<https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n6a356.1-7>

Transplante cardíaco em pequenos animais: as expectativas do avanço da impressão de coração 3D para Medicina Veterinária

Gustavo Duarte de Oliveira¹, Vanessa Pavesi de Faria²

¹Especialista /UEG. Pesquisador CAPES/UEG – GPEFDL. Graduando em Medicina Veterinária pela Universidade Montes Belos, Sede da Pesquisa em desenvolvimento. Pesquisador Voluntário do Grupo de Iniciação Científica em Veterinária. Projeto: Estudo Comparativo do Perfil Cardiológico entre Cães e Homens: parâmetros das principais cardiopatias e similaridades anatômicas.

²Mestre com Bolsa Fapesp pelo Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/Unesp, Jaboticabal, exercendo atividades de pesquisa junto ao Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal da UNICASTELO, participando do Group of Animal Pharmacology. Atualmente docente e coordenadora do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária da Universidade Montes Belos

*Autor para correspondência, E-mail: gustavo_duartemusica@hotmail.com

Resumo. Artigo fruto do Projeto de Pesquisa desenvolvido no Centro Universitário Montes Belos – UniMB, curso de Medicina Veterinária – Estudo Comparativo do Perfil Cardiológico entre Cães e Homens: parâmetros das principais cardiopatias e similaridades anatômicas. O objetivo específico é reavaliar as proximidades entre as classes hominidae e canidae quanto ao quesito cardiológico. Os pacientes transplantados correm o risco de rejeição, por este motivo o acompanhamento intenso de imunossupressores e observação médica com acompanhamento laboratorial para o controle da resposta imunológica. A expectativa do transplante de coração impresso em 3D com bases nas células do próprio paciente é de solucionar a problemática da rejeição do tecido/órgão transplantado e facilitar o acesso ao órgão para transplante.

Palavras-chave: Coração, imunológico/imunologia, transplante, rejeição

Cardiac transplantation in small animals: Expectations of the advancement of 3D heart printing for veterinary medicine

Abstract. Article fruit of the Research Project developed at the University Center Montes Belos University - UniMB, Veterinary Medicine course - Comparative Study of the Cardiological Profile between Dogs and Men: parameters of the main cardiopathies and anatomical similarities. The specific objectives are to reassess the proximity between the classes hominidae and canidae regarding the cardiological aspect. The transplanted patients are at risk of rejection, for this reason the intense follow-up of immunosuppressants and medical observations with laboratory follow-up to control the immune response. The expectation of heart transplantation is based on 3D with the patient's own cells is to solve a problem of rejection of the transplanted limb / organ and access to the organ to transplant.

Keywords: heart, imunogical/Imunology, transplant, rejection

Trasplante cardíaco en pequeños animales: las expectativas del avance de la impresión de corazón 3D para Medicina Veterinaria

Resumen. Artículo fruto del Proyecto de Investigación desarrollado en el Centro Universitario Montes Belos - UniMB, curso de Medicina Veterinaria - Estudio Comparativo del Perfil Cardiológico entre Perros y Hombres: parámetros de las principales cardiopatías y semejanzas anatómicas. El objetivo específico es reevaluar las cercanías entre las clases hominidae y canidae en cuanto al aspecto cardiológico. Los pacientes

trasplantados corren el riesgo de rechazo, por este motivo el acompañamiento intenso de inmunosupresores y observación médica con seguimiento de laboratorio para el control de la respuesta inmunológica. La expectativa del trasplante de corazón impreso en 3D con bases en las células del propio paciente es de solucionar la problemática del rechazo del tejido / órgano trasplantado y facilitar el acceso al órgano para trasplante.

Palabras clave: Corazón, inmunológico / inmunología, trasplante, rechazo

Introdução

A realidade dos transplantes de órgãos e tecidos na área médica veterinária não é nem um pouco semelhante e/ou desenvolvida como na medicina humana, por alguns fatores significativos. Não há rotatividade de órgãos/tecidos para transplante, como ocorre na medicina humana em que indivíduos disponibilizam informações em seus documentos pessoais que são doadores e em um atendimento rápido e eficaz. Caso o doador esteja envolvido em um acidente e comprovada a morte cerebral, é possível garantir o aproveitamento dos órgãos e tecidos ainda em bom funcionamento para pacientes locados numa lista de espera.

