰ Não têm papel no diagnóstico da reativação.

Tradicionalmente, o monitoramento laboratorial utilizava métodos parasitológicos (pesquisa direta do *T. cruzi* e hemoculturas) e exames histológicos seriados de BEM, na procura de amastigotas de *T. cruzi* – testes estes com baixa sensibilidade.²⁵⁰ Nos últimos anos, vários estudos demonstraram o valor do teste da PCR no sangue periférico e miocárdio em detectar reativação precoce, antes do surgimento de sintomas e/ou disfunção do enxerto.^{268,269,272} Quanto à frequência das visitas clínicas e da monitoração laboratorial, ainda não há consenso na literatura. A tabela 5.2 constitui sugestão de um protocolo de monitoração clínica, laboratorial e histológica para pacientes chagásicos submetidos a TxC e tratamento etiológico.

Tabela 5.1 – Recomendação do uso dos imunossupressores para pacientes chagásicos transplantados

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Imunossupressão na menor dose possível Considerar conversão de azatioprina por micofenolato em caso de rejeição	C
Ila	Preferir azatioprina ou micofenolato em dose reduzida como terapia de manutenção inicial	C

Tabela 5.2 – Monitorização clínica e laboratorial da reativação de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, após transplante cardíaco na doença de Chagas e no tratamento etiológico

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
	Monitoramento	
	<u>Antes do transplante</u>	
	Dois testes sorológicos para doença de Chagas, realizados por diferentes métodos, para o potencial receptor e potencial doador	
	<u>Após transplante</u>	
I	Consultas clínicas periódicas com atenção para sinais/sintomas de reativação, incluindo eletrocardiograma e ecocardiograma	
	Pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> de rotina no sangue (esfregaço, hemocultura e xenodiagnóstico) para diagnóstico de reativação da infecção	C
	Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> por histologia	
	Biópsias endomiocárdicas de rotina, com pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> por imuno-histoquímica quando houver inflamação moderada	
	Pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> em tecidos (pele, medula etc.) em quadro compatível com reativação da infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i>	
Ila	Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> por PCR	C
IIb	Pesquisa de <i>Trypanosoma cruzi</i> de rotina no sangue por PCR qualitativo ou quantitativo	C
	Tratamento	
I	Benzonidazol 5 mg/kg/dia durante 60 dias	C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

5.4.3. Tratamento Etiológico da Reativação

Na presença de sinais/sintomas e/ou identificação do parasito no sangue, liquor ou tecido, recomenda-se iniciar tratamento etiológico imediatamente. No Brasil, o benzonidazol (derivado nitroimidazólico) é o medicamento recomendado como tratamento de primeira linha e deve ser obtido via Ministério da Saúde.^{250,273}

Os comprimidos têm 100 mg da substância ativa. Sua absorção se dá pelo trato gastrointestinal, e a excreção é predominantemente renal, com meia-vida de 12 horas. A dose recomendada é de 5 mg/kg/dia, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária dividida em duas ou três vezes.²⁷³ Seu efeito colateral mais importante é a dermatite do urticariforme, que ocorre em cerca de 30 a 60% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta terapêutica com o uso de anti-histamínicos ou pequenas doses de corticosteroides.

Poucos são os casos que se acompanham de febre e adenomegalia, condições em que a medicação deve ser

suspensa. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (mais tardia), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores e anorexia. Leucopenia significativa e agranulocitose são raras e, quando presentes, também determinam interrupção do tratamento.^{250,273} O nifurtimox não está disponível no Brasil. Estas medicações tripanossomicidas estão contraindicadas em gestantes e em pacientes com IR ou hepática.^{250,273} Alopurinol na dose de 600 mg/dia durante 60 dias, para lesões cutâneas, e 900 mg/dia por 60 dias em casos de miocardite é uma alternativa em casos de reações adversas ao benzonidazol embora seus benefícios ainda necessitem de confirmação em maior número de pacientes²⁷⁴.

Não existe evidência que suporte a estratégia de tratamento anti *T. cruzi* profilático da reativação. Estas drogas anti-*Trypanosoma* têm efeitos colaterais importantes e não levam a cura da infecção crônica. Um paciente pode ter mais de um episódio de reativação após tratamento. Portanto, é preciso manter a monitoração da reativação mesmo após tratamento anti-*Trypanosoma*.^{250,267}

Errata

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde se lê pág. 4, considerar 231; respectivamente: 5, 234; 6, 235; 7, 236; 10, 239; 11, 240; 13, 242; 15, 244; 16, 245; 18, 247; 19, 248; 20, 249; 21, 250; 22, 251; 23, 252; 30, 259; 33, 262; 34, 263; 35, 264; 37, 266; 39, 268; 41, 272; 44, 273; 46, 275; 47, 276; 48, 277; 49, 278; 50, 50; 51, 280. Para os itens indicados com as páginas 24-28 e 31-32, considerar: 4.1.2, 4.1.2.1, 4.1.2.2, A) Ciclosporina – pág. 253; B) Tacrolimus, 4.1.2.3, A) Azatioprina, B) Micofenolato, 4.1.2.4, A) Sirolimus – pág. 255; B) Evrolimus, 4.1.3, 4.2, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.2.1 – pág. 256; 4.2.2.2 – pág. 257; 4.2.3 – pág. 258; 4.2.3.1 – pág. 258; 4.2.3.2 – pág. 258; 4.3.2, 4.3.3, 4.3.3.1 – pág. 260; 4.3.3.2 – pág. 261.

