

# Transplante cardíaco: revisão

## Heart transplantation: review

Sandriago Mangini<sup>1</sup>, Bárbara Rubim Alves<sup>1</sup>, Odílson Marcos Silvestre<sup>2</sup>, Philippe Vieira Pires<sup>1</sup>, Lucas José Tachotti Pires<sup>1</sup>, Milena Novaes Cardoso Curiati<sup>1</sup>, Fernando Bacal<sup>1</sup>

### RESUMO

O transplante cardíaco é atualmente a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária. No entanto, a escassez de doadores limita a realização de um número maior de transplantes cardíacos, situação em que vem aumentando a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica. Com indicações e contraindicações bem estabelecidas, além de diagnóstico e tratamento de rejeição, por meio de protocolos definidos de imunossupressão, os resultados do transplante cardíaco são muito favoráveis. Dentre as complicações precoces que podem impactar a sobrevida, destacamos a disfunção primária do enxerto, a disfunção do ventrículo direito, rejeição e infecções; já as complicações tardias incluem a doença vascular do enxerto e as neoplasias. Apesar das dificuldades para realização do transplante cardíaco, em especial pela escassez de doadores e pela elevada mortalidade em fila de espera, no Brasil, existe um grande potencial, tanto no aumento de doadores efetivos, quanto na utilização de dispositivos de assistência circulatória, o que pode vir a impactar positivamente no número e nos resultados do transplante cardíaco.

**Descritores:** Transplante de coração; Transplante de coração/efeitos adversos; Infecções; Rejeição de enxerto

### ABSTRACT

Heart transplantation is currently the definitive gold standard surgical approach in the treatment of refractory heart failure. However, the shortage of donors limits the achievement of a greater number of heart transplants, in which the use of mechanical circulatory support devices is increasing. With well-established indications and contraindications, as well as diagnosis and treatment of rejection through defined protocols of immunosuppression, the outcomes of heart transplantation are very favorable. Among early complications that can impact survival are primary graft failure, right ventricular dysfunction, rejection, and infections, whereas late complications

include cardiac allograft vasculopathy and neoplasms. Despite the difficulties for heart transplantation, in particular, the shortage of donors and high mortality while on the waiting list, in Brazil, there is a great potential for both increasing effective donors and using circulatory assist devices, which can positively impact the number and outcomes of heart transplants.

**Keywords:** Heart transplantation; Heart transplantation/adverse effects; Infections; Graft rejection

### INTRODUÇÃO

O primeiro transplante cardíaco (TC) foi realizado em 1967 por Christian Barnard, na África do Sul, e, 6 meses após, Euryclides Zerbini realizou o primeiro TC no Brasil. Apesar de uma euforia inicial, os resultados foram insatisfatórios, com elevada mortalidade. No final dos anos 1970, com o surgimento da ciclosporina, que possibilitava um melhor controle da rejeição, ocorreu um grande desenvolvimento na realização dos transplantes em geral, inclusive do TC.

O TC é atualmente a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) refratária, situação na qual o paciente apresenta grande limitação funcional e elevada mortalidade.<sup>(1)</sup> No entanto, a escassez de doadores limita de forma expressiva a realização de um maior número de TCs, situação que vem ampliando a indicação e a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica.<sup>(2)</sup>

Com um aumento expressivo no número de TCs até meados dos anos 1990, desde então, devido à melhora no tratamento clínico da IC e à inerente limitação de doadores, o número de TCs no mundo se mantém es-

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Sandriago Mangini – Avenida Albert Einstein, 627/701, bloco A1, 4º andar, conjunto 420 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-5420  
E-mail: sanmangini@ig.com.br

Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3154

tável – por volta de 4.000 a 5.000 ao ano.<sup>(2)</sup> No Brasil, existe uma perspectiva de aumento no número de transplantes cardíacos, uma vez que apenas 11% dos doadores são utilizados. Em 2014, foram realizados 311 TCs, um recorde histórico, atingindo 1,6 transplante por milhão de população (pmp).<sup>(3)</sup>

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

O TC constitui terapêutica que melhora a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com IC refratária (estágio D). Logo, os pacientes que mantêm classe funcional III e IV, internações recorrentes e apresentam marcadores de mau prognóstico – a despeito de otimização terapêutica (medicamentosa e cirúrgica) – devem ser considerados para TC. Na avaliação, tanto dados subjetivos (classe funcional) quanto objetivos (exame físico e exames complementares) devem ser compilados para melhorar a acurácia da indicação. Assim, além da avaliação clínica, é oportuna a realização de testes funcionais, como o cardiopulmonar e o de caminhada de 6 minutos. Dois parâmetros do teste cardiopulmonar são muito úteis, por terem forte correlação com o prognóstico da IC: consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e o equivalente de ventilação do dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ).<sup>(4)</sup> Esses são, assim como outros demonstrados no quadro 1, parâmetros que abalizam a identificação dos candidatos ao transplante do coração.<sup>(1)</sup>

