

# Incidência de coronariopatia após o transplante cardíaco ortotópico

Alfredo I. FIORELLI\*, Noedir A. G. STOLF\*, Pedro GRAZIOSI\*, Edmar A. BOCCHI\*, Fábio BUSNARDO\*\*, Fábio GAIOTTO\*\*, Lourdes HIGUSHI\*, Shiguemitsu ARIÊ\*, Adib D. JATENE\*

RBCCV 44205-233

FIORELLI, A. I.; STOLF, N. A. G.; GRAZIOSI, P.; BOCCHI, E. A.; BUSNARDO, F.; GAIOTTO, F.; HIGUSHI, L.; ARIÊ, S.; JATENE, A. D. - Incidência de coronariopatia após o transplante cardíaco. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 9 (2): 69-80, 1994.

**RESUMO:** O presente estudo tem por finalidade analisar tardiamente o padrão anatômico evolutivo das artérias coronárias do coração transplantado. Para cumprir tal proposição foram selecionados 22 pacientes submetidos ao transplante cardíaco ortotópico, com seguimento pós-operatório superior a 36 meses. As variáveis eleitas para este fim foram aferidas anualmente até o quinto ano de pós-operatório. A análise da ventriculografia mostrou a estabilidade da fração de ejeção ( $p=0,99$ ) em valores normais. A cineangiocoronariografia seqüencial evidenciou incidência crescente de lesões arteriais com comprometimento da função contrátil. As lesões obstrutivas acometeram as artérias coronárias difusamente, com predomínio no território distal. Os episódios de rejeição aguda e a etiologia da cardiomiopatia não modificaram a evolução natural da aterosclerose coronária.

**DESCRITORES:** transplante cardíaco, evolução, artérias coronárias; transplante cardíaco, aterosclerose coronária; transplante cardíaco, ortotópico.

## INTRODUÇÃO

A evolução clínica dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco mudou com a introdução da ciclosporina-A, tendo em vista suas peculiaridades e seus efeitos colaterais<sup>15, 17</sup>; as diferentes alterações que o coração transplantado sofre a longo prazo têm sido objeto de vários estudos<sup>9, 12, 14, 17, 39</sup>.

GREENBERG *et alii*<sup>16</sup>, em 1985, compararam os parâmetros hemodinâmicos no pós-operatório tardio após o transplante com o grupo controle e encontraram diferenças significativas com elevação da pressão média da aorta, da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção. Ao contrário, FRIST *et alii*<sup>12</sup>, em 1987, analisando a evolução de seus pacientes 4 anos

após o transplante, demonstraram estabilidade, em valores normais, da fração de ejeção ventricular, do índice cardíaco e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. A hipertensão arterial foi uma constante em todos os casos analisados por eles e o seu aparecimento foi atribuído ao uso da ciclosporina-A.

VON SCHEIDT *et alii*<sup>39</sup>, em 1991, investigando pacientes com período de observação de até 7 anos, encontraram alterações hemodinâmicas discretas, com maior prevalência de anormalidades nos seguintes parâmetros: pressão arterial, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e resistência vascular sistêmica. Observações semelhantes foram encontradas em estudo anterior<sup>9</sup>.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\*\* da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Alfredo Fiorelli, Rua Morgado de Mateus nº 126/81, Vila Mariana, 04015-050 São Paulo, SP, Brasil.

A hipertensão arterial sistêmica, a fibrose miocárdica, os surtos agudos de rejeição e a aterosclerose coronária têm sido apontados como importantes fatores que interferem a longo prazo na função do coração transplantado<sup>8, 12, 27</sup>; contudo, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por tais eventos não estão totalmente elucidados<sup>8, 12, 15, 24, 27, 30</sup>. Outros fatores também têm sido responsabilizados pelo aparecimento de anormalidades no seu desempenho após o transplante, tais como: resistência vascular aumentada e estado simpaticomimético exacerbado, devido à desnervação do coração, que atua na resistência vascular sistêmica e na elevação reflexa da frequência cardíaca<sup>12, 23, 39</sup>.

A longo prazo, a aterosclerose coronária acelerada tem limitado a sobrevida dos pacientes e constitui o principal fator responsável pela indicação de novo transplante cardíaco<sup>14, 17</sup>. A obstrução coronária tem sido considerada consequência da rejeição de caráter crônico e persistente que acomete fundamentalmente as artérias coronárias<sup>2, 29</sup>.

A patogênese e os fatores coadjuvantes que atuam no aparecimento da aterosclerose acelerada continuam incertos<sup>2, 7, 14, 17</sup>. Entre eles, discute-se a participação da agregação plaquetária sobre as lesões endoteliais e a ação de anticorpos citotóxicos<sup>19, 26</sup>. Mais recentemente tem-se demonstrado a correlação entre a doença coronária e a infecção por citomegalovírus<sup>25</sup>. Finalmente, a alteração dos lípidos pode ser fator coadjuvante no aparecimento dessa complicação após o transplante<sup>14, 30</sup>.

A coronariografia rotineira é o exame fundamental para o diagnóstico da aterosclerose acelerada, pois os exames não invasivos apresentam baixa sensibilidade para sua identificação precoce<sup>14, 33</sup>. A manifestação clínica mais freqüente nas formas avançadas da aterosclerose é o infarto silencioso do miocárdio que resulta em disfunção cardíaca e até mesmo na morte súbita<sup>4, 14, 17</sup>.

A incidência da coronariopatia no transplante cardíaco é variável. Desde as primeiras publicações, tem sido observada em cerca de 20% a 30% dos pacientes ao final do terceiro ano de evolução pós-operatória e em 40% ao final do 5º ano<sup>13-15, 17, 35</sup>. A severidade das obstruções coronárias tende a aumentar com o tempo de evolução do paciente<sup>14, 17</sup> e os diferentes esquemas de imunossupressão não têm modificado significativamente a incidência da aterosclerose<sup>17, 30</sup>.

O presente estudo tem por finalidade avaliar seqüencialmente o aparecimento de alterações que ocorrem nas artérias coronárias após o transplante cardíaco ortotópico e suas possíveis interferências no desempenho do miocárdio.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

### Casuística

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), no período de março de 1985 a dezembro de 1991 (91 meses), 90 pacientes portadores de insuficiência cardíaca em fase terminal foram submetidos ao transplante cardíaco ortotópico. Todos os pacientes foram operados e acompanhados pela mesma equipe médica e multiprofissional. Para o desenvolvimento da presente investigação foram selecionados 22 pacientes desta série, com período de evolução superior a 36 meses.