Na página 251, a numeração correta dos itens "Gravidade" e "Biomarcadores", respectivamente, é 3.4.4 e 3.4.5. Na página 252, a numeração correta do item "Estratégias de Prevenção e Tratamento" é 3.4.6.

Referências

1. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (Stage D) Heart Failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Cardiac Fail.* 2015;21(6):519-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013.
2. Ross HJ. The ethics of risk and innovation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):24-5. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.009.
3. Demers P, Moffatt S, Oyer PE, Hunt SA, Reitz BA, Robbins RC. Long term results of heart transplantation in patient older than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(1):224-31. PMID: 12878959.
4. Goldstein D, Bello R, Shin JJ, Stevens G, Zolty R, Maybaum S, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(7):679-85. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.019. Erratum in: *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):326.
5. Cooper LB, Lu D, Mentz RJ, Rogers JG, Milano CA, Felker GM, et al. Cardiac transplantation for older patients: Characteristics and outcomes in the septuagenarian population. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(3):362-9. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.028.
6. Kittleson MM, Kobashigawa J. antibody-mediated rejection: review. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(5):551-7. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283577fef.
7. Kobashigawa J, Mehra M, West L, Kerman R, George J, Rose M, et al; Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(3):213-25. doi: 10.1016/j.healun.2008.12.017.
8. Appel JZ 3rd, Hartwig MG, Cantu E 3rd, Palmer SM, Reinsmoen NL, Davis RD. Role of flow cytometry to define unacceptable HLA antigens in lung transplant recipients with HLA-specific antibodies. *Transplantation.* 2006;81(7):1049-57. doi: 10.1097/01.tp.0000204046.89396.c5.
9. Chih S, Patel J. Desensitization strategies in adult heart transplantation-Will persistence pay off? *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(8):962-72. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.021.
10. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, Kawano MA, Kiyosaki KK, Davis SN, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25(1):E61-7. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01334.x.
11. Patel J, Everly M, Chang D, Kittleson M, Reed E, Kobashigawa J. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(12):1320-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.08.009.
12. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation.* 2000;70(6):887-95. PMID: 11014642.
13. Sonnenday CJ, Ratner LE, Zachary AA, Burdick JF, Samaniego MD, Kraus E, et al. Preemptive therapy with plasmapheresis/intravenous immunoglobulin allows successful live donor renal transplantation in patients with a positive cross-match. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1614-6. PMID: 12176507.
14. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation.* 2000;70(10):1531-6. PMID: 11118102.
15. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(8):1017-23. PMID: 12859539.
16. Patel J, Everly M, Chang D, Kittleson M, Reed E, Kobashigawa J. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Dec;30(12):1320-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.08.009.
17. Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant.* 2006;6(3):459-66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01214.x.
18. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707894.
19. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89(9):1095-102. doi: 10.1097/TR0b013e3181d21e7f.
20. Steimle AE, Stevenson LW, Chelmsky-Fallick C, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation.* 1997;96(4):1165. PMID: 9286945.
21. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143(3):758-766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
22. Nagy AI, Venkateshvaran A, Merkely B, Lund LH, Manouras A. Determinants and prognostic implications of the negative diastolic pulmonary pressure gradient in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):88-97. doi: 10.1002/ehf.675.
23. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation.* 1997;63(6):861-7. PMID: 9089227.
24. Ruderman I, Sevastos J, Anthony C, Ruygrok P, Chan W, Javorsky G, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney and lung-kidney transplantations: the Australian and New Zealand experience. *Intern Med J.* 2015;45(12):1236-41. doi: 10.1111/imj.12865.
25. Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg.* 2009;144(3):241-6. doi: 10.1001/archsurg.2008.559.
26. Ruzza A, Czer LS, Trento A, Esmailian F. Combined heart and kidney transplantation: what is the appropriate surgical sequence? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):416-8. doi: 10.1093/icvts/ivt172.
27. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM, et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):359-65. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.014.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence of a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56. PMID: 11253156.
29. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41. doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015.
30. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arnanz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):763-72. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237.
31. Renlund D, Taylor D, Kfoury A, Shaddy R. New UNOS rules: historical background and implications for transplantation management. *United Network for Organ Sharing. J Heart Lung Transplant.* 1999;18(11):1065-70. PMID: 10598729.