Há uma legislação específica para regimentar o nível de qualificação dos órgãos e tecidos a serem transplantados e dos pacientes a receberem o transplante.

Como descrevem Pimentel et al. (2018), dada a relação entre direito à saúde e direito à vida, a Constituição de 1988 estabelece não só a busca pelo melhor aproveitamento dos recursos financeiros aplicados à saúde, mas também a necessidade de aprimoramento tecnológico e humano para prolongar a vida com qualidade

Na medicina veterinária, a prática de transplante renal já pode ser reconhecida como acessível e com boa base bibliográfica de relatos de caso bem-sucedidos. Oliveira (2007) afirma que, no momento, na medicina veterinária, já se domina a realização da circulação extracorpórea em cães, bem como a técnica de captação e implante de órgãos, resultados estes já obtidos por outros autores. Tal intervenção cirúrgica é realidade na cirurgia de pequenos animais desde 2003. No caso de cães, o transplante de órgãos está em fase experimental e de grande laboração, não há tanto sucesso quanto os felinos domésticos. Oliveira (2007) recorda historicamente que, o transplante de órgãos, em especial o de coração, ainda representa um desafio quase insuperável para a Medicina Veterinária. Entretanto, dados históricos comprovam a realização clínica desse procedimento por Hardy em 1964, quando iniciou o ciclo de transplantes em humanos. O cirurgião norte-americano James Daniel Hardy enxertou um coração de chimpanzé em um paciente humano de 68 anos no ano de 1964. O caso não foi o único, embora fosse o primeiro com humanos. As primeiras experiências com transplantes cardíacos datados foram em 1905 com os cirurgiões franceses Alexis Carrel e Charles Claude Guthrie, que transplantaram o coração de um cão, que pulsou no corpo de outro cão por uma hora. A caminhada ainda é longa para a medicina veterinária. Será necessária a laboração de legislação ético-legal para transplantes e transplantados, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas menos invasivas e o prognóstico com risco de rejeição ínfimo. A dificuldade de transplantes na área médica veterinária se intensifica ao transplantado não só pela dificuldade de se encontrar órgãos e tecidos compatíveis e disponíveis, mas quando o mesmo é acometido de rejeição. O próprio sistema imunológico do organismo não reconhece todo conteúdo tecidual transplantado e reage de forma ofensiva ao transplante, como uma manifestação antigênica. A doença do enxerto contra o receptor. Conhecida como Graft VS. Host no caso de transplante de medula óssea, por exemplo.

Ainda, a falta de órgãos e tecidos e a rejeição de transplantes poderia ainda ser uma barreira intransponível para a veterinária e uma problemática séria a ser levada em consideração no desenvolvimento científico da clínica cirúrgica de pequenos animais na medicina veterinária se os cientistas israelenses não tivessem desenvolvido protótipos tão eficientes com propostas de pesquisas tão inovadoras. Uma luz no fim do túnel, uma saída eficiente para um problema tão grave.

Segundo a Confederação Israelita no Brasil – CONIB (2019), “esta é a primeira vez que alguém consegue projetar e imprimir um coração inteiro repleto de células, vasos sanguíneos, ventrículos e artérias”, fala do professor Tal Dvir, da Escola de Biologia Molecular e Biotecnologia da Universidade de Tel Aviv, que organizou coordenou a pesquisa.

Como o coração é impresso 3D com uma amostra das próprias células do paciente, não há risco de rejeição. CONIB (2019) explica que para a pesquisa, uma biópsia de tecido gorduroso foi retirada de um paciente. Células e outros materiais provenientes do tecido humano retirados foram então separados. Consequentemente, as células extraídas e trabalhadas no laboratório foram reprogramadas para se tornarem células-tronco ‘pluripotentes’, ou seja, com capacidade de auto renovação e de diferenciação em qualquer outro tipo celular, e eficientemente diferenciado para células cardíacas ou endoteliais, a matriz extracelular (ECM). Células cardíacas com material genético com a função de desenvolvimento dos tecidos musculares cardíacos, músculo estriado cardíaco. Células endoteliais para origem das veias e artérias, vasos sanguíneos em geral e a matriz extracelular que são secreções excretadas por células de ação suporte ao tecido e tem além da função cooperativa, de auxiliar também no quesito estrutural e de reações bioquímicas as outras células.