A idade dos pacientes variou entre 27 e 60 anos, com média de 42,3 anos e desvio padrão de 8,7 anos. Vinte (90,9%) pacientes são do sexo masculino e 2 (9,1%) do sexo feminino, sendo 18 (81,8%) pacientes da raça branca, 2 (9,1%) da raça negra e 2 (9,1%) da raça amarela.

A etiologia da doença cardíaca foi: cardiomiopatia dilatada em 12 (54,6%) pacientes, isquêmica em 7 (31,8%) e chagásica em 3 (13,6%) pacientes.

O período de evolução clínica pós-operatória esteve compreendido entre 36 e 78 meses, com média de 57,1 meses e desvio padrão de 12,6 meses. O protocolo de seguimento clínico pós-operatório foi o mesmo para todos os pacientes, incluindo a avaliação clínica e o estudo cineangiocoronariográfico.

A idade dos doadores variou entre 15 e 41 anos, com média de 25,9 anos e desvio padrão de 7,4 anos, sendo 21 (95,5%) homens.

O transporte do órgão foi utilizado em 2 (9,1%) oportunidades; nos demais (90,9%) a cardiectomia foi realizada em sala no mesmo centro cirúrgico do receptor. O tempo de anoxia do órgão variou entre 66 min. e 165 min., com média de 85,5 min. e desvio padrão de 25,9 minutos.

O critério de normalidade do coração do doador foi baseado no cateterismo cardíaco em 17 (77,3%) casos, no exame ecocardiográfico em 11 (50,0%) e em 1 (4,5%), com transporte à longa distância, na inspeção do órgão a céu aberto.

### Método

O presente estudo tem por objetivo avaliar retrospectivamente o padrão evolutivo das artérias coronárias dos corações transplantados e analisar os principais fatores que possam interferir. Para tanto, foram selecionados os pacientes com se-

guimento pós-operatório superior a 36 meses, limitando-se o período da investigação até 60 meses. Todos os pacientes, no pré-operatório, haviam sido submetidos à mesma investigação multiprofissional, de acordo com o protocolo adotado no InCor.

#### *Avaliação Clínica*

O protocolo de avaliação geral dos pacientes compreendeu o estudo das seguintes funções: renal, hepática, cardiovascular, imunológica, gastrointestinal, respiratória, neurológica, metabólica e provas sorológicas destinadas a identificação de eventual infecção.

Na análise da função do sistema cardiovascular associou-se o cateterismo cardíaco completo. As determinações das pressões no tronco pulmonar e o cálculo da resistência vascular pulmonar foram realizados em condições basais e após a administração de vasodilatadores (nitroprussiato de sódio, prostaciclina, ou ambos). Os pacientes que mantiveram resistência vascular pulmonar superior a 480 dinas/seg.  $\text{cm}^{-5}$ , mesmo após o uso destas drogas, foram considerados contra-indicados para o transplante cardíaco ortotópico.

A investigação clínica do coração a ser transplantado teve por base o exame clínico cardiológico associado ao eletrocardiograma, à radiografia do tórax, ao ecocardiograma e, em situações especiais, ao cateterismo cardíaco.

A histocompatibilidade entre o doador e o receptor foi avaliada através da compatibilidade obrigatória entre os grupos sanguíneos ABO e a obtenção do resultado negativo da prova cruzada entre os linfócitos do doador e o soro do paciente receptor ("Cross-match"). Nos pacientes receptores cuja reatividade linfocitária fosse inferior a 10%, frente a um painel de linfócitos, não houve a obrigatoriedade de se aguardar o resultado deste exame para se iniciar a operação.

O protocolo de imunossupressão imediato, adotado nos 9 (41%) primeiros pacientes consistiu de 15 mg/kg de peso corpóreo de ciclosporina-A antes da operação e manutenção com níveis sanguíneos entre 800  $\mu\text{ml}$  e 1200  $\mu\text{ml}$ . No intra-operatório, foi administrado também 1,0g de metilprednisolona que, a partir do segundo dia de operação, passou para prednisona na dose de 1,0 mg/kg de peso corpóreo. Um (4,5%) paciente recebeu ciclosporina-A, de acordo com o esquema acima descrito, e 1,5 mg/kg a 2,0 mg/kg de peso corpóreo de azatioprina, devido ao diabetes melito. Nos demais (54,5%) pacientes, adotou-se o esquema triplice com ciclosporina-A, azatioprina e corticóide, sendo

que nestes casos a ciclosporina-A foi reduzida para 5mg/kg de peso corpóreo.

Na fase tardia todos os pacientes passaram a receber o esquema triplice de imunossupressão, de acordo com a avaliação clínica, biopsia endomiocárdica e cintilografia miocárdica com Gálio.

O estudo das alterações anatômicas das artérias coronárias foi apoiado na cineangiocoronariografia seriada, realizada no seguimento clínico, e no exame anatomopatológico dos pacientes que faleceram. Os exames angiográficos selecionados, do primeiro ao quinto ano após o transplante, foram agrupados nos respectivos anos de evolução, assim denominados A1, A2, A3, A4 e A5.

Foram selecionados 80 estudos cineangiocoronariográficos, assim distribuídos: 22 exames com  $12,0 \pm 3,5$  meses (A1), 20 com  $24,0 \pm 5,6$  meses (A2), 19 com  $36,0 \pm 5,8$  meses (A3), 12 com  $48,0 \pm 6,1$  meses (A4) e 7 exames com  $60,0 \pm 8,1$  meses (A5).

O padrão anatômico das artérias coronárias na análise evolutiva não foi comparado com o resultado pré-operatório dos pacientes, devido a mudança de coração. O exame do coração doado serviu como critério de normalidade do órgão.

#### *Padronização da Cinecoronariografia*

Considerando-se os vários cateterismos realizados, a via de acesso foi a mais adequada para cada caso, artéria braquial direita, esquerda ou punção percutânea da artéria femoral. A cinecoronariografia foi realizada pela técnica de SONES & SHIREY<sup>34</sup>, de acordo com a padronização do Serviço<sup>1</sup>. A cineangioventriculografia esquerda foi realizada em projeção oblíqua anterior direita a 30°. A nomenclatura utilizada para o estudo das coronárias foi a adotada pelo Serviço de Hemodinâmica<sup>1</sup>.