**Quadro 1.** Indicações e contraindicações ao transplante do coração

Indicações	Contraindicações
IC refratária em uso de inotrópicos ou DAV	Hipertensão pulmonar ( $RVP > 5$ Wood)
Classe funcional III ou IV persistente	Doenças cerebrovasculares graves
$VO_2 \leq 12$ mL/kg/min (uso de betabloqueador)	Doenças vasculares periféricas graves
$VO_2 \leq 14$ mL/kg/min (sem betabloqueador)	Insuficiência hepática grave
Doença isquêmica com angina refratária e sem possibilidade de revascularização	Doença pulmonar grave
Arritmia ventricular persistente e refratária	Incompatibilidade ABO na prova cruzada prospectiva entre doador e receptor
$VE/VCO_2 > 35$ ou teste de caminhada 6 minutos $< 300$ m	Doença psiquiátrica grave, dependência química e má adesão à terapêutica

Fonte: modificado Bacal F et al.<sup>(1)</sup>

IC: insuficiência cardíaca; DAV: dispositivo de assistência ventricular;  $VO_2$ : consumo de oxigênio;  $VE/VCO_2$ : equivalente ventilatório do dióxido de carbono; RVP: resistência vascular pulmonar.

A presença de comorbidades que limitem a sobrevida ou que dificultem o tratamento cirúrgico e, posteriormente, o tratamento clínico do transplantado deve ser identificada e avaliada para a indicação e contraindicação ao TC. A hipertensão pulmonar fixa (especialmente com resistência vascular pulmonar  $> 5$  Wood)

constitui fator limitante, por estar associada à falência precoce do ventrículo direito (VD) no pós-operatório.<sup>(5)</sup> As principais condições que contraindicam o transplante estão expostas no quadro 1. Vale lembrar que certas condições, como as infecções e as neoplasias não tratadas, podem ser limitações transitórias ao transplante, mas podem ter potencial de reversão e elegibilidade à terapêutica. Nos pacientes com *diabetes mellitus*, a presença de lesões de órgãos-alvo é o fator que determina contraindicação ao tratamento.<sup>(6)</sup> Não menos importante, a avaliação imunológica pré-transplante inclui a determinação do painel de anticorpos reativos contra HLA (PRA) que pode inviabilizar o transplante, caso haja positividade contra antígenos específicos do doador.<sup>(7)</sup>

## Complicações precoces

### Disfunção primária do enxerto

A disfunção primária do enxerto é a principal causa de mortalidade precoce após o TC, correspondendo a 36% dos óbitos nos primeiros 30 dias.<sup>(2)</sup> Um consenso recente da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) definiu a disfunção primária do enxerto acometendo o ventrículo esquerdo e/ou direito com alterações ecocardiográficas e hemodinâmicas, necessidade de suporte inotrópico/vasopressor e, comumente, o uso de dispositivos de assistência circulatória.<sup>(8)</sup> Sua prevalência varia entre 1,4 a 30,7%, dada a heterogeneidade das populações estudadas e dos critérios diagnósticos empregados em sua definição.<sup>(8)</sup> A principal manifestação clínica é a instabilidade hemodinâmica com choque cardiogênico, resultado de um processo multifatorial, ao qual contribuem elementos do doador, do receptor e do procedimento cirúrgico.<sup>(9)</sup> Sua fisiopatologia não está bem definida, porém sabe-se que a lesão de isquemia-reperusão, as alterações metabólicas após a morte encefálica do doador e os cuidados com o órgão, previamente ao transplante, são fatores que contribuem para seu desenvolvimento.<sup>(10)</sup> O tratamento baseia-se no suporte hemodinâmico intensivo com o uso de drogas vasoativas e inotrópicas e, nos casos mais graves, de dispositivos de assistência circulatória mecânica, sendo o resultado do retransplante neste contexto bastante limitado.<sup>(11)</sup>

### Disfunção de ventrículo direito

A disfunção de ventrículo direito (VD) secundária a hipertensão pulmonar é uma das situações mais preocupantes após o TC, sendo responsável por até 50% das complicações cardíacas e quase 20% dos óbitos no pós-operatório recente.<sup>(12)</sup> Receptores com resistência vascular pulmonar acima de 4 Wood, pressão sistólica na artéria pulmonar  $> 60$  mmHg ou gradiente transpulmonar

(diferença entre a pressão arterial pulmonar média e a pressão capilar pulmonar) >15mmHg apresentam alto risco de falência do VD, condição agravada pelo desenvolvimento de hipoxemia e acidose.<sup>(1)</sup>

O preparo pré-operatório desses pacientes deve incluir a avaliação da presença e da responsividade da hipertensão pulmonar a vasodilatadores, e otimização do tratamento da IC com o uso de inotrópicos, vasodilatadores e, se necessário, dispositivos de assistência circulatória. No intraoperatório, são fundamentais afastar causas mecânicas, como torsão ou angulação na anastomose da artéria pulmonar, e estar atento à saída de circulação extracorpórea, à possibilidade de reação à protamina com vasoconstrição pulmonar e de embolia gasosa.