CONIB (2019) expõe que há uma formação de rede tridimensional de macromoléculas extracelulares, como colágenos e glicoproteínas, sendo processadas num recipiente escolhido para servir de amostra e matriz para primeira impressão. Dando continuidade ao desenvolvimento da pesquisa, as células foram então reorganizadas e empregadas para impressão tridimensional. A impressão 3D de um órgão cardíaco com os seus respectivos vasos sanguíneos e as suas funções e atribuições específicas celulares e teciduais. Os pesquisadores afirmam que projeto do coração 3D israelense será desenvolvido nos próximos dez anos e em aproximadamente dez anos, serão impressos corações em tamanho real de acordo com cada especificidade celular de cada paciente. Nesses dez anos, o crescimento para a Medicina Veterinária será de reconhecimento monumental. Os protótipos impressos e produzidos serão ativamente testados em animais, portanto, todos os dados, pesquisas e publicações estarão baseados em organismos animais, que são o *corpus de pesquisa* da veterinária. Com esse tipo de tecido e órgão sendo produzidos em laboratório com células do próprio paciente, anula a ação de aversão do sistema imunológico em não reconhecer o que foi transplantado. A hipótese desse feito científico erradica automaticamente a possibilidade de rejeição.

O transplante em pacientes veterinários terá um grande salto, o procedimento realizado “hoje” se torna visível e palpável aos cirurgiões veterinários com meio alternativos mais acessíveis e com respostas biológicas comprovadas cientificamente com eficiência.

Metodologia da pesquisa

Estudo descritivo argumentativo, fundamentado numa revisão bibliográfica, a nível qualitativo – descrições conceituais – desenvolvido pelas pesquisas analisadas.

Resultados e discussão

Este artigo trabalha com a hipótese da erradicação da rejeição nos processos cirúrgicos de transplantações mediada pelo transplante de órgãos e tecidos compatíveis e acessíveis ao transplantado, pois são produzidos em laboratório com as células do próprio paciente. Portanto, toda reação imunológica descrita pelos subtópicos representados a seguir não serão executados pelas células de defesa do organismo transplantado.

Mendes et al. (2016) argumentaram com base nos dados divulgados pela Sociedade Internacional para Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT), que ocorre um percentual variante de 21% a 30% dos pacientes com transplante cardíaco que possuem o desenvolvimento de pelo menos um episódio de rejeição no primeiro ano após o procedimento de transplante. Em outra instituição pesquisada, CCT – CHUC, Centro de Cirurgia Cardiorácica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Mendes et al. (2016) expõe que a incidência de rejeição é de 10% em 8,5 anos de seguimento clínico.

É de responsabilidade do cirurgião optar por uma abordagem cirúrgica menos invasiva ao organismo, que exija menos do paciente, o que consequentemente significará um pós-operatório com menor risco de infecção e de maior recuperação. Um exemplo do domínio de uma das técnicas cirúrgicas hoje contempladas entre os médicos veterinários foi apresentado por Carvalho et al. (1986). O transplante heterotópico do coração sem auxílio da circulação extracorpórea. Carvalho et al. (1986) descrevem o procedimento com experiência em 14 cães operados com via de acesso por intermédio da toracotomia

lateral esquerda e a realização somente de duas anastomoses. O que automaticamente anula a necessidade do uso da circulação extracorpórea.

