

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 01/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Márcia Terezinha Tardivo

**Preditores de complicações em pacientes
submetidos ao transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Titular Leonardo Antônio Mamede Zornoff
Coorientador: Prof. Dr. Flávio de Souza Brito

Botucatu
2025

Márcia Terezinha Tardivo

**Preditores de complicações em pacientes
submetidos ao transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Titular Leonardo A. M. Zornoff

Coorientador: Prof. Dr. Flávio de Souza Brito

**Botucatu
2025**

T183p

Tardivo, Márcia Terezinha

Preditores de complicações em pacientes submetidos ao transplante cardíaco / Márcia Terezinha Tardivo. -- Botucatu, 2025

62 f. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Leonardo Zornoff

Coorientador: Flávio Brito

1. Insuficiência cardíaca. 2. Transplante cardíaco. 3. Remodelação.
4. Inflamação. 5. Fibrose. I. Título.

REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO DA TESE NA SOCIEDADE

Este estudo identificou que a inflamação foi associada com menores valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Esse achado pode ajudar na compreensão dos fatores determinantes da disfunção cardíaca e interferir no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca grave.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study identified that inflammation was associated with lower left ventricular ejection fraction values. This finding may contribute to a better understanding of the factors underlying cardiac dysfunction and potentially influence the management of patients with advanced heart failure.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MÁRCIA TEREZINHA TARDIVO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 01 dias do mês de agosto do ano de 2025, às 14h, no(a) Auditório do Depto. de Clínica Médica - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MÁRCIA TEREZINHA TARDIVO, intitulada **Preditores de complicações em pacientes submetidos ao transplante cardíaco**, sob orientação do Prof. Dr. Leonardo Antonio Mamede Zornoff. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELAINE FARAH (Participação Presencial) do(a) Hospital das Clínicas de Botucatu, Prof. Dr. DANIELISO RENATO FUSCO (Participação Presencial) do(a) Hospital das Clínicas de Botucatu, Profa. Dra. KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LEONARDO RUFINO GARCIA (Participação Presencial) do(a) Depto de Cirurgia e Ortopedia / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF



Dedico esse trabalho à minha família, meu santuário, minha base.

Estes quatro anos representaram uma jornada intensa, marcada por desafios constantes, aprendizados profundos e um amadurecimento pessoal e profissional significativo.

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela proteção, sabedoria e força concedidas ao longo desta trajetória, sem as quais este trabalho não teria sido possível.

Sou grata ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, por oferecer as condições estruturais, acadêmicas e científicas que viabilizaram o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo Zornoff, expresso minha sincera gratidão pela orientação dedicada, pelo rigor acadêmico, pelo incentivo e paciência constantes, que foram pilares fundamentais para a realização desta tese.

Ao coorientador, Prof. Dr. Flávio de Souza Brito, registro meu profundo agradecimento pelas valiosas contribuições, que enriqueceram este trabalho.

Aos membros da banca examinadora, Dra. Elaine Farah e Dr. Daniéliso Fusco, que fizeram parte da minha formação em Cardiologia, registro minha mais sincera e respeitosa gratidão. Levo comigo não apenas os ensinamentos compartilhados, mas o privilégio de tê-los como referências de excelência, ética e humanidade, tanto no exercício profissional quanto na vida pessoal. A Dra. Karina Malagutte e Dr. Leonardo Rufino, parceiros de formação, exímios profissionais, agradeço por todo o apoio, amizade, conhecimento compartilhado e pelo privilégio de tê-los ao lado desde que iniciamos essa jornada.

Contar com a presença de profissionais de notável trajetória acadêmica, científica e pessoal, representa uma experiência singular e profundamente significativa. A todos, agradeço pelas relevantes contribuições, pela leitura criteriosa e pelas considerações que, para além do rigor acadêmico, traduzem inspiração e incentivo.

Agradeço ao aluno de iniciação científica, Eduardo Melhem, pela colaboração e pelo comprometimento demonstrado nas etapas do estudo.

À equipe do Transplante Cardíaco, à equipe de Cardiologia e toda equipe multidisciplinar de cuidados aos pacientes, deixo registrada minha admiração e reconhecimento pelo profissionalismo, parceria e dedicação nos cuidados de assistência, cuja atuação humanizada e dedicação incansável traduzem o verdadeiro sentido do cuidado em saúde.

De modo muito especial, dedico meu mais profundo reconhecimento aos pacientes e seus familiares. A força, a resiliência e a coragem por eles demonstradas transcendem o campo científico e tornam-se uma verdadeira lição de vida.

Gostaria de destacar, com gratidão e afeto, meu irmão, Padre Milton, cuja confiança, incentivo e apoio incondicional foram decisivos para que eu desse início à pós-graduação. Sua presença inspiradora foi o impulso necessário para seguir com coragem e determinação.

À minha mãe, Maria Lúcia, agradeço com ternura pelo amor inabalável, pela paciência, e pelos incansáveis cuidados dedicados a mim e à minha filha. Seu apoio constante, sustentou meus passos nos momentos mais exigentes.

À minha filha, Melina, minha luz, minha razão. Agradeço profundamente por ser a centelha que iluminou cada fase desta caminhada. Sua existência deu novo sentido à minha vida e despertou em mim uma motivação para buscar sempre o melhor. Foi por ela, que encontrei força nos dias difíceis e propósito nos momentos de dúvida.

Agradeço, com o coração pleno, aos amigos que caminharam comigo, pelo incentivo contínuo, por todo o apoio, e pela presença acolhedora ao longo de toda esta jornada.

Este trabalho representa mais do que uma contribuição ao conhecimento científico. Ele se torna, também, uma fonte valiosa de aprendizado humano e ético. Que os ensinamentos aqui vivenciados transcendam os dados e alcancem a essência do nosso propósito: o cuidado com a vida e com o outro.