O tratamento tem como princípio a otimização da pré-carga do VD, buscando normovolemia, a redução da resistência vascular pulmonar com o uso de vasodilatadores (nitroprussiato, óxido nítrico, prostaciclina e sildenafil) e o aumento da contratilidade miocárdica. Os agentes inotrópicos que podem ser utilizados incluem a dobutamina, a adrenalina, o milrinone e o isoproterenol. A ventilação mecânica deve ser ajustada com o intuito de evitar hipóxia e pressões ventilatórias elevadas. Não havendo resposta adequada, deve-se considerar o uso de dispositivos de assistência circulatória.<sup>(1,11)</sup>

### Infecções

As complicações infecciosas, juntamente da disfunção primária do enxerto, estão entre as principais causas de mortalidade nos 3 primeiros anos após transplante, correspondendo a 12% dos óbitos nos primeiros 30 dias e 29% entre 1 mês e 1 ano (excetuando-se as infecções por citomegalovírus – CMV).<sup>(2)</sup> Dentre as principais etiologias, merecem destaque as infecções por agentes oportunistas, decorrentes da imunossupressão utilizada.

No primeiro mês após o transplante, prevalecem as infecções hospitalares, em sua maioria de etiologia bacteriana e dependentes da flora hospitalar de cada instituição. Também ocorrem algumas infecções oportunistas menos graves, como as reativações de herpes simples e a candidíase mucocutânea. As infecções de sítio cirúrgico também surgem nesse período e, apesar de raras (menos de 5%), possuem mortalidade elevada (até 14% nos casos de mediastinite).<sup>(1)</sup> A partir do segundo mês, prevalecem as principais infecções oportunistas, principalmente CMV, toxoplasmose, reativação de doença de Chagas, aspergilose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, dentre outros. Do sexto mês em diante, com a redução da intensidade da imunossupressão, tornam-se mais frequentes as infecções extra-hospitalares semelhantes às que ocorrem em imunocom-

petentes, porém com tendência a desenvolver quadro mais graves.<sup>(1)</sup>

## REJEIÇÃO E IMUNOSSUPRESSÃO

Segundo o último registro da ISHLT, a incidência de rejeição ao enxerto vem caindo progressivamente nos últimos anos e, em 2010, atingiu seu nadir na casa de 25%, graças ao desenvolvimento das drogas e de estratégias imunossupressoras. Além disso, há tempos deixou de ser principal causa de mortalidade, sendo responsável por menos de 10% dos óbitos pós-TC.<sup>(2)</sup>

### Rejeição

A biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico correto e precoce de rejeição.<sup>(1)</sup> Nas fases iniciais do transplante, são realizadas frequentemente, sendo reduzida sua realização com o ajuste dos imunossupressores e o perfil anatomopatológico. Os sintomas clínicos de rejeição são variáveis e, na maioria das vezes, os pacientes apresentam-se assintomáticos. Nenhum sinal ou sintoma é patognomônico de rejeição; entretanto, quando presente, pode incluir sintomas constitucionais inespecíficos (mal-estar, mialgia e febre), de inflamação miocárdica (taquicardia, arritmias atriais ou ventriculares, derrame pericárdico) e, de forma mais evidente, quadro clínico sugestivo de IC (dispneia aos esforços, astenia, síncope, ortopneia, dispneia paroxística noturna e, ao exame físico, estase jugular, terceira bulha, hipotensão, congestão pulmonar e/ou sistêmica).

Classicamente existem três tipos de rejeição já documentados: hiperaguda, celular e humoral (ou mediada por anticorpos).<sup>(1)</sup>

Muito grave e relacionada à presença de anticorpos pré-formados contra o doador (sistema ABO, HLA ou endotélio), a rejeição humoral hiperaguda é pouco frequente, graças à realização de transplante ABO compatível e à realização de PRA pré-transplante.

A rejeição aguda celular é a mais frequente e caracteriza-se pela presença de células inflamatórias no miocárdio, sendo classificada em quatro graus, conforme demonstrado no quadro 2.<sup>(13)</sup> Tanto o grau 2R quanto o 3R requerem tratamento imunossupressor adicional, incluindo pulsoterapia com corticosteroide e, na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada por sintomas de IC e disfunção ventricular ao ecocardiograma, associação de anticorpos antilinfócitos (timoglobulina).