Os exames foram observados separadamente por dois médicos do Serviço e de modo seqüencial, utilizando-se o consenso nos casos duvidosos.

Tendo em vista as particularidades próprias do transplante cardíaco e a ausência de um critério aceito universalmente no relato das lesões coronárias, adotou-se a classificação abaixo descrita, na análise qualitativa das coronariografias.

#### **Quanto à gravidade das lesões:**

As lesões coronárias foram divididas em três graus:

- **Grau 0 - Sem Lesões:** ausência de lesões detectáveis qualitativamente ou com pequenas alterações parietais sem obstrução.
- **Grau 1 - Discreta:** lesões proximais menores

que 40%, lesões distais menores que 50% ou acometimento apenas de um ramo secundário.

- **Grau 2 - Moderada:** lesões proximais menores que 70% e maiores que 40%, lesões distais maiores que 50% ou acometimento de dois ou mais ramos secundários.
- **Grau 3 - Grave:** lesões proximais maiores que 70% ou com ramos distais ocluídos.

#### Quanto ao aspecto da lesão:

Quanto ao aspecto da lesão adaptou-se a classificação feita por GAO *et alii*<sup>13</sup>:

- **Tipo 0:** ausência de lesões detectáveis.
- **Tipo 1:** lesão proximal em vasos epicárdicos primários (tronco de artéria coronária esquerda, interventricular anterior, circunflexa ou artéria direita) ou secundários (marginais, diagonais ou ambas); focal, com uma ou múltiplas estenoses, concêntrica(s) ou excêntrica(s).
- **Tipo 2:** lesão distal nos vasos supracitados ou em seus ramos, apresentando uma das seguintes alterações: afilamento difuso, concêntrico com aumento gradual ou abrupto da severidade distalmente; desaparecimento de ramos secundários, obliterações distais ou ambos, e irregularidades com lesão focal mais significativa em segmentos distais.
- **Tipo 3:** associação de lesões dos tipos 1 e 2.

#### Padronização da Ventriculografia

Os filmes de cateterismo, com auxílio de um "Tagarno", foram projetados, e escolhidas as imagens mais representativas da sístole e da diástole do ventrículo esquerdo, copiando-as para uma folha de papel. As imagens das ventriculografias foram transferidas para um microcomputador, com o auxílio de uma mesa digitadora, e analisadas por programa especialmente desenvolvido pelo Serviço de Informática Médica do InCor<sup>5</sup> na determinação da fração de ejeção (FE).

#### Correlação da Coronariopatia com a Rejeição Aguda e com a Etiologia da Miocardiopatia.

Houve impossibilidade de se correlacionar estatisticamente o aparecimento de coronariopatia, durante o período de estudo, com o número de episódios de rejeição aguda e a etiologia da cardiomiopatia, considerando-se a reduzida casuística. Portanto, optou-se apenas pela determinação das incidências percentuais em cada grupo de pacientes.

#### Análise Estatística

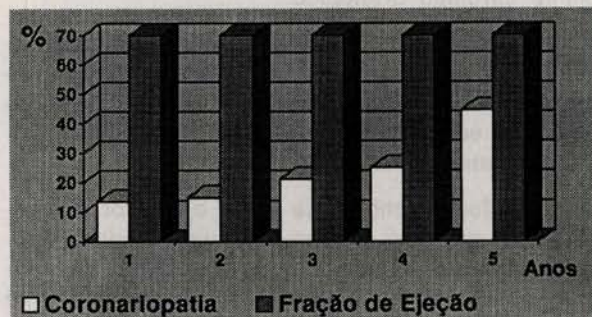
Para fins de análise estatística as variáveis aferidas foram divididas em dois grupos: qualitativas e quantitativas.

Para o estudo comparativo das variáveis qualitativas, gravidade e tipo de lesão coronária (Tabela 1), durante os 5 anos utilizou-se a análise de variância não paramétrica - Kruskal-Wallis. O resultado foi obtido pela transformação H do valor do teste.

Para as comparações da variável quantitativa (FE) (Gráfico 1), entre os cinco anos, onde foram utilizados todos os dados disponíveis, foram realizados estudos através da análise de variância, sendo o resultado obtido pela transformação F do teste.

Todos os testes tiveram seu valor de significância expresso (p) e foram considerados significantes com probabilidade inferior a 0,05.

GRÁFICO 1  
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA OCORRÊNCIA DE CORONARIOPATIA E OS VALORES MÉDIOS DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO EM FUNÇÃO DO TEMPO DE EVOLUÇÃO



#### RESULTADOS

Após o transplante, 21 (95,4%) pacientes evoluíram em classe funcional I e 1 (4,5%) em classe funcional II. Neste último paciente (caso 1), os exames ecocardiográficos realizados a partir do segundo mês após o transplante mostravam depressão da fração de ejeção e a cinecoronariografia realizada após 1 ano mostrava obstruções graves das artérias coronárias com hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo (Figura 1).

No final do 5º ano de evolução (A5) havia 18 (81,8%) pacientes sobreviventes que se encontravam assim distribuídos: 17 (94,4%) pacientes em classe funcional I e 1 (5,6%) paciente (caso 10) em classe funcional II, sendo que neste último caso foi

indicado novo transplante, devido a grave coronariopatia, porém o paciente recusou o procedimento.

A distribuição percentual de coronariopatia nos pacientes em função do tempo de evolução pós-operatória acha-se representada no Gráfico 1. Nota-se que a incidência de lesão coronária aumentou progressivamente, quadruplicando do 1º para o 5º ano de seguimento clínico; no 5º ano de controle (A5), 44,4% dos pacientes apresentavam algum grau de lesão obstrutiva evidente na angiografia coronária.

#### Gravidade da Lesão Coronária

Dos 22 pacientes, 6 (27,3%) (casos 1, 3, 9, 10, 12 e 15) desenvolveram aterosclerose acelerada, sendo que 3 (13,6%) pacientes (casos 1, 3 e 12) no primeiro ano após o transplante, 2 (9,1%) (casos 9 e 10) no terceiro ano e 1 (4,5%) paciente (caso 15) no quinto ano de seguimento.

Dos 3 pacientes que apresentaram lesão no primeiro ano, 2 (66,6%) mantiveram o mesmo grau de gravidade durante o período analisado (caso 1 - grau 3 e caso 12 - grau 1) e 1 (33,3%) paciente apresentou piora no quarto ano de evolução (caso 3 - de grau 1 para 2).