Diretrizes

32. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes in patients with continuous-flow left ventricular assist device-related complications. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):75-81. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.015.
33. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
34. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 1):75-85. doi: 10.4137/CMC.S15718.
35. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(12):1495-504. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.003.
36. Ayub-Ferreira SM, Souza Neto JD, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de assistência circulatória mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2 Supl 2):1-33. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160128.
37. Feldman A, Marcelino CA, Beneli Prado L, Fusco CC, de Araújo MN, Ayoub AC, et al. Reasons for refusing a donor heart for transplantation in Brazil. *Clin Transplant.* 2016;30(7):774-8. doi: 10.1111/ctr.12747.
38. Smits JM, De Pauw M, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(4):387-97. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.005.
39. Braulio R, Sanches MD, Teixeira Junior AL, Costa PH, Moreira Mda C, Rocha MA et al. Associated clinical and laboratory markers of donor on allograft function after heart transplant. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(2):89-97. doi: http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20160025.
40. Smith JW, O'Brien KD, Dardas T, Pal JD, Fishbein DP, Levy WC, et al. Systematic donor selection review process improves cardiac transplant volumes and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):238-43. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.081.
41. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1097-104. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.23.
42. Samsky MD, Patel CB, Owen A, Schulte PJ, Jentzer J, Rosenberg PB, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1230-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000296.
43. Nelson HM, Glazier AK, Delmonico FL. Changing patterns of organ donation: brain dead donors are not being lost by donation after circulatory death. *Transplantation.* 2016;100(2):446-50. doi: 10.1097/TP.0000000000000954.
44. Pilcher D, Gladkis L, Arcia B, Bailey M, Cook D, Cass Y, et al. Estimating the number of organ donors in Australian Hospitals--implications for monitoring organ donation practices. *Transplantation.* 2015;99(10):2203-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000716.
45. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care.* 2014;18(4):R158. doi: 10.1186/cc13997.
46. Joseph B, Aziz H, Pandit V, Kulvatunyou N, Sadoun M, Tang A, et al. Levthyroxine therapy before brain death declaration increases the number of solid organ donations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(5):1301-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000184.
47. Novitzky D, Mi Z, Videla LA, Collins JF, Cooper DK. Hormone resuscitation therapy for brain-dead donors - is insulin beneficial or detrimental? *Clin Transplant.* 2016;30(7):754-9. doi: 10.1111/ctr.12742.
48. Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, Dominguez-Gil B, Frontera JA, Greer DM, et al. Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):305-15. doi: 10.1007/s00134-015-4191-5.
49. Brasil. Lei n. 9434 de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos e tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm.
50. Brasil. Decreto n. 2268 de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei n. 9434 de 04 de fevereiro de 1997 que dispõe sobre a remoção de órgãos e tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1997/d2268.htm.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: <http://sbn.org.br/app/uploads/portaria2600.pdf>.
52. Brasil. Planalto. Presidência da República [Internet]. [Acesso em 2017 abr 14]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10211.htm.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Legis. [Internet]. [Acesso em 2017 abr 14]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html.
54. Westphal GA. A simple bedside approach to therapeutic goals achievement during the management of deceased organ donors--An adapted version of the "VIP" approach. *Clin Transplant.* 2016;30(2):138-44. doi: 10.1111/ctr.12667.
55. Arcanjo RA, Oliveira LC, Silva DD. Reflections about intra-hospital commission about organs and tissues donation for transplants. *Rev Bioet.* 2013;21(1):119-25. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1983-80422013000100014.
56. Ackemann J, Gross W, Mory M, Schaefer M, Gebhard MM. Celsior versus custodial: early posts ischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 degrees C. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):522-9. PMID: 12173839.
57. Pickering JC, Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. Assessment with polarized light microscopy and digital image analysis. *Circulation.* 1990;81(3):949-58. PMID: 2306841.
58. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1087-95. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.005.
59. Atik FA, Couto CF, Tirado FP, Moraes CS, Chaves RB, Vieira NW, et al. Addition of long-distance heart procurement promotes changes in heart transplant waiting list status. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(3):344-9. doi: http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140046.
60. Pflugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10(3):394-400. PMID: 1854767.
61. Scheule AM, Zimmerman GJ, Johnston JK, Razzouk AJ, Gundry SR, Bailey LL. Duration of graft cold ischemia does not affect outcomes in pediatric heart transplant recipients. *Circulation.* 2002;106(12 Suppl 1):I163-7. PMID: 12354727.
62. Lynch RJ, Mathur AK, Hundley JC, Kubus J, Pietroski RE, Mattice BJ, et al. Improving organ procurement practices in Michigan. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2416-23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02784.x.
63. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FC, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1 Suppl):e16-76. PMID: 20625634.
64. Camp PC Jr. Heart transplantation: donor operation for heart and lung transplantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;15(2):125-37. doi:10.1053/j.optechstcvs.2010.04.003.
65. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM Jr. Heart preservation for transplantation: principles and strategies. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1983-7. PMID: 10585116.