A rejeição aguda humoral ou mediada por anticorpos, apesar de muitas questões ainda em aberto,<sup>(14)</sup> tem sido considerada uma entidade clínico-patológica que

**Quadro 2.** Classificação da rejeição celular aguda

Grau	Descrição
0R	Ausência de infiltrado inflamatório no miocárdio
1R (rejeição leve, baixo grau)	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular ou intersticial, sem agressão aos miócitos ou apenas um foco de agressão
2R (rejeição moderada, grau intermediário)	Presença de dois ou mais focos de agressão aos miócitos (multifocal)
3R (rejeição grave, alto grau)	Inflamação de padrão difuso e múltiplas áreas de agressão celular, caráter muitas vezes polimórfico de infiltrado inflamatório, incluindo neutrófilos e eosinófilos, hemorragia, vasculite e necrose dos miócitos

Fonte: Traduzido de: Stewart S et al.<sup>(13)</sup>

tende a ocorrer em indivíduos alossensibilizados (expostos à transfusão, gestações, transplante, dispositivos de assistência circulatória). Caracterizada pela presença de anticorpos (principalmente anti-HLA) contra o endotélio vascular do enxerto e, nesse contexto, associada à pior evolução clínica.<sup>(15,16)</sup> Devido à recente padronização de seu diagnóstico, é difícil estabelecer uma real incidência de rejeição humoral, porém estima-se que esteja por volta de 10 a 15% ao final do primeiro ano.<sup>(17)</sup> Do ponto de vista anatomopatológico, a classificação mais recente inclui informações histopatológicas (H) e imunopatológicas (I), e é dividida em quatro graus de rejeição mediada por anticorpos (*pAMR*, sigla do inglês *pathologic Antibody Mediated Rejection*), conforme quadro 3.<sup>(14)</sup> Na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada por sinais e sintomas de IC e disfunção ventricular ao ecocardiograma, relacionada à rejeição humoral, devido ao alto risco de óbito, o tratamento deve ser agressivo, incluindo pulsoterapia com corticosteroide, anticorpos antilinfócitos, imunoglobulina, plasmáfese e drogas que bloqueiam a produção de anticorpos pelos linfócitos b (rituximabe), anticorpos (bortezomibe) ou o complemento (eculizumabe).<sup>(1)</sup>

**Quadro 3.** Classificação da rejeição mediada por anticorpos

pAMR 0	Negativa para rejeição mediada por anticorpos (estudos histopatológicos e imunopatológicos negativos)
pAMR 1(H+)	Rejeição mediada por anticorpos apenas histopatológica (ausência de achados imunopatológicos e presença de achados histopatológicos – células mononucleares ativadas, edema endotelial, hemorragia, edema intersticial e/ou necrose de miócitos)
pAMR 1(I+)	Rejeição mediada por anticorpos apenas imunopatológica (ausência de achados histopatológicos e presença de achados imunopatológicos – imuno-histoquímica ou imunofluorescência para C4d)
pAMR 2	Definida pela presença de achados histopatológicos e imunopatológicos para rejeição mediada por anticorpos
pAMR 3	Rejeição mediada por anticorpos grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores imunopatológicos

pAMR: *pathologic Antibody Mediated Rejection*. Traduzido de: Berry GJ et al.<sup>(14)</sup>

Apesar de um pior prognóstico bem estabelecido nos pacientes com diagnóstico de rejeição humoral, existe uma grande dúvida na literatura em relação ao seu tratamento em indivíduos assintomáticos com função ventricular normal, devido ao risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas.<sup>(14)</sup>

### Imunossupressão

Segundo registro mais recente de TC da ISHLT,<sup>(2)</sup> o esquema tríplice, incluindo corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo, continua sendo utilizado de maneira rotineira na maioria dos serviços e referendado pelas diretrizes.<sup>(1,18)</sup>

### Corticosteroides

São utilizados em doses altas nas fases iniciais e nos episódios de rejeição aguda. Em razão de inúmeros efeitos colaterais, em especial os metabólicos e cardiovasculares, sua retirada tem sido preconizada a partir do sexto mês pós-TC,<sup>(19)</sup> principalmente nos pacientes com histórico favorável de rejeição.

### Inibidores de calcineurina

Ciclosporina e tacrolimus são os inibidores de calcineurina. Estudos comparando as duas drogas demonstraram resultados semelhantes de sobrevida,<sup>(20,21)</sup> incluindo incidência de rejeição e doença vascular do enxerto (DVE). Em trabalhos mais recentes foi demonstrada menor incidência de rejeição com tacrolimus em comparação à ciclosporina.<sup>(22,23)</sup> Nas situações de rejeição persistente (resistente a corticosteroide), é preconizada a troca da ciclosporina por tacrolimus.<sup>(24)</sup> Segundo a ISHLT, o tacrolimus é o inibidor de calcineurina mais utilizado. No Brasil, para o TC, o Ministério da Saúde disponibiliza apenas a ciclosporina como inibidor de calcineurina. No entanto, existe a perspectiva de que o tacrolimus seja também, em breve, disponibilizado para o TC, em especial para pacientes com alto risco de rejeição (jovens, raça negra e sexo feminino).