*“A cada batimento de um coração transplantado, pulsa também a força
de quem resistiu, lutou, e de quem escolheu continuar”.*

Márcia Terezinha Tardivo

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, o transplante cardíaco vem se tornando uma estratégia terapêutica atraente para o tratamento dos estágios mais avançados de insuficiência cardíaca. No entanto, pouco é conhecido sobre as associações entre as alterações funcionais e morfológicas nesse cenário clínico. Adicionalmente, variáveis funcionais e morfológicas cardíacas como fatores preditores de complicações após o transplante cardíaco permanecem por ser avaliadas. **Objetivos:** Análise da associação entre variáveis funcionais avaliadas pelo ecocardiograma pré-transplante, com variáveis morfológicas (histopatológicas) avaliadas no coração explantado. Adicionalmente, verificamos o papel das variáveis funcionais e histopatológicas cardíacas pré e pós-transplante como preditores de complicações. **Métodos:** Estudo observacional, realizado na Enfermaria de Cirurgia Cardíaca do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Nosso protocolo utilizou, como critério de inclusão, todos os pacientes, após assinarem o termo de consentimento, submetidos à cirurgia de transplante cardíaco. Foram excluídos os pacientes que não aceitaram participar do estudo. Baseado em dados da literatura, foram incluídos 61 pacientes. Conforme protocolo do serviço de Transplante Cardíaco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - HCFMB, foram realizados ecocardiogramas antes da cirurgia, aproximadamente no 3º e 15º dias após o transplante, ou conforme a demanda do quadro clínico do paciente. O exame histopatológico foi realizado do coração explantado. Portanto, o estudo não modificou os procedimentos feitos de rotina nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco de nossa instituição. **Resultados:** Considerando as variáveis histopatológicas, nosso estudo observou que a fração de ejeção apresentou associação com a inflamação. Desse modo, a presença de inflamação determinou menores valores de fração de ejeção. Não foi encontrada associação entre a massa indexada do ventrículo esquerdo e variáveis histopatológicas, o mesmo ocorrendo para o diâmetro basal do ventrículo direito, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo. Com relação a etiologia da insuficiência cardíaca, foram consideradas as mais prevalentes neste estudo, como miocardite, genética, alcoólica e dilatada (MGAD), separadas em um único grupo, sendo as demais causas isquêmica, chagásica, hipertrófica e valvar. Encontramos associação de cicatriz na etiologia isquêmica, tendo ainda a doença de Chagas associação com as variáveis inflamação e desorganização. Com relação as variáveis clínicas, observamos maior mortalidade com o aumento da idade. As variáveis histopatológicas não apresentaram associação com os óbitos, bem como as variáveis ecocardiográficas. **Conclusão:** Podemos concluir que a inflamação determina menores valores de FE. Adicionalmente, inflamação é mais frequente na cardiopatia chagásica. Finalmente, variáveis ecocardiográficas obtidas antes do transplante não foram preditoras de morte.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, transplante cardíaco, remodelação, inflamação, fibrose.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, heart transplantation has emerged as an increasingly attractive therapeutic strategy for the treatment of advanced stages of heart failure. However, little is known about the associations between functional and morphological changes in this clinical setting. Additionally, the role of cardiac functional and morphological variables as predictors of post-transplant complications remains to be fully elucidated. **Objectives:** To analyze the association between functional variables assessed by pre-transplant echocardiography and morphological (histopathological) variables assessed in the explanted heart. Furthermore, to investigate the role of both pre- and post-transplant functional and histopathological cardiac variables as predictors of complications. **Methods:** This observational study was conducted in the Cardiac Surgery Ward of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of Botucatu. The inclusion criteria comprised all patients undergoing heart transplantation surgery who signed the informed consent form. Patients who declined to participate were excluded. Based on data from the literature, 61 patients were included. According to the institutional heart transplantation protocol, echocardiographic evaluations were performed preoperatively, and approximately on the 3rd and 15th postoperative days, or as clinically indicated. Histopathological analysis was conducted on the explanted heart. Therefore, the study did not interfere with the routine procedures carried out in heart transplant patients at our institution. **Results:** Regarding histopathological variables, our study observed that left ventricular ejection fraction was associated with myocardial inflammation. Specifically, the presence of inflammation was linked to lower ejection fraction values. No significant associations were found between indexed left ventricular mass and histopathological findings, nor between histopathology and right ventricular basal diameter, or left ventricular diastolic and systolic diameters. As for heart failure etiology, the most prevalent causes—myocarditis, genetic, alcoholic, and dilated cardiomyopathy (grouped as MGAD)—were analyzed as a single category, while other etiologies included ischemic, Chagasic, hypertrophic, and valvular cardiomyopathy. We identified an association between myocardial scarring and ischemic etiology. Additionally, Chagas disease was associated with both inflammation and myocardial disarray. Among the clinical variables, increased age was associated with higher mortality. However, no significant associations were found between histopathological or echocardiographic variables and mortality. **Conclusion:** We can conclude that inflammation is associated with lower ejection fraction values. Additionally, inflammation is more frequently observed in Chagas cardiomyopathy. Finally, pre-transplant echocardiographic variables were not predictors of mortality.

Keywords: Heart failure, heart transplant, remodeling, inflammation, fibrosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Associação entre fração de ejeção e variáveis histopatológicas do coração explantado.....	31
Tabela 2.	Associação entre a massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea (massa/SC) e variáveis histopatológicas.....	31
Tabela 3.	Associação entre o diâmetro basal do ventrículo direito (VD) e variáveis histopatológicas.....	32
Tabela 4.	Associação entre o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e variáveis histopatológicas.....	33
Tabela 5.	Associação entre o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) e variáveis histopatológicas.....	33
Tabela 6.	Associação entre Etiologia da Insuficiência Cardíaca e Presença de Cicatriz Miocárdica.....	35
Tabela 6.1	Associação entre Etiologia da Insuficiência Cardíaca e Presença de Inflamação.....	35
Tabela 6.2	Associação entre Etiologia da Insuficiência Cardíaca e Presença de Desorganização.....	35
Tabela 7.	Associação entre dados clínicos e ocorrência de óbito pós-transplante cardíaco.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

IC	Insuficiência Cardíaca
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
DM	Diabetes Melito
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
IL	Interleucina
AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ATP	Adenosina Trifosfato
AGL	Ácidos Graxos Livres
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
MMP	Metaloproteases
TE mitocondriais	Transportadores de Elétrons Mitrocondriais
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida Adenina
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida
DPE	Disfunção Primária do Enxerto
DVD	Disfunção Ventricular Direita
FE	Fração de Ejeção
PVC	Pressão Venosa Central
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
DC	Débito Cardíaco
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
RHA	Rejeição Hiperaguda
RAC	Rejeição Aguda Celular
RVP	Resistência Vascular Periférica

CPK	Creatinofosfoquinase
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
MGAD	Miocardite, Genética, Alcoólica e Dilatada
DRC	Doença Renal Crônica
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IFN	Interferon
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
IRA	Insuficiência Renal Aguda
CMV	Citomegalovírus
HLA	Antígeno Leucocitário Humano

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	14
HIPÓTESE.....	28
OBJETIVO.....	29
MATERIAIS E MÉTODOS	30
RESULTADOS.....	32
DISCUSSÃO	38
CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de alteração cardíaca estrutural ou funcional, a qual prejudica a capacidade de ejeção ou enchimento ventricular.

Recentemente, essa síndrome foi dividida em 4 estágios:

- a) pacientes têm alto risco de IC, mas sem lesão estrutural ou sintomas de IC;
- b) pacientes têm lesão estrutural, mas sem sintomas de IC;
- c) pacientes têm Lesão estrutural com prévio ou atual sintomas de IC; e
- d) IC refratária necessitando intervenções especializadas ⁽¹⁾.