66. Latchana N, Peck JR, Whitson B, Black SM. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1143-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.14. Erratum in: *J Thorac Dis.* 2014;6(9):E207-8.
67. Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Rieder G, Enders G, et al. Effects of Celsior and University of Wisconsin preservation solutions on hemodynamics and endothelial function after cardiac transplantation in humans: a single-center, prospective, randomized trial. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S203-11. PMID: 11111997.
68. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(9):1030-9. PMID: 12231375.
69. Leprince P, Popov AF, Simon AR, Benk C, Siepe M. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):1318-20. doi: 10.1093/ejcts/ezw075.
70. Ranjit J, Liao K. Orthotopic heart transplantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;15(2):138-46. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2010.04.001
71. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4. PMID: 4170370.
72. Hunt SA. Taking heart--cardiac transplantation past, present and future. *N Engl J Med.* 2006;355(3):231-5. doi: 10.1056/NEJMp068048. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;355(9):967.
73. Smith JA, Dunning JJ, McNeil K, Cave M, Large SR, Wallwork J. Post-operative management of the heart transplant patient. *Clin Intensive Care.* 1994;5(4):180-5. PMID: 10150544.
74. Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management Part-I. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(1):71-8. PMID: 19136760.
75. Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management (part-II). *Ann Card Anaesth.* 2009;12(2):155-65. doi: 10.4103/0971-9784.53441.
76. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3251-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182653269.
77. Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, et al. The Impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth.* 2012;26(2):174-8. doi: 10.1007/s00540-011-1287-0.
78. Longrois D, Hoefl A, De Hert S. 2014 European Society of Cardiology/ European Society of Anaesthesiology guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: a short explanatory statement from the European Society of Anaesthesiology members who participated in the European Task Force. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(10):513-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000000155.
79. Cecconi M, Corredor C, Arulkumar N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy--what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013;17(2):209. doi: 10.1186/cc11823.
80. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):535-48. doi: 10.1093/bja/aet155.
81. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):581-95. PMID: 16618956.
82. Canet J, Gallart L. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):107-15. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835e8acc.
83. Hedenstierna G. Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(6):675-85. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02689.x.
84. Heimberg C, Winterhalter M, Strüber M, Piepenbrock S, Bund M. Pressure-controlled versus volume-controlled one-lung ventilation for MIDCAB. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(8):516-20. doi: 10.1055/s-2006-924413.
85. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):126-33. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835e1242.
86. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(16):1651-9. doi: 10.1001/jama.2012.13730.
87. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369(5):428-37. doi: 10.1056/NEJMoa1301082.
88. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):517-24. doi: 10.1093/bja/aer415.
89. Neligan PJ. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiol Clin.* 2012;30(3):495-511. doi: 10.1016/j.anclin.2012.07.002.
90. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372(11):997-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1403612. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015;372(23):2274.
91. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(14):1559-67. doi: 10.1001/jama.2010.1446.
92. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-148. doi: 10.1056/NEJMoa1606424.
93. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology.* 2015;122(2):241-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
94. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):327-40. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027.
95. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454-9. doi: 10.1016/j.healun.2004.11.049.
96. Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, Watson A, Gao L, Doyle A, et al. Primary graft failure after heart transplantation. *J Transplant.* 2011;2011:175768. doi: 10.1155/2011/175768.
97. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SC, Selzman CH, 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 Transplant.* 2017;36(4):407-17. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.008.
98. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 2010;90(4):444-50. doi: 10.1097/TP0b013e3181e6f1eb.
99. Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):520-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.086.

Diretrizes

100. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):644-51. doi: 10.1016/j.healun.2011.01.721.
101. Cosío-Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1187-95. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.004.
102. Boccheciampe N, Audibert G, Rangeard O, Charpentier C, Perrier JF, Lalot JM, et al. Serum troponin I values in organ donors are related to donor myocardial dysfunction but not to graft dysfunction or rejection in the recipients. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):80-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.006.
103. Khush KK, Menza RL, Babcock WD, Zaroff JG. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1048-53. doi: 10.1016/j.healun.2007.07.026.
104. Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, Möckel M, Müller C, Sodian R, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. *Transplantation*. 2001;71(10):1394-400. PMID: 11391225.
105. Vorlat A, Conraads VM, Jorens PG, Aerts S, Van Gorp S, Vermeulen T, et al. Donor B-type natriuretic peptide predicts early cardiac performance after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):579-84. doi: 10.1016/j.healun.2012.02.009.
106. Birks EJ, Burton PB, Owen V, Mullen AJ, Hunt D, Banner NR, et al. Elevated tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III352-8. PMID: 11082413.
107. Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV, Qedra N, Wegscheider K, Abraham K, et al. Procalcitonin, a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I192-6. PMID: 11568054.
108. Aharinejad S, Andrukhoa O, Gmeiner M, Thomas A, Aliabadi A, Zuckermann A, et al. Donor serum SMARCAL1 concentrations predict primary graft dysfunction in cardiac transplantation. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S198-205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842971.
109. Nicolas-Robin A, Salvi N, Medimagh S, Amour J, Le Manach Y, Coriat P, et al. Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):986-92. doi: 10.1007/s00134-007-0601-7.
110. Potapov EV, Wagner FD, Loebe M, Ivanitskaia EA, Müller C, Sodian R, et al. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2003;92(2-3):163-7. PMID: 14659848.
111. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsieh E, Naka Y, et al; PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9987):2577-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6.
112. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(4):962-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.064.
113. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wiesenthaler G, Rajek A, Laufer G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1644-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.059.
114. Thomas HL, Dronavalli VB, Parameshwar J, Bonser RS, Banner NR; Steering Group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Incidence and outcome of Levitronix CentriMag support as rescue therapy for early cardiac allograft failure: a United Kingdom national study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1348-54. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.045.
115. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1327-31. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.003.
116. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1297-304. doi: 10.1016/j.healun.2004.09.010.
117. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052-64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
118. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2705-13. doi: 10.1056/NEJMoa032953.
119. Teuteberg JJ, Shullo MA, Zomak R, Toyoda Y, McNamara DM, Bermudez C, et al. Alemtuzumab induction prior to cardiac transplantation with lower intensity maintenance immunosuppression: one-year outcomes. *Am J Transplant*. 2010;10(2):382-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02856.x
120. Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation*. 2006;81(11):1542-8. doi: 10.1097/01.tp.0000209924.00229.e5.
121. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1244-54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003.
122. Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(2 Pt 1):431-4. PMID: 1571342.
123. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant*. 2008;22(6):730-7. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00868.x.
124. Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, vScheidt W, Klaus V, Cremer P, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1461-4. PMID: 11267373.
125. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(8):782-8. PMID: 9730427.
126. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, Goggi C, Gavazzi A, Campana C, et al. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(10):1001-10. PMID: 9361242.
127. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(8):775-81. PMID: 9730426.
128. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(4):434-9. doi: 10.1016/j.healun.2005.11.452.
129. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation*. 2001;71(12):1772-6. PMID: 11455257.
130. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation*. 1998;66(4):507-15. PMID: 9734496.

131. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(8):935-41. doi: 10.1016/j.healun.2006.04.005.
132. Lehmkühl H, Hummel M, Kobashigawa J, Ladenburger S, Rothenburger M, Sack F, et al. Enteric-coated mycophenolate-sodium in heart transplantation: efficacy, safety, and pharmacokinetic compared with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2008;40(4):953-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.046.
133. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant*. 2010;24(2):E29-34. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01202.x.
134. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110(17):2694-700. doi: 10.1161/01.CIR.0000136812.90177.94.
135. García-Luque A, Cordero E, Torelló J, Lage E, Juan JM, Cisneros JM, et al. Sirolimus-associated pneumonitis in heart transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1143-5. doi: 10.1345/aph.1L044.
136. Khalife WI, Kogoj P, Kar B. Sirolimus-induced alveolar hemorrhage. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(6):652-7. doi: 10.1016/j.healun.2007.02.010.
137. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1203-16. doi: 10.1111/ajt.12181.
138. Watanabe T, Seguchi O, Nishimura K, Fujita T, Murata Y, Yanase M, et al. Suppressive effects of conversion from mycophenolate mofetil to everolimus for the development of cardiac allograft vasculopathy in maintenance of heart transplant recipients. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:307-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.082.
139. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
140. Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection*. 2008;36(3):207-12. doi: 10.1007/s15010-007-7157-x.
141. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
142. Wilck MB, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:121-7. doi: 10.1111/ajt.12105.
143. Derouin F, Pelloux H. ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(12):1089-101. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x.
144. Strabelli TM, Siciliano RF, Vidal Campos S, Bianchi Castelli J, Bacal F, Bocchi EA, et al. Toxoplasma gondii myocarditis after adult heart transplantation: successful prophylaxis with pyrimethamine. *J Trop Med*. 2012;2012:853562. doi: 10.1155/2012/853562.
145. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:272-9. doi: 10.1111/ajt.12119.
146. Schwartz BS, Mawhorter SD; AST Infectious diseases community of practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:280-303. doi: 10.1111/ajt.12120.
147. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:311-7. doi: 10.1111/ajt.12122.
148. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S258-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x.
149. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, et al; Cardiac Transplant Research Database Group. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1402-9. doi: 10.1016/j.healun.2006.10.003.
150. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Loebe M, Torre-Amione G. Usefulness of routine surveillance endomyocardial biopsy 6 months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):845-9. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.015.
151. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):919-48. doi: 10.1093/ehjci/jev139.
152. Reed EF, Hong B, Ho E, Harris PE, Weinberger J, Suciuc-Foca N. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation*. 1996;61(4):566-72. PMID: 8610382.
153. Kaczmarek I, Deutsch M, Kauke T, Beiras-Fernandez A, Schmoekel M, Vicol C, et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008;6(3):229-35. PMID: 18954302.
154. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, de la Torre L, Colovai AI, Burke E, 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):5-10. doi: 10.1016/j.humimm.2010.10.013.
155. Reinsmoen NL, Lai CH, Mirocha J, Cao K, Ong G, Naim M, et al. Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on graft outcome. *Transplantation*. 2014;97(5):595-601. doi: 10.1097/01.TP.0000436927.08026.a8.
156. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol*. 2013;28(4):148-53. doi: 10.1016/j.trim.2013.05.001.
157. Susal C, Ovens J, Mahmoud K, Döhler B, Scherer S, Ruhenstroth A, et al. No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive Luminox single-antigen testing: a Collaborative Transplant Study report. *Transplantation*. 2011;91(8):883-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182100f77.
158. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant*. 2011;11(2):312-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x.
159. Lee H, Min JW, Kim JI, Moon IS, Park KH, Yang CW, et al. Clinical significance of HLA-DQ antibodies in the development of chronic antibody-mediated rejection and allograft failure in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3094. doi: 10.1097/MD.0000000000003094.
160. Ticehurst EH, Molina MR, Frank R, Kearns J, Lal P, Goldberg LR, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant patients: long-term follow up of patients with high levels of donor-directed anti-DQ antibodies. *Clin Transpl*. 2011:409-14. PMID: 22755439.
161. Brokhof MM, Sollinge HW, Hager DR, Muth BL, Pirsch JD, Fernandez LA, et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(6):612-7. doi: 10.1097/TP.0000000000000031.