### Antiproliferativos

É o caso da azatioprina e do micofenolato. Estudos comparando azatioprina e micofenolato no TC revelaram superioridade do micofenolato, em relação à rejeição e sobrevida,<sup>(25,26)</sup> e uma possível redução de DVE e neoplasias,<sup>(27,28)</sup> enquanto sintomas gastrintestinais, infecções por CMV, herpes simples e herpes-zóster favoreceram a azatioprina.<sup>(29)</sup> Com base nesses resultados, o micofenolato passou a ser o antiproliferativo de escolha no TC em associação aos inibidores de calcineurina e corticosteroides. Além disso, em situações de rejeição

grave ou persistente de pacientes que já utilizavam azatioprina cronicamente, a troca por micofenolato tem sido orientada. Em pacientes chagásicos, dois estudos nacionais em TC demonstraram elevada incidência de reativação da doença de Chagas com micofenolato,<sup>(30,31)</sup> trazendo à tona a discussão sobre a possibilidade de utilização de azatioprina ou doses menores de micofenolato nessa população.

### Inibidores da mTOR

São eles o sirolimus e o everolimus. Estudos com ambas as drogas demonstram redução na incidência<sup>(32,33)</sup> e diminuição da progressão da DVE,<sup>(34)</sup> melhora/preservação da função renal nos esquemas de retirada/redução de ciclosporina, e redução de neoplasias e de infecções virais.<sup>(35,36)</sup> Em contrapartida, em esquemas de associação com ciclosporina (em dose habitual), está relacionada à piora da função renal;<sup>(32)</sup> na suspensão da ciclosporina (visando à melhora da função renal), pode aumentar a incidência de rejeições.<sup>(37)</sup> Sua utilização no transplante inicial está relacionada a complicações na cicatrização da ferida operatória<sup>(38)</sup> e ao aumento na incidência de infecções bacterianas.<sup>(33)</sup> Outros efeitos adversos incluem proteinúria, dislipidemia, plaquetopenia, edema, hipertensão, acne e pneumonite intersticial.<sup>(39)</sup>

### Terapia de indução

Caracteriza-se por uma imunossupressão mais intensiva no transplante inicial, visando reduzir a incidência de rejeição aguda e facilitar a introdução dos imunossupressores de manutenção.<sup>(1)</sup> No registro mais recente da ISHLT, aproximadamente 50% dos TCs receberam algum tipo de terapia de indução.<sup>(2)</sup> Apesar de sua utilização com resultados positivos na redução de incidência de rejeição aguda no TC inicial, seu uso rotineiro não está recomendado, uma vez que não demonstrou impacto em redução de mortalidade.<sup>(40)</sup> As classes de drogas mais utilizadas incluem os anticorpos antilinfócitos (timoglobulina) e antagonista da interleucina-2 (basiliximabe).

## COMPLICAÇÕES TARDIAS

### Doença vascular do enxerto

A DVE está entre as principais causas de morte após o primeiro ano de TC e é o fator de limitação mais importante na sobrevida a longo prazo ao lado das neoplasias, sendo sua incidência de 8% no primeiro ano, 30% em 5 anos e 50% em 10 anos.<sup>(2)</sup> Essa doença, de natureza aterosclerótica, é uma complicação insidiosa, de progressão acelerada, caracterizada por inflamação perivascular persistente e hiperplasia intimal, e tem

manifestações clínicas semelhantes às da doença coronária, como arritmia, infarto do miocárdio, IC e morte súbita. Apresenta tratamento clínico limitado, sendo o retransplante a única opção terapêutica definitiva. Na apresentação clínica, a angina pectoris está raramente presente, mas, apesar da sintomatologia discreta, ela apresenta todas as complicações clássicas da doença coronária.

A patogênese é controversa e provavelmente multifatorial, sendo considerados como fatores de risco idade do doador, presença de anticorpos anti-HLA, infecção por CMV, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, obesidade e tabagismo. A perda de um endotélio intacto e funcional, combinado com o ataque imunológico crônico, podem ser os deflagradores que resultam na migração e na proliferação de células musculares lisas.<sup>(41)</sup>

O diagnóstico precoce da DVE é limitado pela escassez de sintomas clínicos de isquemia no enxerto denervado, pela baixa sensibilidade da cineangiocoronariografia, que frequentemente subestima a gravidade e a extensão da doença, pelo envolvimento de pequenos vasos intramiocárdicos e pela ocorrência de alterações coronárias funcionais independentes das mudanças morfológicas.<sup>(42)</sup> Assim, o diagnóstico da DVE sempre é um desafio clínico. Geralmente silenciosa pela denervação do enxerto, o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita podem ser sua primeira manifestação, bem como o desenvolvimento e o aparecimento de sinais e sintomas de IC.<sup>(43)</sup>