Atualmente, estima-se que aproximadamente 5 milhões de pessoas são portadores de IC nos Estados Unidos. Um dos aspectos mais relevantes sobre a IC refere-se ao fato de que pacientes com essa síndrome apresentam queda importante da qualidade de vida.

Essa patologia interfere mais na qualidade de vida que hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), angina, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e artrite. Em adição, aproximadamente 50% dos pacientes morrem no período de 4-5 anos após o diagnóstico de IC. A mortalidade está associada à gravidade do caso. Por exemplo, pacientes assintomáticos apresentam mortalidade ao redor de 15% em 5 anos, pacientes com IC leve: 26% em 5 anos e pacientes com IC Grave: 50% em 1 ano. Um dado importante é que essa mortalidade é superior a vários tipos de câncer, entre os quais câncer de próstata e de mama ⁽¹⁾.

Apesar da IC ser uma síndrome associada a diversas etiologias, as três causas mais frequentes são: insuficiência coronariana, principalmente após o infarto agudo do miocárdio (IAM) ⁽¹⁷⁾, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito ⁽²⁾. Entre essas possibilidades, aceita-se que a maioria dos casos de IC, ao redor de 70%, seja devido à insuficiência coronariana. A presença de infarto prévio aumenta a chance de aparecimento dos sinais de insuficiência cardíaca, sendo que aproximadamente 30 - 40% dos pacientes com IAM evoluem com IC. Além disso, manifestações de IC aumentam o risco de óbito, tanto na fase hospitalar como nas fases crônicas, em pacientes com IAM ^(3,17). Outra possibilidade de IC com isquemia crônica é a presença do miocárdio hibernante. Etiologias menos frequentes incluem: doença de Chagas,

alterações da tireóide, idiopática, doença valvular e miocardites por agentes infecciosos, álcool, drogas e colagenoses.

Atualmente, prevalece o conceito de que o processo de remodelação ventricular desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir a determinada injúria, ocorrem alterações genéticas, estruturais e bioquímicas cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações da geometria, massa, volume e composição cardíaca. Inicialmente, essas alterações poderiam contribuir para a manutenção da função ventricular. Cronicamente, entretanto, prevalece o conceito de que o processo de remodelação ventricular desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir a determinada injúria, as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo vão resultar em deterioração da capacidade funcional do coração, a longo prazo, e consequente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita ⁽⁴⁾.

Embora seja amplamente aceito que a remodelação ventricular resulte em deterioração progressiva da função ventricular, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão completamente esclarecidos. Independentemente do estímulo, uma das características mais marcantes do processo de remodelação é a modificação do padrão de expressão de diversas proteínas, com a re-expressão de genes do período fetal, tais como o peptídeo natriurético atrial, a enzima conversora da angiotensina e as isoformas fetais das proteínas contráteis. As causas e as possíveis vantagens ou desvantagens desse comportamento ainda não estão suficientemente esclarecidas. Aceita-se, entretanto, que a expressão genética fetal seja tanto um marcador, como possa ser um dos mecanismos propriamente envolvidos na progressão do processo de remodelação cardíaca, até o aparecimento da disfunção ventricular ⁽⁴⁾. Os potenciais fatores envolvidos na deterioração progressiva da função ventricular no coração remodelado serão discutidos a seguir.

- Morte celular

A perda progressiva de miócitos está presente em vários modelos de remodelação cardíaca e pode participar da deterioração da função ventricular ⁽⁵⁾. Podemos identificar três mecanismos de morte do miócito: a apoptose, ou morte celular programada, a autofagia e a necrose.

A participação dos três diferentes mecanismos de morte celular na deterioração da função cardíaca vem sendo estudada em diversos modelos. No modelo de ratos espontaneamente hipertensos foi verificado aumento considerável da apoptose durante a fase de transição de uma forma de remodelação compensada para a fase de insuficiência cardíaca franca. Estudo recente de autópsias, em humanos com infarto agudo, identificou altos graus de apoptose no tecido não comprometido na fase crônica do infarto. Em adição, o encontro de apoptose foi mais evidente quando foram encontradas evidências de dilatação e disfunção ventricular, sugerindo participação da apoptose na deterioração morfológica e funcional. Por outro lado, no modelo de hamster com cardiomiopatia, a necrose foi o mecanismo predominante de perda de miócitos e progressiva disfunção ventricular, com pequena participação do apoptose ^(4,5).

Concluindo, embora a morte dos miócitos seja importante, a exata participação ou contribuição dos diferentes mecanismos de morte celular no processo de remodelação e disfunção ventricular ainda é controversa.

- Alterações das proteínas contráteis

O processo de remodelação ventricular caracteriza-se por alterações na miosina, uma proteína contrátil composta de um par de cadeias pesadas (α e β) e dois pares de cadeias leves. Dependendo da composição das cadeias, podemos identificar três isoenzimas (V1, V2 e V3) no miocárdio de diferentes espécies. Essas isoenzimas possuem os mesmos pares de cadeias leves, variando apenas em relação à composição das cadeias pesadas ($\alpha\alpha$ nas V1, $\alpha\beta$ nas V2 e $\beta\beta$ nas V3). A capacidade ATPásica da miosina depende de sítios ativos localizados nas cadeias pesadas, sendo que a fração α possui a maior capacidade ATPásica. Portanto, a composição das isoenzimas determina a capacidade contrátil do miócito. Durante a remodelação, além de haver predomínio da forma fetal das cadeias leves da miosina, usualmente ocorre aumento da isoforma V3, acompanhado de diminuição da isoforma V1. Esse fenômeno poderia justificar a depressão funcional que acompanha a remodelação ⁽⁴⁾.

- Fibrose

Os miócitos representam apenas 30% do número total de células

miocárdicas, sendo que as outras células são as musculares lisas dos vasos, as endoteliais e fibroblastos, entre outras. Circundando e interligando todas essas estruturas está uma complexa e organizada rede de colágeno. As fibras de colágeno encontradas no interstício são predominantemente dos tipos I e III (95% do colágeno total), sendo que elas formam a rede fibrilar em volta dos miócitos e estruturas vizinhas. As principais funções dessa rede seriam: regular a apoptose, resistir às deformações patológicas, manter o alinhamento das estruturas e regular a distensibilidade cardíaca e a transmissão de força durante o encurtamento da fibra cardíaca. Portanto, o tecido colágeno é um importante modulador tanto da função cardíaca diastólica, como da função sistólica ^(6,7).

Já está bem documentado que há acúmulo de colágeno (fibrose) em diversas situações patológicas, como por exemplo, no infarto agudo do miocárdio, na cardiopatia hipertensiva, nas cardiopatias dilatada e chagásica. Nessas condições, a fibrose está associada à deterioração da função ventricular ^(6,7,18,19). Em adição, em estudo que utilizou pacientes com doença cardíaca hipertensiva, a administração de inibidor de enzima conversora da angiotensina reduziu a quantidade de colágeno miocárdico. Esse efeito foi acompanhado de melhora significativa da função diastólica, independentemente da redução da hipertrofia cardíaca.