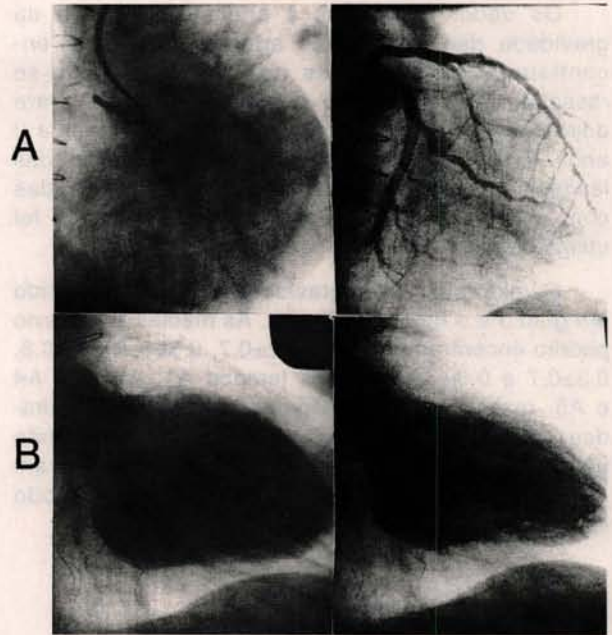


Fig. 1 - Cinecoronariografia realizada um ano após o transplante, onde pode-se observar presença de coronariopatia grave (tipo 3) com oclusão da coronária direita, lesões críticas na interventricular anterior e circunflexa. A ventriculografia esquerda exibe hipocinesia difusa severa.

**TABELA 1**  
DISTRIBUIÇÃO DA GRAVIDADE E O TIPO DE LESÃO CORONÁRIA A LONGO PRAZO NO TRANSPLANTE

Nº do Caso	LESÃO CORONÁRIA																			
	GRAVIDADE					TIPO														
	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5										
01	3	3	3	-	-	3	3	3	-	-										
02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
03	1	1	-	2	-	2	2	2	2	-										
04	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-										
05	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-										
06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
07	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-										
08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
09	0	0	1	1	1	0	0	2	2	2										
10	0	-	2	-	3	0	-	2	-	3										
11	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-										
12	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2										
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
14	0	0	0	-	3	0	0	0	-	3										
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
16	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-										
17	0	0	0	-	-	0	0	0	-	-										
18	0	0	0	-	-	0	0	0	-	-										
19	0	0	0	-	-	0	0	0	-	-										
20	0	0	0	-	-	0	0	0	-	-										
21	0	0	0	-	-	0	0	0	-	-										
22	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-										
<b>Máximo</b>	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3										
<b>Mínimo</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
<b>Média</b>	0,2	0,3	0,4	0,3	0,9	0,3	0,4	0,6	0,5	1,1										
<b>DP</b>	0,7	0,7	0,8	0,7	1,3	0,8	0,9	1,0	0,9	1,4										
<b>Estatística</b>	H=4,5194(*)					P=0,3401					H=4,5989(*)					P=0,3310				

(\*) Análise de variância não paramétrica - KRUSKAL-WALLIS, DP - Desvio Padrão A1, A2, A3, A4 e A5 - Tempo, em anos, de realização dos cateterismos após o transplante.

Os dados referentes à análise qualitativa da gravidade das lesões das artérias coronárias encontram-se apresentados na Tabela 1. Deve-se ressaltar que, quando o intervalo de tempo entre dois exames cinecoronariográficos era superior a 2 anos e não havia mudança na quantificação das lesões, as lacunas entre eles foram preenchidas com o mesmo grau de gravidade. Esta tática foi utilizada para facilitar o tratamento estatístico.

O valor máximo da gravidade da lesão foi aferido em grau 3 e o mínimo em zero. As médias e o desvio padrão encontrados foram:  $0,2 \pm 0,7$ ,  $0,3 \pm 0,7$ ,  $0,4 \pm 0,8$ ,  $0,3 \pm 0,7$  e  $0,9 \pm 1,3$ , para os tempos A1, A2, A3, A4 e A5, respectivamente. Comparando-se os resultados obtidos através da análise de variância não paramétrica (teste de Kruskal-Wallis) não foram encontradas diferenças significativas no período estudado ( $H = 4,5194$ ) ( $p = 0,3401$ ).

#### Tipo da Lesão Coronária

Dos 6 (27,3%) pacientes (casos 1, 3, 9, 10, 12 e 15) que desenvolveram aterosclerose coronária, 4 (66,7%) (casos 3, 9, 10 e 12) apresentavam lesão do tipo 2 e os outros dois (33,3%) pacientes (casos 1 e 15) do tipo 3. Apenas o paciente de número 10 no quinto ano de evolução passou de lesão do tipo 2 para o tipo 3.

Os dados referentes à análise qualitativa do tipo de lesão que ocorreu nas artérias coronárias encontram-se apresentados na Tabela 1.

Quanto ao aspecto da coronariopatia, as lesões

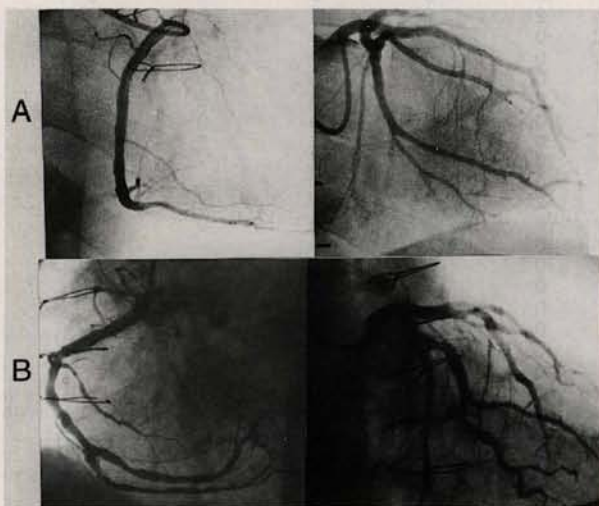


Fig. 2A - Lesão coronária com discreto acometimento aterosclerótico e obstruções dos segmentos distais em artérias de pequeno calibre (tipo 0). B: Cinecoronariografia evidenciando irregularidades parietais difusas e severas, com acometimento mais intenso nos segmentos distais (tipo 2).

encontradas foram do: tipo 0 em 68,2% dos exames (Figura 2-A), tipo 2 em 18,2% (Figura 3-B) e de tipo 3 em 13,6% dos exames (Figura 1). As médias e os desvios padrão encontrados foram:  $0,3 \pm 0,8$ ,  $0,4 \pm 0,9$ ,  $0,6 \pm 1,0$ ,  $0,5 \pm 0,9$  e  $1,1 \pm 1,4$ , para os tempos A1, A2, A3, A4 e A5, respectivamente. Aplicando-se a análise de variância não paramétrica (teste de Kruskal-Wallis) não foram encontradas diferenças significativas no período estudado ( $H = 4,5989$ ) ( $p = 0,3310$ ).