A cineangiocoronariografia é ainda o padrão de diagnóstico de DVE na maioria dos centros transplantadores, apesar de sua baixa sensibilidade, e a detecção angiográfica de estenose coronariana epicárdica significativa implica mal prognóstico. Dentre os métodos diagnósticos não invasivos, o ecocardiograma de estresse com dobutamina tem sido utilizado tanto para o diagnóstico como para prever eventos cardiovasculares no seguimento tardio, tendo um elevado valor preditivo negativo.<sup>(44)</sup>

O ultrassom intravascular é a ferramenta mais sensível para o diagnóstico de DVE. Permite uma visão reprodutível tanto do diâmetro luminal real, quanto da aparência e da espessura das camadas íntima e média.<sup>(45)</sup> Já se demonstrou que progressão da espessura intimal máxima  $\geq 0,5\text{mm}$  no primeiro ano (mudança do basal para 1 ano) após o transplante parece ser um marcador confiável para mortalidade subsequente, eventos cardiovasculares maiores não fatais e desenvolvimento de DVE angiográfica até 5 anos após o transplante.<sup>(41)</sup>

Uma vez instalada, por seu caráter obliterativo difuso, o tratamento da DVE permanece muito limitado

e com pouco impacto. Esforços para sua prevenção, desse modo, são necessários e de extrema importância. Após o transplante, a prevenção primária deve incluir otimização da terapêutica imunossupressora, controle rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares comuns (hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e sedentarismo), e estratégias para prevenção da infecção pelo CMV.<sup>(1)</sup> Preconiza-se o uso de estatina e diltiazem já no transplante inicial como estratégia para redução de incidência e progressão de DVE.<sup>(46,47)</sup> Os inibidores da mTOR (everolimus e sirolimus), devido ao potente efeito antiproliferativo, inclusive de células musculares lisas, demonstraram, em estudos randomizados, redução na incidência e evolução da DVE pós-TC e têm sido preconizados quando se estabelece o diagnóstico.<sup>(1,32,33,34)</sup> O uso de antiagregante é feito de forma empírica com o diagnóstico de DVE.<sup>(1)</sup> As estratégias de revascularização (cirúrgica ou percutânea) são limitadas devido ao padrão difuso de acometimento da doença, com predomínio distal. O retransplante é o único tratamento definitivo para a DVE, porém a sobrevida é menor se comparada ao primeiro transplante.<sup>(48)</sup>

### Neoplasias

As neoplasias estão entre as principais causas de mortalidade tardia após TC, com risco aumentado de duas a quatro vezes comparado à população em geral. Esse risco tão aumentado está intimamente relacionado ao esquema imunossupressor e inclui os tumores malignos relacionados a infecções virais, como linfoma não Hodgkin e linfoma Hodgkin (fazendo parte da doença linfoproliferativa pós-transplante) – ambos ligados à infecção pelo vírus Epstein-Barr, sarcoma de Kaposi (relacionado ao herpes-vírus humano 8), cânceres anogenitais (ligados ao papilomavírus humano) e câncer hepático (vírus das hepatites B e C).<sup>(49)</sup>

Os inibidores da mTOR apresentam ação antitumoral, inibindo angiogênese, bloqueando seu crescimento e retardando a progressão do ciclo celular, sendo uma opção imunossupressora nesse contexto.<sup>(1,50)</sup>

### TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

No cenário brasileiro, a miocardiopatia chagásica constitui a terceira causa mais comum de indicação para TC. Não podemos perder de vista que a etiologia chagásica, por si só, constitui pior prognóstico em pacientes com miocardiopatia, se comparada às demais etiologias,<sup>(51)</sup> e, em suas fases avançadas e refratárias ao tratamento clínico otimizado, constitui indicação muito bem es-

tabelecida para TC.<sup>(52)</sup> No entanto, o resultado do TC nesse subgrupo de pacientes é melhor que de outras etiologias, por serem pacientes mais jovens, com menos comorbidades, sem reoperações e hipertensão pulmonar grave.<sup>(53)</sup>

Em razão da imunossupressão, pode ocorrer a reativação da doença de Chagas; no entanto, como ocorre sob a forma aguda da doença, a resposta ao tratamento antiparasitário com benzonidazol ou alopurinol costuma ser favorável.

A reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* é descrita como variando de zero a 50%, mas raramente é causa de morte. Seu quadro clínico contempla lesões cutâneas (chagomas), febre, acometimento medular, neurológico e também sinais e sintomas de IC, devido à miocardite que, por sua vez, pode ser silenciosa ou se manifestar por disfunção ventricular grave e choque cardiogênico. Seu diagnóstico é feito por suspeição clínica, pela presença de sinais e sintomas da infecção associada à evidência do parasita, seja no sangue, em tecidos (por exemplo, ninhos de amastigotas em biópsia endomiocárdica) ou no líquido.