- Alterações das metaloproteases

Usualmente, as fibras colágenas são firmemente justapostas, com fortes ligações químicas e resistentes à degradação causada pela maioria das proteases. Algumas enzimas, entretanto, possuem atividade colagenolítica, entre as quais se destacam as metaloproteases. Essas enzimas encontram-se em formas inativas (proenzima latente), podendo ser ativadas por uma série de estímulos: mecânicos, isquêmicos, angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, fator de necrose tumoral, interleucina (IL), entre outros.

A quebra da rede de colágeno interfibrilar pode ter inúmeras consequências, tanto na arquitetura, como na função ventricular ⁽²⁰⁾. Vários estudos experimentais identificaram clara relação entre a atividade das metaloproteases e o desenvolvimento de disfunção ventricular. Assim, em modelo de insuficiência cardíaca causada por taquicardia foi mostrado aumento tempo-dependente da atividade das metaloproteases, o qual foi acompanhado de dilatação ventricular progressiva. Essas

alterações precederam a disfunção cardíaca. Em ratos espontaneamente hipertensos, ou submetidos a sobrecarga volumétrica ou com infarto agudo do miocárdio, o aumento da atividade das metaloproteases também foi acompanhado por dilatação ventricular progressiva. Da mesma forma, a inibição farmacológica das metaloproteases, em animais com infarto ou hipertensão arterial, atenuou o processo de remodelação, com consequente preservação funcional. Portanto, os dados disponíveis sugerem participação importante das metaloproteases na remodelação, e disfunção ventricular secundária a diversos estímulos (4,8,19).

- Alterações da via beta-adrenérgica e do transporte de cálcio

A interação das catecolaminas com o seu receptor, seguida da conversão do estímulo extracelular em resposta intracelular, é chamada de via beta-adrenérgica (4). O estímulo extracelular age sobre o receptor ($\beta 1$ e $\beta 2$) que, mediado por uma proteína reguladora (proteína G) interage com o efetor, ativando ou inibindo a produção de 3'5'monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e de quinases. Esse segundo mensageiro leva a modificações enzimáticas e iônicas, principalmente no trânsito de cálcio. A atividade da adenil ciclase é modulada por duas proteínas G: a G_s , com capacidade de estimular a ativação da adenil ciclase e a G_i , que é capaz de inibir essa ativação. A ativação da proteína G_s e do complexo AMPc/quinase promove aumento do cálcio citosólico, resultando em efeito inotrópico positivo.

O trânsito de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é um processo ativo, complexo, que envolve a participação de outros componentes, além da via beta-adrenérgica. Por exemplo, a ativação da calmodulina quinase e a fosforilação da fosfolambam, estimulam enzimas (SR-Ca $^{++}$ -ATPase) responsáveis pela maior captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, promovendo melhora do relaxamento. Da mesma forma, canais intracelulares de cálcio regulam a quantidade de cálcio ofertado às proteínas contráteis durante o processo de contração (21).

Em condições patológicas, em que ocorrem remodelação e disfunção cardíaca, já foram identificadas diversas alterações, tanto na via beta-adrenérgica, como no trânsito de cálcio: diminuição da concentração de receptores $\beta 1$, diminuição dos níveis de proteína G_s , diminuição da atividade da adenil ciclase, alterações dos canais intracelulares de cálcio, aumento dos níveis de proteína G_i , diminuição dos níveis de calmodulina quinase, fosforilação da fosfolambam e da SR-Ca $^{++}$ -ATPase.

Portanto, a via beta-adrenérgica e o trânsito de cálcio provavelmente desempenham papel crítico na deterioração da função cardíaca no coração remodelado ⁽⁴⁾.

- Déficit energético

Outro fator responsável pela alteração da função cardíaca é o déficit energético, que resulta do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Já foram identificadas diversas alterações na remodelação, que se manifestam com a diminuição da produção de ATP: diminuição na utilização dos AGL e aumento da utilização de glicose como substrato energético e alterações funcionais mitocondriais. Essas alterações estão associadas com diminuição dos níveis de fosfocreatina, que representa a forma na qual o ATP é estocado. Em adição, ocorre decréscimo da razão entre a área de superfície dos capilares e o volume das células miocárdicas, aumento da distância para a difusão de oxigênio entre os capilares e as mitocôndrias, redução do tônus dos vasos, diminuição da reserva coronariana e aumento no consumo de oxigênio. Em consequência, todas as proteínas miocárdicas com capacidade ATPásica, como as da cadeia pesada da miosina e as responsáveis pela captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, podem apresentar déficits em suas funções, com deterioração tanto da função cardíaca sistólica como da diastólica ^(9,11).

- Aumento do estresse oxidativo

Aceita-se que o IAM resulta em aumento de estresse oxidativo. A procedência das espécies reativas de oxigênio são várias, dentre as quais: transportadores de elétrons mitocondriais (TE mitocondriais), fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH oxidase), atividade da cicloxigenase, citocromo P450, glicose oxidase, xantina oxidase lipoxigenase e degradação das catecolaminas. As EROs ativariam diversos sinalizadores celulares que, na fase aguda, participariam do processo inflamatório e cicatrização da região infartada. Cronicamente, entretanto, o estresse oxidativo induziria remodelação por resultar em disfunção mitocondrial, ativação de MMP, fibrose, hipertrofia e morte celular ^(12,14,20,21).

- Hipertrofia e alterações geométricas

Como já discutido anteriormente, um dos principais mecanismos pelos quais o miócito se adapta a um determinado estímulo é o processo de hipertrofia. Usualmente, o padrão existente nas fases avançadas de disfunção ventricular é o do tipo excêntrico, embora a relevância desse achado permaneça indeterminada ^(15,16).

No modelo de ratos submetidos a constrição da aorta, aproximadamente 50% dos animais desenvolveram dilatação ventricular esquerda, acompanhada de sinais de insuficiência cardíaca, como edema pulmonar, enquanto o outro grupo permaneceu com um padrão concêntrico de hipertrofia, sem sinais de edema. O estudo da função contrátil não demonstrou quaisquer diferenças entre os grupos. Os autores concluíram que, apesar da capacidade intrínseca do músculo na geração de força (função miocárdica) ser igual entre os grupos, os ratos com insuficiência cardíaca apresentavam função da câmara ventricular deprimida, provavelmente por aumento da pós-carga. Deste modo, o próprio processo de remodelação, pelas mudanças geométricas ocorridas, poderia comprometer a função global do coração⁽⁴⁾.