#### Avaliação da Ventriculografia

Comparando-se os resultados da FE, entre 5 anos, não foram encontradas alterações significativas, assim como não foi possível o estabelecimento de grupos de pacientes que apresentassem tendência de aumento, redução ou manutenção deste parâmetro.

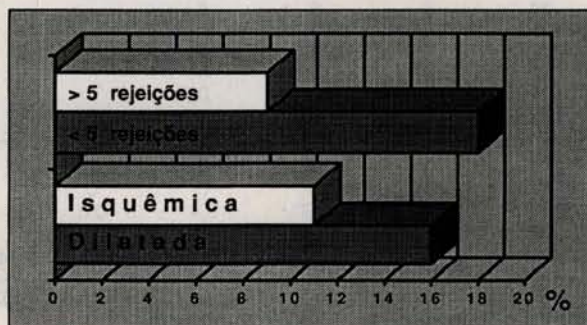
O valor máximo da FE foi de 0,88 e o mínimo de 0,36, cujas médias e desvio padrão obtidos, nos períodos considerados, foram:  $0,72 \pm 0,11$ ,  $0,72 \pm 0,09$ ,  $0,72 \pm 0,09$ ,  $0,73 \pm 0,16$  e  $0,72 \pm 0,18$ , para os tempos A1, A2, A3, A4 e A5, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os valores obtidos, sendo  $F = 0,041$  e  $p = 0,9968$ . O Gráfico 1 apresenta a curva das médias da FE obtidas durante a investigação.

#### Aparecimento de Coronariopatia em Função da Rejeição Aguda e da Etiologia da Cardiomiopatia

Não foi possível o tratamento estatístico na análise da incidência de coronariopatia em função dos episódios de rejeição aguda e a etiologia da cardiomiopatia devido a pequena casuística, cujos valores percentuais encontram-se representados no Gráfico 2.

GRÁFICO 2

INCIDÊNCIA DE CORONARIOPATIA EM FUNÇÃO DO NÚMERO DE EPISÓDIOS DE REJEIÇÃO AGUDA E DO TIPO DE CARDIOMIOPATIA.



### Avaliação da Anatomopatologia

Durante o período de estudo, 6 (25,0%) pacientes (casos 1, 3, 4, 5, 7 e 11) faleceram. O tempo de evolução clínica variou entre 36 e 67 meses, com média de 52,5 meses e desvio padrão 12,3 meses. O intervalo entre o último cateterismo e o óbito variou entre 5 e 24 meses, com média de 14,3 meses e desvio padrão de 7,7 meses.

As principais causas de óbito foram infecção em 2 (33,3%) pacientes (casos 7 e 11), cardiopatia isquêmica em 2 (33,3%) (casos 1 e 5), morte súbita em 1 (16,6%) (caso 4) e tromboembolismo pulmonar em 1 (16,6%) (caso 3). Na Figura 3 pode-se observar a gravidade da obstrução coronária de um dos pacientes, que apresentou aterosclerose acelerada.

### COMENTÁRIOS

O transplante cardíaco tem representado uma das formas de tratamento da cardiomiopatia terminal de diferentes origens. A distribuição da etiologia da cardiomiopatia nesta série não difere de outras descritas na literatura, considerando-se apenas que o transplante na doença de Chagas é próprio do nosso meio <sup>10, 12, 15, 38</sup>.

A ocorrência de hipocontratibilidade miocárdica imediatamente ao transplante é freqüente, especialmente a do ventrículo direito. A associação de vasodilatadores às drogas inotrópicas constitui um recurso valioso nesta fase de adaptação <sup>11, 20, 23, 28</sup>. Posteriormente, o coração transplantado e adaptado sofre interferência de outros fatores, tais como: a ausência de inervação, os efeitos colaterais da imunossupressão, os episódios de rejeição aguda e a aterosclerose acelerada <sup>2, 14, 17</sup>.

### Cinecoronariografia

A obstrução progressiva das artérias coronárias, devido à aterosclerose acelerada, é o resultado final de uma agressão imunológica crônica à íntima do vaso, resultando no aparecimento da isquemia miocárdica silenciosa, que, ao lado da fibrose miocárdica, podem causar disfunções a longo prazo no coração transplantado <sup>2, 7, 19, 25-27, 29</sup>.

A aterosclerose acelerada é uma complicação tardia, de caráter silencioso, devido a desnervação, que compromete a sobrevivência a longo prazo dos pacientes <sup>2, 14, 17, 30</sup>. Nas formas mais graves, a sua manifestação clínica usual é a disfunção do ventrículo esquerdo ou a morte súbita, é o emprego da cinecoronariografia anual é de fundamental importância no diagnóstico precoce da lesão coronária,