162. Tydén C, Ekberg H, Tufveson G, Mjörnstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2012; 94(3):e21-2. doi: 10.1097/01.tp.0000418580.88642.e1.
163. Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, Sadaka B, Girnita AL, Mogilishetty G, et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3142-54. doi: 10.1111/ajt.12493.
164. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, et al. The influence of immunosuppressive agents on the risk of De Novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100(1):39-53. doi: 10.1097/TP.0000000000000869.
165. Delgado JC, Fuller A, Ozawa M, Smith L, Terasaki PI, Shihab FS, et al. No occurrence of de novo HLA antibodies in patients with early corticosteroid withdrawal in a 5-year prospective randomized study. *Transplantation*. 2009;87(4):546-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181949d2e.
166. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(2):8. doi: 10.1007/s11936-015-0431-9.
167. Fredrich R, Toyoda M, Czer L, Galfayan K, Galera O, Trento A, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation*. 1999;67(3):385-91. PMID: 10030283.
168. Jurcevic S, Ainsworth ME, Pomerance A, Smith JD, Robinson DR, Dunn MJ, et al. Antivimentin antibodies are an independent predictor of transplant-associated coronary artery disease after cardiac transplantation. *Transplantation*. 2001;71(7):886-92. PMID: 11349721.
169. Suárez-Alvarez B, López-Vázquez A, Gonzalez MZ, Fdez-Morera JL, Díaz-Molina B, Blanco-Gelaz MA, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1842-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01838.x.
170. Barz D, Friedrich S, Schuller A, Rummler S. Antibodies against AT1-receptor in transplantation (diagnostics, treatment, clinical relevance). *Atheroscler Suppl*. 2015 May;18:112-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.021
171. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608-39. doi: 10.1161/CIR.000000000000093.
172. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, 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 Transplant*. 2013;32(12):1147-62. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.011.
173. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. *Can J Cardiol*. 2007;23(5):363-7. PMID: 17440641.
174. Crudele V, Picascia A, Infante T, Grimaldi V, Maiello C, Napoli C. Repeated immune and non immune insults to the graft after heart transplantation. *Immunol Lett*. 2011;141(1):18-27. doi: 10.1016/j.imlet.2011.07.004.
175. Kaczorowski DJ, Datta J, Kamoun M, Dries DL, Woo YJ. Profound hyperacute cardiac allograft rejection rescue with biventricular mechanical circulatory support and plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and rituximab therapy. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:48. doi: 10.1186/1749-8090-8-48.
176. Kittleson MM. Changing role of heart transplantation. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):411-21. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.004.
177. Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. *Surgeon*. 2011;9(3):160-7. doi: 10.1016/j.surge.2010.11.023.
178. Mingo-Santos S, Moñivas-Palmero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1149-56. doi: 10.1016/j.echo.2015.06.005.
179. Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin Ç, et al. Diagnostic performance of late gadolinium enhancement in the assessment of acute cellular rejection after heart transplantation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(2):113-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.5961.
180. Labarrere CA, Jaeger BR. Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly. *Transl Res*. 2012;159(4):238-51. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.018.
181. Fang K. Clinical utilities of peripheral blood gene expression profiling in the management of cardiac transplant patients. *J Immunotoxicol*. 2007;4(3):209-17. doi: 10.1080/15476910701385570.
182. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
183. De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(5):690-5. PMID: 11343954.
184. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339:1744-1751. doi: 10.1056/NEJM199812103392404
185. Tan CD, Sokos GC, Pidwell DJ, Smedira NG, Gonzalez-Stawinski GV, Taylor DO, et al. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2075-84. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02748.x.
186. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):601-11. doi: 10.1016/j.healun.2011.02.015.
187. Hammond ME, Revelo MP, Miller DV, Snow GL, Budge D, Stehlik J, et al. ISHLT pathology antibody mediated rejection score correlates with increased risk of cardiovascular mortality: a retrospective validation analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(3):320-5. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.035.
188. Faulk WP, Rose M, Meroni PL, Del Papa N, Torry RJ, Labarrere CA, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. *Hum Immunol*. 1999;60(9):826-32. PMID: 10527389.
189. Nath DS, Ilias Basha H, Tiriveedhi V, Alur C, Phelan D, Ewald GA, et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(11):1277-85. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.025.
190. Reinsmoen NL. Role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in solid organ transplantation. *Hum Immunol*. 2013;74(11):1474-7. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.034.
191. Wang SS, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Hung SC, Hsu RB, et al. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(10):3692-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.060.

192. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation*. 1998;66(6):800-5. PMID: 9771846.
193. Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1337-42. doi: 10.1016/j.healun.2004.09.003.
194. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2008;86(12):1754-61. doi: 10.1097/TP.0b013e318190af83.
195. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(8):781-4. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.035.
196. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleston MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(5):417-22. doi: 10.1016/j.healun.2009.01.015.
197. Dijke EI, Platt JL, Blair P, Clatworthy MR, Patel JK, Kfoury AG, et al. B cells in transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(6):704-10. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1232.
198. Heidt S, Roelen DL, Eijnsink C, van Kooten C, Claas FH, Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation*. 2008;86(9):1292-300. doi: 10.1097/TP.0b013e3181874a36.
199. Bacal F, Sodré GL, Fernandes DA, Aiello VD, Stolf N, Bocchi E, et al. Methotrexate in acute persistent humoral rejection: an option for graft rescue. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):607-10. PMID: 12902116.
200. Almuti K, Haythe J, Dwyer E, Itescu S, Burke E, Green P, et al. The changing pattern of humoral rejection in cardiac transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84(4):498-503. doi: 10.1097/01.tp.0000278094.41131.9f.
201. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, et al. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(2):162-6. PMID: 10770423.
202. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. *Transplantation*. 2005;79(9):1121-7. PMID: 15880054.
203. Woodside KJ, Lick SD. Alemtuzumab (Campath 1H) as successful salvage therapy for recurrent steroid-resistant heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(7):750-2. doi: 10.1016/j.healun.2007.04.012.
204. Byrne GW, Davies WR, Oi K, Rao VP, Teotia SS, Ricci D, et al. Increased immunosuppression, not anticoagulation, extends cardiac xenograft survival. *Transplantation*. 2006;82(12):1787-91. doi: 10.1097/01.tp.0000251387.40499.0f.
205. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):273-83. doi: 10.1016/j.idc.2010.01.005.
206. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis*. 1994;170(3):644-52. PMID: 8077723.
207. Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M. *Transplant Infections*. 4th ed. Boston: Springer International Publishing; 2016. p. 271-319. ISBN: 978-3-319-28795-9.
208. Lima AM, Reis Filho EG, Reis CM. Study of dermatoses in kidney transplant patients. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):361-7. doi: http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131859.
209. Beek DV, Patel R, Daly RC. Central nervous system infection in heart transplant recipients. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1715-20. doi: 10.1001/archneur.64.12.noc70065.
210. Ramanan P, Razonable R. Cytomegalovirus Infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother*. 2013;45(3):260-71. doi: 10.3947/ic.2013.45.3.260.
211. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z. cytomegalovirus immunoglobulin after thoracic transplantation: an overview. *Transplantation*. 2016 Mar;100 Suppl 3:S1-4. doi: 10.1097/TP.0000000000001094.
212. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
213. Ganesh JS, Roger CA, Banner NR, Bonser RS, Steering Group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Development and validation of a model to predict perioperative mortality following heart transplantation in the UK. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(2 Suppl):S118-9.
214. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40. doi: 10.1056/NEJMoa021744.
215. Shihab FS. Cyclosporine nephropathy: pathophysiology and clinical impact. *Semin Nephrol* 1996;16(6):536-47. PMID: 9125798.
216. Naesens M, Kuyuers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
217. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(4):671-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01248.x.
218. Angermann CE, Stork S, Costard-Jackle A, Dengler TJ, Siebert U, Tenderich G, et al. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients—the IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1626-34. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.032.
219. Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1987;76(4):819-26. PMID: 3308165.
220. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International society for heart and lung transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-27. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.017. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):360.
221. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Iyisoy A, Magyar WA, Crowe TD, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;104(6):653-7. PMID: 11489770.
222. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoudi N, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7):1665-72. PMID: 7759721.
223. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popović ZB, Griffin BP, Desai MY. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):710-7. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.019.
224. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Ali ZA, Mancini DM. Dobutamine stress echocardiography is inadequate to detect early cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(8):1040-1. doi: 10.1016/j.healun.2016.05.012.
225. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):613-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.001.
226. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1992-2004. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.071.