Portanto, a remodelação cardíaca envolve uma série de alterações morfológicas em resposta a determinado estímulo ou injúria. Inicialmente, esse processo pode ser adaptativo, mas, a longo prazo, uma das consequências da remodelação seria o aparecimento de progressiva disfunção ventricular. Os mecanismos responsáveis pela deterioração funcional não estão completamente esclarecidos, mas podem incluir alterações genéticas, estruturais, bioquímicas e energéticas.

Pelo exposto, diferentes sistemas participam do processo de remodelação cardíaca. Importante salientar que a via final desse fenômeno seria a queda progressiva da função cardíaca, associada com alterações morfológicas, incluindo a morte celular, fibrose e processo inflamatório. Contudo, outro aspecto relevante a ser considerado é que esses sistemas foram estudados, em sua grande maioria, em modelos experimentais.

Apesar dos avanços no tratamento da IC, a mortalidade permanece elevada, particularmente nos casos mais graves. Nos últimos anos, dentre todas as possibilidades de tratamento, o transplante cardíaco vem se tornando uma estratégia terapêutica atraente para o tratamento dos estágios mais avançados de IC ^(22,23,24).

Diante da gravidade do quadro de insuficiência cardíaca avançada, o paciente necessita de acompanhamento multidisciplinar periódico e avaliações prognósticas, para definir se o paciente é candidato e qual o melhor momento para ser incluído na fila do transplante ^(25,26).

Nesse sentido, as principais indicações de transplante cardíaco incluem: insuficiência cardíaca avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico, insuficiência cardíaca avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico e arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação; insuficiência cardíaca avançada e VO₂ (consumo de oxigênio) de pico $\leq 12\text{ mL/kg/minuto}$ em pacientes em uso de betabloqueadores e insuficiência cardíaca avançada e VO₂ de pico $\leq 14\text{ mL/kg/minuto}$ em pacientes intolerantes a betabloqueadores; insuficiência cardíaca refratária e VO₂ de pico $\leq 50\%$ do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres e doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização; insuficiência cardíaca refratária e VO₂ de pico ajustado para massa magra $\leq 19\text{ mL/kg/minuto}$ em pacientes com índice de massa corporal > 30 e insuficiência cardíaca refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO₂) > 35 particularmente se VO₂ de pico $\leq 14\text{ mL/kg/minuto}$ e/ou teste cardiopulmonar submáximo (RER [coeficiente respiratório] $< 1,05$); com classe III e de evidência C é a disfunção sistólica isolada, prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO₂ de pico isoladamente e classe funcional NYHA (New York Heart Association) III-IV sem otimização terapêutica ⁽²²⁾.

Além das indicações acima, em algumas situações especiais e desde que observadas as particularidades de cada caso, pode ser considerado o transplante cardíaco em pacientes que apresentam: insuficiência cardíaca avançada e cardiomiopatia restritiva e tumores cardíacos com potencial de cura com o explante do coração; amiloidose cardíaca relacionada a mutações da transtirretina (ATTR) sem perspectiva ou resposta a tratamentos específicos, associado ao transplante de fígado e secundária à amiloidose AL (amiloidose primária) com contraindicação para terapias específicas pelo envolvimento cardíaco, na ausência de envolvimento extracardíaco, seguido de transplante de medula; infecções crônicas por HBV (vírus da hepatite B) ou HCV (vírus da hepatite C), na ausência de sinais clínicos, radiológicos ou

bioquímicos de cirrose, hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular e HIV (vírus da imunodeficiência humana adquirida) 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 ⁽²²⁾.

Outro aspecto a ser considerado refere-se ao fato de que, na maioria dos casos, os pacientes encontram-se em quadros críticos de insuficiência cardíaca avançada ⁽²⁶⁾. Assim, o coração implantado encontra um ambiente inóspito, com resposta inflamatória crônica e com deterioração da função de múltiplos órgãos devido ao baixo débito cardíaco (DC). Nesse contexto em que se encontra o receptor, num processo de resposta inflamatória e má perfusão tecidual crônicas, com estresse oxidativo e resposta neuro-humoral ativada, o coração implantado sofre alterações decorrentes do meio ao qual está exposto, ocorrendo então uma resposta adaptativa no enxerto e no paciente, e que pode muitas vezes levar a complicações que surgem desde o pós-operatório imediato até mais tardiamente.

As complicações pós-transplante envolvem fatores de risco relacionados ao doador, ao procedimento e ao receptor. Podem ocorrer de forma precoce ou tardiamente no pós-transplante ^(27,28,29,34).

As complicações precoces são as mais importantes no contexto de nosso trabalho e incluem:

- Disfunção Primária do Enxerto: a disfunção primária do enxerto (DPE) é definida por fração de ejeção $\leq 40\%$ detectada nas primeiras 24 horas após o transplante, 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 rejeição hiperaguda, sepse;
- Disfunção Ventricular Direita (DVD) associada à hipertensão pulmonar e sangramento ⁽²²⁾.

De acordo com os registros da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 66% dos óbitos registrados nos primeiros 30 dias pós-transplante são causados por falência do enxerto e disfunção multiorgânica ⁽²²⁾.

Em um estudo de coorte, o modelo preditivo RADIAL incluiu 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) ⁽³⁵⁾.

A gravidade do quadro é definida de acordo com parâmetros ecocardiográficos, hemodinâmicos e terapêuticos e o uso de biomarcadores como troponinas e peptídeo natriurético cerebral (BNP) são utilizados para monitorização do tratamento, que envolve doses escalonadas de inotrópicos, vasopressores e óxido nítrico ⁽²²⁾. Nos casos refratários ao tratamento clínico, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) apresenta-se como o suporte circulatório temporário mais estudado no contexto de DPE ^(22,36,37).

- Rejeição Hiperaguda (RHA): A rejeição humoral é considerada hiperaguda quando ocorre nos primeiros 7 dias pós-transplante, pela presença de anticorpos preexistentes contra o doador ⁽²²⁾. Em geral, ocorre nas primeiras 24 horas, com taxa de mortalidade de aproximadamente 70% ⁽²²⁾.

A rejeição humoral precoce ocorre 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 ⁽³⁸⁾.

A RHA é uma forma secundária de disfunção de enxerto, mediada por anticorpos pré-formados contra o doador, 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 ⁽³⁹⁾.

A RHA pode apresentar-se com falha no desmame da circulação extracorpórea, ou disfunção precoce do enxerto, com baixa fração de ejeção, hipotensão com necessidade de doses progressivas de inotrópico, e altas pressões de enchimento ⁽³⁹⁾. A maioria dos casos apresenta instabilidade hemodinâmica, dificultando a biópsia endomiocárdica, útil para o diagnóstico específico e diferencial com DPE.