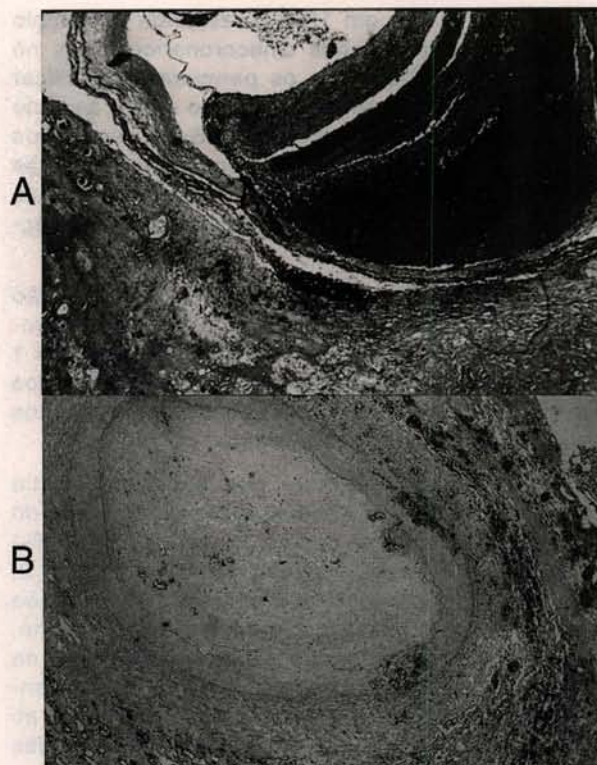


Fig. 3-A: Aterosclerose coronária severa com dilatação aneurismática, atrofia da camada média e trombose parcial da artéria (coloração Masson - x120) (caso 5). B: Artéria coronária com padrão clássico de aterosclerose após transplante cardíaco, com atrofia da camada média e obstrução total por placa aterosclerótica (coloração H&E - x120) (caso 1).

considerando-se que os exames não invasivos apresentam resultados com baixa sensibilidade <sup>13, 33</sup>.

Os nossos resultados mostram que a incidência da aterosclerose coronária no primeiro ano de evolução foi de 13,6%, aumentando progressivamente até 44,4% no quinto ano. Estes dados são comparáveis com os da literatura <sup>15, 17</sup> e a introdução da ciclosporina-A na imunossupressão não parece ter modificado a incidência dessa complicação <sup>15, 17, 25</sup>.

A lesão coronária ocorreu em 27,3% pacientes durante o período de estudo, teve caráter progressivo, exceto em 1 (16,7%) paciente, que evoluiu com lesão grau 3 desde o primeiro ano de pós-operatório. A coronariopatia, em 50,0% dos pacientes manifestou-se com lesão coronária grau 3 associada a redução da FE. Este fato indica que a lesão aterosclerótica é um dos fatores que tardiamente pode comprometer a função do ventrículo esquerdo. Comportamento semelhante foi observado por VON SCHEIDT *et alii* <sup>39</sup>, em 1991, que mostraram a tendência de aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo nos portadores de coronariopatia.

GAO *et alii*<sup>13</sup>, em 1988, realizaram um amplo estudo sobre os achados cinecoronariográficos no transplante cardíaco, que os permitiram classificar as lesões ateroscleróticas de acordo com o aspecto anatômico e a sua localização. Seus resultados mostraram que, nos corações transplantados, estas lesões são geralmente formadas por múltiplas estenoses que predominam inicialmente nos segmentos distais.

A classificação por nós adotada na descrição do aspecto das lesões é uma adaptação da proposta por GAO *et alii*<sup>13</sup>, onde na lesão do tipo 1 o acometimento se faz predominantemente nos segmentos proximais, na do tipo 2 nos segmentos distais e na do tipo 3 em ambos.

Os resultados revelam que a coronariopatia manifestou-se em 50,0% dos casos como lesão do tipo 2, em 33,3% como do tipo 3 e apenas 1 (17,7%) paciente desenvolveu inicialmente lesão do tipo 2, que evoluiu posteriormente para tipo 3. A lesão isolada do tipo 1 não ocorreu em nenhum paciente. Estes dados não diferem de outros apresentados na literatura, onde a lesão descrita do tipo 1 é frequentemente encontrada na doença aterosclerótica, ao contrário do tipo 2, que predomina nos corações transplantados.

A ocorrência de lesões críticas isoladas é muito rara no transplante e, quando aparecem, podem ser passíveis de angioplastia<sup>37, 39</sup>, possibilitando o aumento da sobrevida. VETROVEC *et alii*<sup>37</sup>, em 1988, relataram o emprego múltiplo deste método com a dilatação de 17 lesões em 5 pacientes. Neste grupo de pacientes a angioplastia não foi indicada em nenhum caso.

Nas angiografias por nós estudadas identificou-se apenas 1 (4,5%) paciente assintomático com fístula da artéria coronária, no terceiro ano de seguimento. A cinecoronariografia do doador era normal e provavelmente esta anormalidade represente uma seqüela das biópsias iterativas. SANDHU *et alii*<sup>32</sup>, em 1989, encontraram 8,0% de fístulas de artéria coronária após transplante cardíaco, considerado alto índice de ocorrência, comparando-se com pacientes controle (0,2%).

#### Ventriculografia

A facilidade no cálculo da FE, através da ventriculografia, tornou o método largamente difundido no estudo da função ventricular, e o erro imposto nesta determinação, pela variabilidade dos observadores, tem sido discutido na literatura<sup>6</sup>. A análise do movimento regional da parede do ventrículo tem oferecido informações adicionais na interpretação da ventriculografia<sup>6, 9</sup>, merecendo especial discussão.

A FE manteve-se dentro dos limites da normalidade sem diferenças significativas no período estudado. Contudo, a análise individual dos pacientes permitiu identificar que em 27,2% deles a FE foi inferior a 0,50.

Três pacientes desse subgrupo apresentaram baixos índices da FE desde o primeiro ano após o transplante. Nota-se que em 2 deles associou-se o desenvolvimento precoce de lesões graves nas artérias coronárias, sendo, por este motivo, indicado o novo transplante. Um paciente faleceu no 41º mês de evolução, aguardando doador, e o outro não aceita a nova operação.

Um paciente não apresentou alterações significativas na cinecoronariografia que justificassem a hipocinesia acentuada do ventrículo esquerdo. Têm sido descritas anormalidades semelhantes a essa como possível seqüela do coração do doador, apesar do ecocardiograma e do cateterismo não detectarem alterações no momento da operação<sup>22</sup>.

Metade dos pacientes com coronariopatia apresentaram redução da FE no quinto ano de evolução, que não se correlacionou com lesões significativas na cinecoronariografia. Cumpre salientar que um deles foi submetido a um cateterismo no sexto ano de evolução, após o encerramento do período de estudo, e demonstrou a presença de coronariopatia quantificada em grau 2. Possivelmente, esta coronariopatia teve origem mais antiga, compreendendo inicialmente a microcirculação e sendo, portanto, responsável pela redução da FE. GROSSMAN *et alii*<sup>18</sup> e VERANI *et alii*<sup>36</sup> encontraram redução da fração de ejeção para valores limites de 0,50, mesmo após um ano de transplante.