### RESULTADOS E LIMITAÇÕES DO TRANSPLANTE CARDÍACO NO BRASIL E NO MUNDO

Apesar da miocardiopatia isquêmica ser a etiologia mais frequente de IC, a miocardiopatia dilatada é a principal indicação de TC, tanto no Brasil<sup>(1)</sup> quanto no mundo,<sup>(2)</sup> por apresentar uma menor incidência de comorbidades em comparação à miocardiopatia isquêmica. A miocardiopatia chagásica apresenta papel de destaque, sendo a terceira causa de TC nacionalmente, com os melhores resultados.<sup>(54)</sup>

Em relação ao doador, a morte encefálica e suas alterações neuro-hormonais e hemodinâmicas sabidamente impactam no número e no resultado dos transplantes de órgãos sólidos, porém esse aspecto é ainda mais expressivo no TC.<sup>(55)</sup> Situações comuns relacionadas à morte encefálica, como necessidade de doses elevadas de vasopressores e hipernatremia, e tempo de isquemia prolongado nas captações à distância (acima de 4 horas), inviabilizam ou proporcionam um pior resultado de forma evidente. No Brasil, apesar de um perfil de doadores mais jovens, com poucas comorbidades e diagnóstico de morte encefálica em grande número secundária a trauma,<sup>(3)</sup> a efetivação da doação é limitada, em especial pelas condições desses doadores. Além disso, para os doadores mais velhos, a indisponibilidade de ecocardiograma e cineangiocoronariografia para a avaliação amplifica a inviabilização de potenciais doa-

dores. No mundo, apesar de um melhor aproveitamento dos doadores, mesmo com um perfil de idade mais avançada e com mais comorbidades, o número de TCs encontra-se estacionado, devido à escassez inerente. Nesse contexto, a utilização de dispositivos de assistência circulatória para manutenção do receptor até a realização do transplante tem sido cada vez maior. Segundo o registro mais recente da ISHLT,<sup>(2)</sup> quase 40% dos TCs realizados estavam com algum dispositivo de assistência circulatória mecânica, sendo o balão intra-aórtico em apenas 6% dos casos, e 56% dos pacientes em condição ambulatorial. No Brasil, mais da metade dos pacientes encontra-se em situação de prioridade para o TC, e o balão intra-aórtico é o dispositivo de assistência circulatória utilizado na maioria dos casos – muitas vezes por meses, devido ao alto custo dos dispositivos mais avançados, utilizados sobretudo na Europa e nos Estados Unidos. Em razão da gravidade dos pacientes, além da indisponibilidade dos dispositivos de assistência circulatória mais adequados, e do número reduzido de doadores efetivos, a mortalidade em fila no Brasil se mantém elevada.

Apesar de uma maior mortalidade precoce (primeiro ano) em comparação aos dados da ISHLT<sup>(2,3)</sup> (81% *versus* 68,7%), ao final de 10 anos, os resultados no Brasil são semelhantes (aproximadamente 50%), sugerindo que a combinação de doadores marginais e receptores mais graves e com limitação de acesso aos dispositivos de assistência circulatória mais adequados é impactante sobre a mortalidade precoce.

Muitas são as dificuldades para realização do TC, tanto no Brasil quanto no mundo, envolvendo, em especial, aspectos dos doadores e dos receptores. Enquanto nos países desenvolvidos já se atingiu o ápice de viabilização de doadores e vemos um uso cada vez maior de dispositivos de assistência circulatória, no Brasil existe um grande potencial, tanto no aumento de doadores efetivos, quanto na utilização de dispositivos de assistência circulatória, o que poderia impactar positivamente no número e nos resultados do TC. Para isso, é necessário que todo sistema de saúde esteja envolvido, com esforços na notificação e no cuidado de potenciais doadores, apoio aos centros de TC, incluindo o financiamento de programas de assistência circulatória mecânica.

## CONCLUSÃO

O transplante cardíaco é a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária. No entanto, a escassez de doadores limita a realização de um maior número de transplantes cardíacos, situação em que vem aumentando a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica.

Com indicações e contraindicações bem estabelecidas, além do diagnóstico e tratamento de rejeição, por meio de protocolos definidos de imunossupressão, os resultados do transplante cardíaco são muito favoráveis. Dentre as complicações precoces que podem impactar na sobrevida, destacamos a disfunção primária do enxerto, a disfunção do ventrículo direito e as infecções; já as complicações tardias incluem a doença vascular do enxerto e as neoplasias. Apesar das dificuldades para realização do transplante cardíaco, em especial pela escassez de doadores e pela elevada mortalidade em fila de espera no Brasil, existe um grande potencial tanto no aumento de doadores efetivos, quanto na utilização de dispositivos de assistência circulatória, o que pode vir a impactar positivamente no número e nos resultados do transplante cardíaco.