Nos casos que evoluem com falência do enxerto, o uso de dispositivo de assistência ventricular e de balão intra-aórtico é essencial para o suporte hemodinâmico. O tratamento inclui plasmaférese associada 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 ⁽⁴⁰⁾.

- Rejeição Aguda Celular (RAC): é caracterizada por uma resposta

inflamatória predominantemente célula T mediada, com infiltração de linfócitos e macrófagos, e que pode levar à necrose de miócitos. Pode ocorrer em qualquer momento após o transplante, porém com maior risco nos 3 primeiros meses após o transplante ⁽²²⁾.

O principal método diagnóstico é a biópsia endomiocárdica, que pode ser limitada por não conter o fragmento envolvido no processo inflamatório. Como método não invasivo, pode ser utilizada a pesquisa de marcadores genéticos que determinam o perfil de expressão genética, representativo do processo de rejeição celular aguda ⁽²²⁾.

Histopatologicamente, a RAC é definida com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, com evidência associada de injúria miocárdica, e é classificada em três graus ⁽²²⁾ :

- 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: 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 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.
- Biópsia 2R - Com disfunção do enxerto: 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 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.

- Biópsia 3R - Com disfunção do enxerto: 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).

O uso de dispositivo de assistência ventricular deve ser considerado em casos de instabilidade hemodinâmica.

Para os casos refratários, pode ser usada a fotoférese, que consiste em técnica de aférese na qual o plasma rico em leucócitos é tratado com agente fotossensibilizante exposto a radiação ultravioleta ⁽²²⁾.

- Infecções: as infecções do trato respiratório e gastrintestinal são as mais frequentes nos pacientes transplantados, seguidos pelas dermatoses e infecções do sistema nervoso central, que tem maior gravidade do que frequência ⁽²²⁾. Com a imunossupressão intensificada nos primeiros seis meses pós-transplante, período em que há maior risco de rejeição, há também maior risco de infecções ^(31,33).

O perfil etiológico das infecções pode ser dividido em precoce, quando ocorre nos primeiros 30 dias após o transplante; intermediário, quando ocorre até o sexto mês; e tardio, quando é após os primeiros 6 meses ⁽²²⁾.

As etiologias variam de bactérias ou vírus da comunidade a agentes menos frequentes, que causam infecções oportunistas devido ao estado de imunossupressão, o que pode também levar a uma apresentação atípica nos sintomas.

É importante buscar o diagnóstico por meio de exames laboratoriais, culturas de fluidos e tecidos, exame histopatológico, exames de imagem e endoscópicos. Sorologias podem não ser úteis no diagnóstico de uma infecção aguda, devido dificuldade de o paciente imunossuprimido fazer viragem sorológica ^(22,41).

- Disfunção Renal: é frequente no pós-transplante, ocorrendo em 20% em 1 ano, e 40 a 50% em 5 anos, e necessidade de diálise ou transplante renal em 5 a 10% dos pacientes após 10 anos ^(22,42). A relevância dessa patologia se deve ao fato de que as principais drogas imunossupressoras, como a ciclosporina ou o tacrolimus, estão associadas a efeitos nefrotóxicos agudos e tardios ^(22,31,33,44).

No intra e no pós-operatório imediatos, devemos manter as medidas de proteção renal como otimização do débito cardíaco (maior determinante da recuperação da função renal), correção da hiper ou hipovolemia, e evitar ou retardar a utilização de drogas nefrotóxicas ⁽⁴⁴⁾.

São fatores de risco para disfunção renal a idade, doença renal pré-transplante e ocorrência de hipertensão arterial, diabetes, hiperuricemia e dislipidemia, que são frequentes na evolução dos pacientes transplantados ⁽²²⁾.

O tratamento envolve o uso de doses menores dos inibidores da calcineurina e tratamento rigoroso da hipertensão arterial, do diabetes, da hiperuricemia e da dislipidemia ⁽⁴⁴⁾.

- Disfunção de Ventrículo Direito (DVD): é a complicação hemodinâmica mais frequente no pós-operatório, e ocorre em 20 a 50% dos transplantes cardíacos ^(22,45). Pode ocorrer de forma isolada e na disfunção primária do enxerto ocorre associada à falência do ventrículo esquerdo. Essa complicação tem associação com vários fatores como a resistência vascular periférica 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 ^(22,46).

Os problemas hemodinâmicos com o ventrículo direito têm início quando, após otimização da volemia, há dificuldade para saída da circulação extracorpórea. Neste momento, devem ser descartados 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 ^(29,30).

O ecocardiograma transesofágico intraoperatório é fundamental para uma avaliação da função do enxerto e medidas hemodinâmicas para determinar as pressões de enchimento direita e esquerda, resistência vascular periférica (RVP) e débito cardíaco ^(22,45,46).

Conforme orientado pela 3ª Diretriz Br de Transplante Cardíaco, no manuseio da disfunção sistólica e diastólica do ventrículo direito, é necessária a presença da sincronia atrioventricular com eletrodos de marca-passo em átrio direito

e ventrículo direito, e com intervalo atrioventricular em 150 ms; suporte inotrópico e cronotrópico com isoproterenol ou dobutamina, desde a saída da circulação extracorpórea; se houver elevação das pressões de enchimento do lado direito, hipertensão pulmonar ou resistência vascular periférica 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 ⁽⁴⁶⁾.

Na maioria dos casos, a DVD é transitória e pode ser manejada com o suporte hemodinâmico básico. Nos casos graves e refratários a medidas clínicas, é necessária a assistência ventricular direita com ECMO e, se houver falência primária do enxerto associada à disfunção ventricular esquerda, pode ser necessária a assistência mecânica biventricular ou retransplante ^(22,46,47).

Pelo exposto, atualmente, o transplante cardíaco se apresenta como opção no tratamento da insuficiência cardíaca refratária. No entanto, pouco é conhecido sobre as associações entre as alterações funcionais e morfológicas nesse cenário clínico. Adicionalmente, variáveis funcionais e morfológicas cardíacas como fatores preditores de complicações após o transplante cardíaco permanecem por ser avaliadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:436-539.
2. Paulus WJ. Unfolding Discoveries in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;382:679-682.
3. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA: Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol* 2011;34:410-414.
4. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:62-69.
5. Kaludercic N, Maiuri MC, Kaushik S, et al. Comprehensive autophagy evaluation in cardiac disease models. *Cardiovasc Res* 2020;116:483-504.
6. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:10-21.
7. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2020;22(2):11.
8. Li A-H, Liu PP, Villarreal FJ, Garcia RA: Dynamic changes in myocardial matrix and relevance to disease: translational perspectives. *Circ Res* 2014;114:916-927.
9. Koutroumpakis E, Jozwik B, Aguilar D, Taegtmeyer H. Strategies of Unloading the Failing Heart from Metabolic Stress. *Am J Med* 2020;133:290-296.
10. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SA, Zornoff LA. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev* 2013;21:135-40.
11. van Opbergen CJM, den Braven L, Delmar M, van Veen TAB. Mitochondrial Dysfunction as Substrate for Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Search for New Disease Mechanisms. *Front Physiol* 2019;10:1496.
12. Munzel T, Gori T, Keaney JF Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* 2015;36:2555-2564.
13. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, et al. Oxidative stress and inflammation:

- determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev* 2020. doi: 10.1007/s10741-020-10063-9. Online ahead of print.
14. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:494-510.
 15. Pitoulis FG, Terracciano CM. Heart Plasticity in Response to Pressure- and Volume-Overload: A Review of Findings in Compensated and Decompensated Phenotypes. *Front Physiol* 2020;11:92.
 16. Krueger W, Bender N, Haeusler M, Henneberg M. The role of mechanotransduction in heart failure pathobiology-a concise review. *Heart Fail Rev* 2020; On line ahead of print.
 17. Campos CCM, Rezende CCG, Silva BMS, Fraga FJO, Suassuna DC, Montenegro CEL. Heart failure after acute myocardial infarction: a new phenotype of acute heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2023. doi:10.36660/abchf.20230086.
 18. Santos JBF, Gottlieb I, Tassi EM, Camargo GC, Atié J, Xavier SS, Pedrosa RC, Saraiva RM. Cardiac fibrosis and changes in left ventricle function in patients with chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1081–90. doi:10.36660/abc.20200597. PMID: 34644785; PMCID: PMC8757166.
 19. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1696–706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
 20. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:75–100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001. PMID: 28413032; PMCID: PMC5576003.
 21. Silva VL, Souza SLB, Mota GAF, Campos DHS, Melo AB, Vileigas DF, Sant’Ana PG, Coelho PM, Bazan SGZ, Leopoldo AS, Cicogna AC. Cenário disfuncional dos principais componentes responsáveis pelo equilíbrio do trânsito de cálcio miocárdico na insuficiência cardíaca induzida por estenose aórtica. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):463–75.
 22. 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). <https://doi.org/10.5935/abc.20180153>.
23. Avila MS, Belfort DSP. Avanço do Transplante Cardíaco no Brasil: É Hora de se Construir um Banco de Dados Nacional? Arq Bras Cardiol. 2021;116(4):754-5.
 24. Freitas NCC, Cherchiglia ML, Simão Filho C, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA, Guerra Junior AA. Dezesesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevida de Pacientes em Uso de Imunossupressores. Arq Bras Cardiol. 2021;116(4):744-53.
 25. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Resumo Executivo - Diretriz de Assistência Circulatoria Mecânica. Arq Bras Cardiol. 2018. doi:10.5935/abc.20180126.
 26. Goldstein D, Neragi-Miandoab S. Mechanical bridge to decision: what are the options for the management of acute refractory cardiogenic shock? Curr Heart Fail Rep. 2011;8(1):51-8.
 27. Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Logística da captação de múltiplos órgãos [Internet]. São Paulo: SBCCV; [citado 2025 Jun 15]. Disponível em: https://www.sbccv.org.br/residentes/downloads/area_cientifica/logistica_captacao_multiplos_orgaos.pdf.
 28. Lee C, Tsai C, Adler E, Pretorius V. Emerging frontier in heart transplantation: donation after circulatory death [Internet]. American College of Cardiology; 2022 Nov 21 [citado 2025 Jun 15]. Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/11/21/13/31/Emerging-Frontier-in-Heart-Transplantation>.
 29. Abdouni AA. Myocardial protection in cardiac surgery - what is the ideal method? Arq Bras Cardiol. 2020;115(2):251-2. doi: 10.36660/abc.20200622. PMID: 32876192; PMCID: PMC8384278.
 30. Chaccor P, Dinkhuysen JJ, Nina VJS, Abdulmassih Neto C, Arnoni AS, Souza LCB, et al. Transplante cardíaco ortotópico pela técnica bicaval. Rev Bras Cir Cardiovasc. 1997;12(2):145-52.
 31. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 2, de 05 de janeiro de 2021: Imunossupressão no transplante cardíaco [Internet]. Brasília: MS; 2021 [citado 2025 Jun 15]. Disponível em:

<https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/resumidos/PCDTResumidoImunossupressaoTC.pdf>.

32. Carvalho CVC, Lima ABR, Santos NC, Marques ES, Miranda JP, Costa GK, et al. Abordagem da imunossupressão em pacientes após transplante cardíaco: atualizações. *Braz J Implantol Health Sci* [Internet]. 2024;6(8):2832–45 [citado 2025 Jun 15]. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2876>.
33. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante cardíaco. Portaria Conjunta nº 2, de 05 de janeiro de 2021 [Internet]. Brasília: MS; 2021 [citado 2025 Jun 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunossupressao-notransplante-cardiaco/view>.
34. Borzani GR, Poltronieri NVG, Simonetti SH, Damiani BB. Complicações prevalentes no transplante cardíaco: uma análise de coorte retrospectiva. *Braz J Transplant* [Internet]. 2024;27. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/558>.
35. Cosío-Carmena MD, Gómez-Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González-Vílchez 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.
36. 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.
37. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler 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.
38. 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; Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and

Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; 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.0000000000000093.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Melo ELP, Silva JTM, Lacerda FVA, Lavergne DFMA, Kato AS, Lima ERPD, et al. O impacto das complicações pós-transplante cardíaco. *CLCS [Internet]*. 2024;17(6):e7299 [citado 2025 mar. 21]. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/7299>.
43. Complicações precoces e tardias mais frequentes pós-transplante cardíaco em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. *RECIMA21 [Internet]*. 2022;3(10):e3101928 [citado 2025 mar. 21]. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/1928>.
44. 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.
45. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg*. 1995 Jun;221(6):666–75; discussion 675–6. doi:10.1097/00000658-199506000-00006. PMID:7794071; PMCID:PMC1234692.
46. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. 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.
47. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, 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.
 48. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988–98. doi:10.1161/01.RES.0000043825.01705.1B.
 49. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen AV, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23–35. doi:10.1159/000338166.
 50. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48. doi:10.1093/eurheartj/eh210.
 51. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779–92. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
 52. Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, Zablocki D, Sadoshima J. Aging and Autophagy in the Heart. *Circ Res*. 2016;118(10):1563–76. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307474.
 53. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:19–44. doi:10.1146/annurev.physiol.010908.163111.
 54. Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(4):238–50. doi:10.1038/nrcardio.2016.203.
 55. Reiter RJ, Sharma R, Chuffa LGdA, Simko F, DominguezRodriguez A. Mitochondrial melatonin: beneficial effects in protecting against heart failure. *Life*. 2024;14(1):88. doi:10.3390/life14010088.