Reação cruzada sobre a disfunção primária do enxerto cardíaco

O transplante de coração impresso em 3D poderá elucidar uma saída para Disfunção Primária do Enxerto Cardíaco (DPEC). DPEC que está relacionado à lesão isquêmica, ou seja, ausência de suprimento sanguíneo pode ser apresentada como duas manifestações clínicas: EAD (early allograft dysfunction) e PNF (primary nonfunction), disfunção precoce do enxerto e não funcionamento primário, termos traduzidos respectivamente. De acordo com Neves et al. (2016), não há na literatura médica uma exata conceituação de EAD e PNF. Tem por reconhecimento clínico, entretanto, que EAD e PNF representam diferentes graus de gravidade na alteração da função do enxerto. Neves et al. (2016) discorre que, EAD se caracteriza por um conjunto de alterações clínicas e laboratoriais transitórias representativas da má função do enxerto, e PNF se manifesta como um evento mais grave, de evolução catastrófica, no qual ocorrem necrose tecidual, coagulopatia, instabilidade hemodinâmica, hipoglicemia, e falência respiratória e renal.

Todos os relatos foram identificados em casos de transplante hepático. Entretanto, as observações clínicas realizadas foram obtidas por uma análise sistêmica e uma macrovisão do comportamento tecidual do transplante de órgãos mediante a uma lesão isquêmica.

O DPEC que corresponde a insuficiência primária do órgão transplantado, é proposto por Mangini et al. (2015) como a primeira causa de mortalidade precoce após o transplante de coração, correspondendo a 36% das mortes relacionadas na pesquisa nos primeiros 30 dias de cirurgia e acompanhamento pós-operatório.

Quadro 1. Classificação de rejeição mediada por anticorpos

pAMR 0	Negativo para rejeição mediada por anticorpos (estudos histopatológicos e imunopatológicos negativos)
pAMR 1 (H +)	A rejeição mediada por anticorpos é 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 (1+)	A rejeição mediada por anticorpos é apenas imunopatológica (ausência de achados histopatológicos e presença de achados imunopatológicos - imuno-histoquímica ou imunofluorescência para C4d)
pAMR 2	Definido 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

Fonte: Modificado de Berry, Mangini et al. (2015). pAMR: Rejeição Mediada por Anticorpo patológico.

Quadro 2 Classificação da rejeição celular aguda

Grau	Descrição
OU	Ausência de infiltração inflamatória 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, nota intermediária)	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, muitas vezes com caráter polimórfico de infiltrado inflamatório, incluindo neutrófilos e eosinófilos, hemorragia, vasculite e necrose de miócitos

Fonte: Modificado de: Stewart, Mangini et al. (2015)

Enquanto Neves et al. (2016) cataloga tais sinais clínicos de EAD e PNF em transplantes hepáticos, que visto de forma sistêmica, é possível atribuir para realidade cardíaca, Mangini et al. (2015) pesquisa o mesmo comportamento DPEC em corações transplantados cuja sensibilidade de causa seja infiltrado inflamatórios. Para a autora, a rejeição celular aguda é o tipo mais frequente e caracteriza-se pela presença de células inflamatórias no miocárdio. De acordo com a pesquisa de Mangini et al. (2015), a causa de disfunção primária de enxerto foi o infiltrado inflamatório do miocárdio, que resultou a morte

de 67% dos pacientes analisados. Segundo a pesquisadora, a mediana do CD3 na imuno histoquímica foi maior nos pacientes com disfunção primária do enxerto quando comparada aos pacientes sem disfunção. Mangini et al. (2015) apontam que, entre as complicações precoces que podem afetar a sobrevida do transplantado, a insuficiência primária do enxerto, disfunção do ventrículo direito e infecções estão em primeiro plano quanto as recorrentes nos primeiros dias de transplante, enquanto as complicações tardias incluem (a longo tempo) o desenvolvimento de neoplasias. Manzano et al. (2010) atribuíram o infiltrado inflamatório como um precursor considerável e fator decisivo no prognóstico em neoplasias malignas. A pesquisa de Mangini et al. (2015) já tinha detectado o infiltrado inflamatório que está intimamente ligado ao desenvolvimento de neoplasias, o que reforça a severidade das complicações do transplante cardíaco.

Sintomatologia e manifestações clínicas da rejeição

Sinogas et al. (2002) propõe em seu trabalho que ocorrem três tipos de rejeição que são considerados essenciais em casos de transplantações: a) hiperaguda, b) aguda e c) crônica. A sintomatologia é apresentada de forma geral em todos os casos de rejeição, como febre, aumento da pressão arterial, edemas ou aumento súbito de peso, mudança na ritmia cardíaca, falta de ar, algia e hipersensibilidade no local do transplante.