## REFERÊNCIAS

1. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Oliveira Jde L Jr, de Almeida DR, Azeka E, Dinkhuysen JJ, Moreira Mda C, Neto JM, Bestetti RB, Fernandes JR, Cruz Fd, Ferreira LP, da Costa HM, Pereira AA, Panajotopoulos N, Benvenuti LA, Moura LZ, Vasconcelos GG, Branco JN, Gelape CL, Uchoa RB, Ayub-Ferreira SM, Camargo LF, Colafranceschi AS, Bordignon S, Cipullo R, Horowitz ES, Branco KC, Jatene M, Veiga SL, Marcelino CA, Teixeira Filho GF, Vila JH, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1 Suppl):e16-76. Portuguese.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):951-64.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. Ano XX, nº4; 2015. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
4. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008;156(6):1177-83.
5. Drakos S, Kfoury A, Gilbert E, Horne B, Long J, Stringham J, et al. Effect of reversible pulmonary hypertension on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26 (4):319-23.
6. Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation.* 2006;114(21):2280-7.
7. Loh E, Bergin J, Couper G, Mudge GJ. Role of panel-reactive antibody cross-reactivity in predicting survival after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(2):194-201.
8. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, Mancini D, Patel J, Razi R, Reichenspurner H7, Russell S8, Segovia J, Smedira N, Stehlik J, Wagner F; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):327-40.
9. Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, Bueno MG, Pavia 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.
10. 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.

11. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(12):2037-42.
12. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):923-31. Review.
13. 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.
14. 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.
15. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(5):417-22.
16. 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.
17. Kfoury AG, Snow GL, Budge D, Alharethi RA, Stehlik J, Everitt MD, et al. A longitudinal study of the course of asymptomatic antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(1):46-51.
18. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; 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.
19. Opelz G, Döhler B, Laux G; Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(4 Pt 1):720-8.
20. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer Jr RM, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):336-45.
21. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):249-50.
22. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolatemofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1377-86.
23. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1387-97.
24. Mentz RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US multicenter FK506 Study group. *Transplantation.* 1998;65(1):109-13.
25. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolatemofetil in heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998;66(4):507-15.
26. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolatemofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation.* 2001;72(10):1662-5.
27. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation.* 2005;79(3 Suppl):S45-6. Review. Erratum in: *Transplantation.* 2005;79(8):986.
28. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(10):1186-91.
29. Eisen HJ, Kobashigawa JA, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(5):517-25.
30. 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.
31. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdman EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84(3):441-2.
32. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppeler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349(9):847-58.
33. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt B, 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.
34. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation.* 2003;108(1):48-53.
35. Gustafsson F, Ross HJ. Proliferation signal inhibitors in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22(2):111-6. Review.
36. Chapman R, Valentine H, Albanell J, Arns WA, Campistol JM, Eisen H, et al. Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy. *Transplant Proc.* 2007;39(10):2937-50. Review.
37. Zuckerman A, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(1):78-89. Review.
38. Zakliczynski M, Nozynski J, Kocher A, Lizak MK, Zakliczynska H, Przybylski R, et al. Surgical wound-healing complications in heart transplant recipients treated with rapamycin. *Wound Rep Reg.* 2007;15(3):316-21.
39. Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C, Hummel M, Strüber M, Hirt S, Lehmkühl H; Certican Consensus Study Group. Recommendations for the use of everolimus (certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian certican consensus conference. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(4):305-11.
40. Uber P, Mehra M. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transpl.* 2007;26(3):205-9. Review.
41. Ewel CH, Foegh ML. Chronic graft rejection: accelerated transplant arteriosclerosis. *Immunol Rev.* 1993;134:21-31. Review.
42. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy. Recent developments. *Circulation.* 2008;117(16):2131-41.
43. Calé R, Rebocho MJ, Aguiar C, Almeida M, Queiroz E Melo J, et al. Diagnóstico, prevenção e tratamento da doença vascular do aloenxerto. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):721-30. Review.
44. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(11):1238-44.
45. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1532-7.

46. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;333(10):621-7.
47. Schroeder J, Gao S, Alderman E, Hunt S, Johnstone I, Boothroyd D, 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.
48. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *Transplantation*. 2000;70(4):606-12.
49. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-901.
50. Amato R, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis J. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer*. 2009;115(11):2438-46.
51. 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.
52. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Supl.3):1-48.
53. 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.
54. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8.
55. Westphal GA, Caldeira Filho M, Fiorelli A, Vieira KD, Zaclikevis V, Bartz M, Wanzueta R, Teixeira C, Franke C, Machado FO, Friedman G, Andrade J, Matos JD, Lamgaro DM, Silva E, Costa G, Coelho ME, Oliveira MC, Youssef NC, Akamine N, Duarte P, Lisboa R, Mazzali M, Ferraz Neto BH; Task Force of the Brazilian Association of Intensive Medicine, Brazilian Association of Organs Transplantation, Transplantation Center of Santa Catarina. Guidelines for maintenance of adult patients with brain death and potential for multiple organ donations: the Task Force of the Brazilian Association of Intensive Medicine the Brazilian Association of Organs Transplantation, and the Transplantation Center of Santa Catarina. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2260-7. Review.