Os exames radioisotópicos têm desempenhado importante papel no seguimento dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco, porém a identificação do componente isquêmico tem oferecido resultados controversos<sup>8, 31, 33</sup>.

Assim, pode-se inferir que a função do ventrículo esquerdo, observada através da FE, tende a se manter estável a longo prazo, porém a doença aterosclerótica é um importante fator que interfere negativamente no seu desempenho. Convém destacar também que, no coração transplantado, a agressão coronária geralmente é difusa, iniciando-se nos vasos de pequeno calibre, com prejuízo da microcirculação. Este fato poderia explicar a deterioração lenta da FE, precedendo muitas vezes as lesões em artérias de maior calibre visíveis na angiografia, assim como a morte súbita, observada em um dos nossos pacientes.

Não é infreqüente a ocorrência de infarto do miocárdio após o transplante, mesmo com cinecoronariografia considerada normal. Nesta última situa-



ção tem-se valorizado o papel do vasoespasmismo coronário como potencial responsável pelo infarto, a despeito da desnervação cardíaca <sup>4, 21</sup>.

#### *Coronariopatia x Rejeição Aguda e Etiologia da Cardiomiopatia*

Os nossos resultados mostram que o número de rejeições agudas (moderada ou severa) não interferiu significativamente na FE, não diferindo da literatura <sup>8, 12, 20</sup>. FRIST *et alii* <sup>12</sup>, em 1987, também não encontraram deterioração da função do ventrículo esquerdo, a despeito da ocorrência de 2,2 episódios de rejeição/paciente no primeiro ano após o transplante.

LANZA *et alii* <sup>24</sup>, em 1984, não encontraram interferência significativa da etiologia da cardiomiopatia na evolução tardia dos pacientes submetidos ao transplante, sugerindo apenas que na doença reumática a sobrevida é mais favorável. Por outro lado, em relatos anteriores, temos referido que os pacientes com doença de Chagas têm apresentado maior morbidade e mortalidade em relação aos demais <sup>10</sup>.

Não foi possível a aplicação de um tratamento estatístico adequado na influência das rejeições e da cardiomiopatia no aparecimento de coronariopatia. Porém, observa-se que, em 18,2% pacientes que desenvolveram lesão coronária com severidade de grau 2 ou 3, os valores médios da FE estiveram abaixo da média geral. Este fato sugere que a doença aterosclerótica tende, progressivamente, a deteriorar a função ventricular após o transplante. Torna-se necessário aumentar o número de pacientes estudados e o tempo de investigação para confirmação.

#### *Anatomopatologia*

No período imediato ao transplante, a infecção e a rejeição representam as principais causas de óbito <sup>12</sup>. A curva de incidência de infecção acompanha a de rejeição, sendo mais elevada nos primeiros meses de evolução pós-operatória <sup>15, 27</sup>, quando os pacientes se encontram mais imunossuprimidos tornando-se, portanto, mais susceptíveis a esta complicação.

Tem-se referido na literatura que, entre as diversas causas de óbito após o primeiro ano de transplante, há diminuição progressiva por infecção e aumento por rejeição, ao lado de outras causas, tais como as neoplasias e a aterosclerose acelerada.

Na presente investigação, 25% dos pacientes

faleceram durante o estudo, com sobrevida média de 52,3±7,7 meses. As causas de óbito foram a cardiopatia isquêmica em 33,3% dos pacientes, a infecção em 33,3%, o tromboembolismo pulmonar em 16,7% e a morte súbita em 16,7% deles.

Observou-se que, em 83,3% das necropsias, havia sinais de comprometimento aterosclerótico coronário, enquanto a angiografia detectou apenas em 33,3%. Estes achados sugerem que a incidência da lesão coronária deve ser superior àquela observada em estudos cineangiográficos <sup>21</sup>. Por outro lado, estudos morfológicos têm demonstrado que grande número de disfunções ventriculares parecem ser decorrentes de alterações isquêmicas causadas por oclusão dos pequenos vasos intramurais não evidenciada na angiografia <sup>3, 29</sup>.

O exame microscópico das artérias coronárias dos nossos pacientes revelou lesões ateromatosas difusas com obstruções de graus variados, mais freqüentes e mais graves nos segmentos distais. As coronárias de um dos pacientes apresentavam importante atrofia da média, áreas de dilatação aneurismática ao lado de placas de ateroma com calcificação, à maneira de outras descrições da literatura <sup>2, 13</sup>.

BILLINGHAM <sup>2</sup>, em 1987, analisando 106 corações transplantados, relatou 2 tipos fundamentais de lesão nas artérias coronárias: 1 tipo formado por placas focais na íntima, semelhante às de origem aterosclerótica e outro por lesões difusas concêntricas próprias dos transplantes cardíacos. Neste último caso a proliferação intimal concêntrica ocorre sem dano da lâmina elástica interna, as lesões afetam de forma mais acentuada os ramos intramiocárdicos, podendo ser responsáveis por infarto ou pela morte súbita na presença de pequenas lesões das grandes artérias <sup>35</sup>.

PUCCI *et alii* <sup>29</sup>, em 1990, compararam os achados anatomopatológicos de dois grupos semelhantes de pacientes com transplante cardíaco, diferindo apenas no tempo de sobrevida: um grupo superior a 11 anos e outro inferior a 2 anos. Os seus resultados mostraram que nos corações transplantados de longa evolução o aspecto histopatológico das lesões se assemelhava ao padrão aterosclerótico natural, ao contrário do grupo de menor sobrevida que apresentavam padrão próprio do transplante, como descrito anteriormente.

Assim, a aterosclerose acelerada representa uma manifestação da rejeição crônica e é responsável pelo desenvolvimento gradativo da lesão coronária, de tal modo que, ao final do quinto ano, 44,4% dos nossos pacientes apresentavam alguma anormalidade na cinecoronariografia.

## CONCLUSÕES

- **A rejeição aguda e a etiologia da cardiomiopatia** não interferiram na função tardia do ventrículo esquerdo e na ocorrência de coronariopatia.
- **A aterosclerose acelerada** apresenta incidência crescente após o transplante e exerce efeito negativo na função do ventrículo esquerdo tardiamente.

- **A fração de ejeção do ventrículo esquerdo** manteve-se estável até o quinto ano de evolução pós-operatória, porém com incidência crescente de anormalidades nas determinações individuais, sugerindo tendência de depressão do seu desempenho a partir do terceiro ano, porém sem sinais de manifestação clínica.