Bases imunológicas responsáveis pela rejeição

Para Sinogas et al. (2002), o bom resultado para qualquer tipo de transplante está voltado para a habilidade de manter sob controle as respostas imunológicas que o sistema imune do organismo é capaz de produzir. Ou seja, o bom transplante se dá na reavaliação da capacidade imunológica do próprio paciente em não lançar de ataques ao tecido transplantado, isso se dá pela prevenção de toda e qualquer resposta súbita de produção de anticorpos específicos e no monitoramento do organismo em se adaptar ao novo membro. Mediante as análises do autor referido, é possível inferir que, os principais genes envolvido na ação de reconhecer os antígenos externos, o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) estão localizados no braço curto do cromossoma 6 (Sinogas et al., 2002). O Complexo de Histocompatibilidade Maior, é uma região densa de genes encontrada na maioria dos vertebrados. Tem função importante no sistema imune e também autoimune. A carga proteica codificada por MHC são expressas na membrana das células, e faz a apresentação de antígenos próprios (fragmentos de peptídeos da célula propriamente dita) e antígenos externos (uma porção de microrganismos invasores) para o linfócito T, que tem a função hábil de matar o patógeno ou células infectadas ou com função prejudicada (no caso, linfócito T com ação específica: NK). Evidentemente, nos pacientes veterinários, estes genes codificam uma conjuntura de carga proteica na superfície da membrana celular. Estes, por sua vez, são denominados de aloantígenos.

Os aloantígenos são teoricamente rotulados como os antígenos de leucócitos humanos (HLA – Human leukocyte antigens) e o seu elevado polimorfismo permite ao sistema imunitário reconhecer antígenos self e non-self (Sinogas et al., 2002). Self – proteínas produzidas pelo próprio organismo, Non-self – proteína produzida por um corpo estranho. De acordo com a teoria, o complexo de histocompatibilidade maior preponderantes nas superfícies celulares são os MHC de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C). Tal classe proteica tem a função de reconhecimento de proteínas oriundas dos antígenos externalizados, o que, por consequência, engloba a realidade dos tecidos transplantados. A constituição proteica do tecido transplantado será analisada pelos linfócitos T (LT) como se fosse analisado uma célula de especificidade antígenoica.

Comumente, as células da classe referida no parágrafo anterior, classe I, são compostos por LT citotóxicos e CD8+ que necessitam de uma reação imunológica anterior para serem ativados, o que seria necessariamente uma reação de desencadeamento pela participação da CD4+ em seus ciclos de ligação com a CD28 após ativação por célula dentrítica ou macrófago.

De acordo com os estudos de imunologia, linfócitos citotóxicos e células CD8+ ao serem ativados na reação imunológica, pois CD8+ é uma célula virgem, ou seja, não produz sua própria interleucina 2 (IL-2), produziram IL – 2 que será usada como substância ativadora para a maturação de linfócitos T e B. Todo esse processo resultará em um maior número de células de defesa do organismo para defendê-lo de um “ataque” ao tecido invasor, que é o tecido transplantado (Figura 1).

Por outro lado, Sinogas et al. (2002) argumentam que, os MHC de classe II (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ) apenas se encontram em células que apresentam antígenos (APC – antigen-presenting cells) como os macrófagos, linfócitos B e células dendríticas. De acordo com os autores, é possível inferir que, os MHC de classe II são os responsáveis por desempenhar o papel predominante na resposta imunitária inicial ao antígenos que são reconhecidos pelas células de defesa como antígenos, isto é, os tecidos transplantados.

A superfície de conta do antígeno non-self, os HLA de classe II activam os linfócitos TH (helper ou CD4⁺) que, por sua vez, sofrem uma expansão clonal pela produção de citocinas reguladoras (Sinogas et al., 2002).

Figura 1. Representação esquemática da resposta imune a um aloenxerto. **CD2** – binding adhesion molecule; **CD58** – antígeno associado à função linfocítica (LFA-3); **IL-1** – Lymphocyte-activating factor; **IL-6** – B cell stimulating factor; **TNF** – tumor necrosis factor. **Fonte:** Sinogas et al. (2002).