227. Rochitte CE, Azevedo GS, Shiozaki AA, Azevedo CF, Kalil Filho R. Diltiazem as an alternative to beta-blocker in coronary artery computed tomography angiography. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):706-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000059>.
228. Qiu S, Shi S, Ping H, Zhou S, Wang H, Yang B. Efficacy of ivabradine versus β -blockers for heart rate reduction during computed tomography coronary angiography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology.* 2016;135(3):133-40. doi: 10.1159/000447236.
229. Javaheri A, Saha N, Lilly SM. How to approach the assessment of cardiac allograft vasculopathy in the modern era: review of invasive imaging modalities. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(2):86-91. doi: 10.1007/s11897-016-0283-y.
230. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, Osman NF, Hofmann NP, Steuer C, et al. Myocardial perfusion reserve and strain-encoded CMR for evaluation of cardiac allograft microvasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):255-66. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.012.
231. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft vasculopathy: the Achilles' Heel of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80-91. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.033.
232. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact of statin use after heart transplantation: a meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2016;9(10): pii: e003265. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265.
233. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1993;328(3):164-70. doi: 10.1056/NEJM199301213280303.
234. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C, et al. The effect of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(8):1033-8. doi: 10.1016/j.healun.2004.06.005.
235. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, et al; A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):389-99. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.002.
236. Arora S, Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Bøtker HE et al; SCHEDULE (SCandinavian HEart transplant everolimus De novo stUdy with early calcineurin inhibitors avoidance) Investigators. The effect of everolimus initiation and calcineurin inhibitor elimination on cardiac allograft vasculopathy in de novo recipients: one-year results of a Scandinavian Randomized Trial. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1967-75. doi: 10.1111/ajt.13214.
237. Guethoff S, Stroeh K, Grininger C, Koenig MA, Kleinert EC, Rieger A, 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 Transplant.* 2015;34(5):634-42. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.025.
238. Masetti M, Potena L, Nardoza M, Prestinenzi P, Taglieri N, Saia F, et al. Differential effect of everolimus on progression of early and late cardiac allograft vasculopathy in current clinical practice. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1217-26. doi: 10.1111/ajt.12208.
239. Arora S, Ueland T, Wennerblom B, Sigurdadottir V, Eiskjaer H, Bøtker HE, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. *Transplantation.* 2011;92(2):235-43. doi: 10.1097/TP.0b013e31822057f1.
240. Matsuo Y, Cassar A, Yoshino S, Flammer AJ, Li J, Gulati R, et al. Attenuation of cardiac allograft vasculopathy by sirolimus: relationship to time interval after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(8):784-91. doi: 10.1016/j.healun.2013.05.015.
241. de Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, Ovize M, Monnez C, Monjaud I, et al. Increased platelet aggregation after heart transplantation: influence of aspirin. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10(4):600-3. PMID: 1911805.
242. Prada-Delgado O, Estévez-Loureiro R, López-Sainz A, Gargallo-Fernández P, Paniagua-Martín MJ, Marzosa-Rivas R, et al. Percutaneous coronary interventions and bypass surgery in patients with cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2657-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.043.
243. Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, Saucedo JF. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: a systematic review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(7):962-9. doi: 10.1002/ccd.22975.
244. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and Medical Therapy for Cardiac Allograft Vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(1):301-9. doi: 10.1111/ajt.13418.
245. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *Oncologist.* 2008;13(7):769-78. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0251.
246. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Ispirani AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
247. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer.* 2009;125(8):1747-54. doi: 10.1002/ijc.24439.
248. Caillard S, Agodoa LY, Bohem EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation.* 2006;81(6):888-95. doi: 10.1097/01.tp.0000203554.54242.56.
249. Dantal J, Soullou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1371-3. doi: 10.1056/NEJMe058018.
250. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48. PMID: 21952638.
251. Seguro LF, Braga FG, Avila MS, Mangini S, Beselli B, Franco GP, et al. Profile of heart transplant recipients in a Brazilian center: comparison with international registry. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4 Suppl):S264. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.695>.
252. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJ, Curiati MN, et al. Heart transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):310-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3154>
253. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.025.
254. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2176. doi: 10.1371/journal.pntd.0002176.
255. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail.* 2009;15(3):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.023.
256. Barros MV, Ribeiro AL, Machado FS, Rocha MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(1):36-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2003000100004>.
257. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.
258. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):107-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089.
259. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
260. Oliveira GC, Lopes LR, Andreollo NA, Braga Nda S, Coelho Neto Jde S. Surgical treatment of megaesophagus at UNICAMP Hospital of Clinics - associated factors with better and worse results. *Rev Col Bras Cir.* 2009;36(4):300-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912009000400005>.

261. Garcia RL, Matos BM, Féres O, Rocha JJ. Surgical treatment of Chagas megacolon. Critical analysis of outcome in operative methods. *Acta Cir Bras.* 2008;23 Suppl 1:83-92. PMID: 18516454.
262. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, 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. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.003.
263. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84(3):441-2. doi: 10.1097/01.tp.0000277526.68754.02.
264. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant.* 2005;5(8):2017-21. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00975.x.
265. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc.* 2011;43(1):220-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.046.
266. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(3):286-90. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.006.
267. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2527-34. doi: 10.1056/NEJMct1014204.
268. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, Salomone O, Zlocowski JC, Abiega C, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated *Trypanosoma cruzi* infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1345-8. doi: 10.1016/j.healun.2003.09.027.
269. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1633-40. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x.
270. Bocchi EA, Fiorelli A; First guideline group for heart transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(6):637-45. PMID: 11404169.
271. de Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, da Silva S, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and nonchagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(5):534-43. doi: 11343980.
272. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a multitarget real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1689. doi: 10.1371/journal.pntd.0001689.
273. Dias JCP, Ramos Jr. NA, Gontigo ED, Luquetti A, Shikamai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília;* 2016;25(num esp):7-86. doi: 10.5123/S1679-49742016000500002.
274. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L, Vianna PV, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(10):988-92. PMID: 8913915.