56. Schwemmler J, Maack C, Bertero E. Mitochondria as therapeutic targets in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2022;19(2):27–37. doi:10.1007/s11897022005390.
57. Andrade JP, Guedes PMM, Diniz GT, et al. Chagas heart disease: updated clinical practice guidelines from the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):516-624. doi:10.36660/abc.20201348.
58. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169–e209. doi:10.1161/CIR.0000000000000599.
59. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: Immunopathology and genetics. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:683230. doi:10.1155/2014/683230.
60. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
61. Santos LRD, Lopes ER. Cardiac pathology in chronic Chagas disease: an update. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(3):e8986. doi:10.1590/1414-431X20208986.
62. Rodrigues AS, et al. Risk factors for progression to chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and metaanalysis. *Heart.* 2023;109(12):843–850. doi:10.1136/heart2023XYZ.
63. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109–23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628503.
64. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):255–65.
65. Kim RJ, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445–53.
66. Wu KC, et al. Late gadolinium enhancement by cardiac MRI predicts adverse outcomes in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414–21.
67. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2567–76.

68. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:421–47.
69. Rochitte CE, 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.
70. Klem I, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):408–20.
71. Puntmann VO, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in cardiomyopathies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):475–84.
72. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation.* 2012;125(2):e244–e248.
73. Yingchoncharoen T, et al. Echocardiographic assessment of hemodynamics in advanced heart failure: role and limitations. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1143–60.
74. Fiorelli AI, Coelho GH, Tura BR, Lourenço MA, Benvenuti LA, Stolf NAG. Dezesesseis anos de transplante cardíaco em coorte aberta no Brasil: análise de sobrevida de pacientes em uso de imunossupressores. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):480–7. doi:10.1590/S0066-782X2011005000104.
75. Rodrigues MM, Ziviani RB, Silva E, Freitas PF, Costa R. Complicações após transplante cardíaco em uma unidade de terapia intensiva brasileira: estudo de coorte retrospectivo. *Braz J Transplant.* 2022;25(1):1–9. doi:10.5935/2237-1256.20220001.
76. Rushakoff JA, Kransdorf EP. Heart Transplant in Older Adults. *Curr Transplant Rep.* 2022;9(1):48–54. doi:10.1007/s40472-022-00358-1.
77. Schaenman J, Goldwater D. The aging transplant population and immunobiology: any therapeutic implication? *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Jun;25(3):255–60. doi:10.1097/MOT.0000000000000760. PMID: 32374576; PMCID: PMC9366898.
78. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2023;29(4):1-38.
79. Copeland H, Macdonald P, Zamora MR, Bruce A, Sadaria MR, Daneshmand MA,

- et al. Donor heart and lung procurement: a consensus statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun;39(6):501-517. doi:10.1016/j.healun.2020.03.005.
80. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct;31(10):1052-64. doi:10.1016/j.healun.2012.08.002. PMID: 22975095.
 81. Thongprayoon, C, Lertjitbanjong, P, Hansrivijit, P, Crisafio, A, Mao, M, A, Watthanasuntorn, K, Aeddula, N. R, Bathini, T, Kaewput, W, & Cheungpasitporn, W. (2019). Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(4), 108. <https://doi.org/10.3390/medicines6040108>.
 82. Lentine KL, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in heart transplant recipients: analysis of a large United States database. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2217–27.
 83. Meng F, Zhu C, Zhu C, Sun J, Chen D, Ding R, Cui L. Epidemiology and pathogen characteristics of infections following solid organ transplantation. *J Appl Microbiol*. 2024 Dec;135(12):lxae292. doi:10.1093/jambio/lxae292.
 84. Henao-Martínez AF, Montoya JG. Infections in heart, lung, and heart-lung transplantation. In: Kotton CN, Fishman JA, editors. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. Cham: Springer; 2018. p. 21–39. doi:10.1007/978-1-4939-9034-4_2.
 85. Couto WJ, Branco JNR, Almeida D, Carvalho AC, Vick R, Teles CA, et al.. Transplante cardíaco e infecção. *Braz J Cardiovasc Surg [Internet]*. 2001Apr;16(2):141–51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382001000200008>.
 86. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 3:24–40.
 87. Hill JA, Zerr DM. HHV-6, HHV-7 and transplant outcome. *Curr Opin Virol*. 2014;9:53–8.
 88. Haddad F, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717–31.

89. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, et al.. Heart transplantation: review. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2015Apr;13(2):310–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3154>.
90. Kaveevorayan P, Tokavanich N, Kittipibul V, et al. Primary isolated right ventricular failure after heart transplantation: prevalence, right ventricular characteristics, and outcomes. *Sci Rep*. 2023;13:394. doi:10.1038/s41598-023-27482-x.
91. Carrion LJB, Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N, Rohde LE, et al.. Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020Apr;114(4):638–44. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20190054>.
92. Garan AR, et al. Mechanical circulatory support for right ventricular failure. *Card Fail Rev*. 2022;8:e14. doi:10.15420/cfr.2021.11.
93. Moreira N, Baptista R, Costa S, Franco F, Pêgo M, Antunes M. Lowering Pulmonary Wedge Pressure after Heart Transplant: Pulmonary Compliance and Resistance Effect. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015Sep;105(3):292–300. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20150083>.
94. Kobashigawa J, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327–40.
95. Stefen SP, Tenório DF, Cirillo GCG, Gaspar SF, Oliveira KAS de, Gaiotto FA, et al.. Severe and Moderate Primary Graft Dysfunction in Adult Heart Recipients. *Braz J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2023;38(2):214–8. Available from: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0107>.
96. Segovia J, Pulpón LA, Sanmartín M, Tejero C, Serrano S, Burgos R, Castedo E, Ugarte J. Primary graft failure in heart transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):1932. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00485-0. PMID: 9723340.
97. Connolly S, Granger E, Hayward C, Huang D, Kerr S, McCanny P, Buscher H. Long-term outcome in severe left ventricular primary graft dysfunction post cardiac transplantation supported by early use of extracorporeal membrane oxygenation. *Transplantation*. 2020 Oct;104(10):2189–95.

doi:10.1097/TP.0000000000003094.

98. DeFilippis E, Khush K, Farr M, et al. Evolving characteristics of heart transplantation donors and recipients: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar;79(11):1108–1123. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.064.
99. 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
100. Lund LH, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report—2022; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(10):980–997.
101. Costanzo MR, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914–956.
102. Stewart S, 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):1710–1720.
103. Kobashigawa J, et al. Clinical relevance of the revised ISHLT cardiac biopsy grading system. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(10):1197–1202.
104. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, 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):312–319.
105. Tinckam KJ, Haddad H. Antibody-mediated rejection in the cardiac transplant recipient. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(3):312–318.
106. Zeevi A, Lunz JG, Feingold B, Shullo M. Utilization of virtual crossmatch in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(6):656–660.
107. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242–251.
108. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318–326.