Limitações do estudo

Trata-se aqui de uma alusão, dias tão esperados, do que o futuro científico tem a oferecer para a realidade de prática de transplantes na área clínica médica humana e veterinária. Uma visão futurística dos problemas que poderão ser resolvidos, anulados ao levar em consideração os passos para o avanço científico que já estão sendo impressos em impressoras 3D em Israel. Todas as abordagens teóricas e os delineamentos de dados e porcentagens analisados nos parágrafos anteriores remete ao que poderá não ser mais realidade na medicina. Um futuro que já é palpável, um futuro que já é hoje.

Considerações finais

Escrever sobre o que está sendo estudado e desenvolvido hoje, que possui a primeira amostragem nas mídias e redes sociais é bastante complexo. Não há muita publicação a respeito, não há registros e nem divulgação com dados para serem analisados pelas universidades e centros de pesquisa.

No ano de 2019, cientistas israelenses divulgam para o mundo um coração desenvolvido por células humanas trabalhadas em laboratório capazes de gerar um coração pulsante do tamanho do coração de um coelho.

A estimativa é que, a sociedade terá acesso a um transplante de coração, e também de outros órgãos, onde não haverá risco de rejeição, morte celular/tecidual, infecção, contaminação por parte do receptor e nem doador. O transplante cardíaco cujo coração desenvolvido em laboratório com as células do próprio paciente não evoluirá em Disfunção Primária do Enxerto Cardíaco. O transplante cardíaco cujo coração desenvolvido em laboratório com as células do próprio paciente não ocorrerá o reconhecimento das células do sistema imunológico em relação o tecido transplantado como uma invasão antigênica.

O transplante cardíaco cujo coração desenvolvido em laboratório com as células do próprio paciente não estimulará a medula óssea a produzir mais glóbulos brancos, e também não desencadeará uma reação bioquímica com as células CD4+ e posterior, CD8+ e linfócitos citotóxicos para aumentar a emissão de interleucina 2.

A expectativa da ciência para a prática de transplantes tanto para a área clínica cirúrgica humana quanto veterinária, é fazer uma reposição do órgão feito sob medida para o paciente. Uma substituição de algo que pertence o paciente a nível celular.

Referências bibliográficas

- Carvalho, R. G., Krichenko, A., Giublin, P., Varela, A., Amorin, M. J., Bueno, R. L., . . . Loures, D. R. (1986). Transplante heterotópico do coração sem auxílio da circulação extracorpórea: estudo experimental em cães. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 1(2):49-56.
- CONIB – Confederação Israelita do Brasil. (2019). *Cientistas israelenses desenvolvem o primeiro coração em 3D*. Disponível em: < <http://www.conib.org.br/cientistas-israelenses-desenvolvem-o-primeiro-coracao-em-3d/> > publicado em 15/04/2019. Acessado em 19/04/2019
- Mangini, S., Alves, B. R., Silvestre, O. M., Pires, P. V., Pires, L. J. T., Curiati, M. N. C. & Bacal, F. (2015). Heart Transplantation. *Einstein*, 13(2):310-318.
- Manzano, A. C., Altemani, A., Martins, A. S., Del Negro, A. & Tincani, A. J. (2010). Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado linfocitário em biópsia de carcinoma espinocelular da língua e soalho oral e sua implicação prognostica. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça Pescoço*, 39(4):270-276.
- Mendes, V. N., Pereira, T. S. & Matos, V. A. (2016). Diagnosis of rejection by analyzing ventricular late potentials in heart transplant patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(2):136-144.
- Neves et al. (2016)
- Oliveira, A. L. A. (2007). Transplante cardíaco em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35(Supl 2):281-282.
- Pimentel, W., Sarsur, M. & Dadalto, L. (2018). Autonomia na doação de órgãos *post mortem* no Brasil. *Revista Bioética*, 26(4):530-536.
- Sinogas, C., Costa, H., Vale, P. & Águas, R. (2002). A doença graft vs. host. *Imunologia*, 11-12.

Recebido: 2 de maio, 2019.

Aprovado: 29 de maio, 2019.

Publicado: 2 de julho, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.