RBCCV 44205-233

FIGURELLI, A. I.; STOLF, N. A. G.; GRAZIOSI, P.; BOCCHI, E. A.; BUSNARDO, F.; GAIOTTO, F.; HIGUSHI, L.; ARIÉ, S.; JATENE, A. D. - Incidence of coronariopathy after orthotopic heart transplantation. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 9 (2): 69-80, 1994.

**ABSTRACT:** The purpose of this study was to analyse late anatomical status of coronary arteries in patients (pts) in whom orthotopic heart transplantation(OHT) was performed. We studied 22 pts submitted to OHT with post-operative follow-up longer than 36 months. They were evaluated by cinecoronariography every year in a 5 years follow-up. Ventriculography analysis showed stability (in normal values) of the left ventricular ejection fraction ( $p=0,99$ ) during the follow-up period. The sequential coronary studies showed a progressive increase on incidence of abnormalities in coronary arteries with disorders of contractile function. The obstructive abnormalities were present in all segments but more in distal territories. The acute rejection episodes and cardiomyopathy etiologies didn't change the natural evolution of coronary atherosclerosis.

**DESCRIPTORS:** heart transplantation, follow-up, coronary arteries; heart transplantation, coronary atherosclerosis; heart transplantation, orthotopic.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ARIÉ, S.; FUJIOKA, T.; DIAMENT, J. - Arteriografia coronária. *Arq. Bras. Cardiol.*, 24: 55-68, 1971.
- 2 BILLINGHAM, M. E. - Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant. Proc.*, 19 (Supl. 5): 19-25, 1987.
- 3 BILLINGHAM, M. E.; CARY, N. R. B.; HAMMOND, M. E.; KEMNITZ, J.; MARBOE, C.; McCALLISTER, H. A.; SNOVAR, D. C.; WINTERS, G. L.; ZERBE, A. - A working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J. Heart Transplant.*, 9: 587-601, 1990.
- 4 BOCCHI, E.; HIGUSHI, M. L.; BELLOTTI, G.; KOWABOTA, V. S.; VIOLANTE, R.; ASSIS, C.; STOLF, N.; FIGURELLI, A. I.; BARRETTO, A. C. P.; PILEGGI, F.; JATENE, A. D. - Acute myocardial infarction with diffuse endarteritis, contractins bands, and distal thrombosis of the coronary arteries in a heart transplant patient. *J. Heart Lung Transplant.*, 11: 31-36, 199.
- 5 BRITO, M. T. - *Avaliação do movimento segmentar de parede do ventrículo esquerdo após reconstrução geométrica.* São Paulo, 1991. [Tese. Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
- 6 CHAITMAN, B. R.; DEMOTS, H.; BRISTOW, J. D.; ROSCH, J.; RAHIMTOOLA, S. H. - Objective and subjective analysis of left ventricular angiograms. *Circulation*, 52: 420-425, 1975.
- 7 CHOMETTE, G.; AURIOL, M.; CABROL, C. - Chronic rejection in human heart transplantation. *J. Heart Transplanted.*, 7: 292-297, 1988.
- 8 DIETZ, R. R.; PATTON, D. D.; COPELAND, J. G.; McNEILL, G. C. - Characteristics of the transpared heart in the radionuclide ventriculogram, *J. Heart Transplant.*, 5:113-121, 1986.
- 9 FIGURELLI, A. I. - *Contribuição ao estudo da função do ventrículo esquerdo no pós-operatório de transplante cardíaco.* São Paulo, 1991. [Tese. Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

- 10 IORELLI, A. I.; STOLF, N. A. G.; BOCCHI, E. A.; SEFERIAN, P.; HIGUSHI, L.; UIP, D.; STRABELLI, T.; KALIL, J.; NEWMANN, J.; JATENE, F. B.; POMERANTZEF, P. M. A.; LEMOS, P. C. P.; PEREIRA-BARRETO, A. C.; BELLOTTI, G.; JATENE, A. D. - Evolução tardia do transplante cardíaco na doença de Chagas. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 5: 113-119., 1990.
- 11 IORELLI, A. I.; STOLF, N. A. G.; MORAES, A. V.; PASCUAL, J.; AULER Jr., J. O.; LEMOS, P. C.; POMERANTZEF, P.; JATENE, F.; BOCCHI, E.; BARRETO, A. C. P.; BELLOTTI, G.; JATENE, A. D. - Avaliação da contratilidade direita no transplante cardíaco. In: Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca, 16., São Paulo, 1989 (Resumos dos trabalhos. São Paulo, 1989. p. 36).
- 12 FRIST, W. H.; STINSON, E. B.; OYER, P. E.; BALDWIN, J. C.; SHUMWAY, N. E. - Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94: 685-693, 1987.
- 13 GAO, S. Z.; ALDERMAN, E. L.; SCHROEDER, J. S.; SILVERMAN, J. F.; HUNT, S. A. - Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 12: 334-340, 1988.
- 14 GAO, S. Z.; SCHROEDER, J. S.; ALDERMAN, E. L.; HUNT, S. A.; SILVERMAN, J. F.; WIEDERHOLD, V.; STINSON, E. B. - Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation*, 76 (Supl. 5): 56-61, 1987.
- 15 GRATAN, M. T.; MORENO-CABRAL, C. E.; STARNES, V. A.; OYER, P. E.; STINSON, E. B.; SHUMWAY, N. E. - Eight-year results of cyclosporine treated patients with cardiac transplants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99: 500-509, 1990.
- 16 GREENBERG, M. L.; URETSKY, B. F.; REDDY, P. S.; BERNSTEIN, R. L.; GRIFFITH, B. P.; HARDESTY, R. L.; THOMPSON, M. E.; BAHNSON, H. T. - Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation*, 71: 487-494, 1985.
- 17 GRIEPP, R. B.; STINSON, E. B.; BIEBER, C. P.; REITZ, B. A.; COPELAND, J. G.; OYER, P. E.; SHUMWAY, N. E. - Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients. *Surgery*, 81: 262-269, 1977.
- 18 GROSSMAN, W.; BRAUNWALD, E.; MANN, T.; McLAURIN, L. P.; GREEN, L. H. - Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end systolic pressure volume relations. *Circulation*, 56: 845-846, 1977.
- 19 HESS, M. L.; HASTILLO, A.; MOHANAKUMAR, T.; WOLFGANG, T.; LOWER, R. R. - Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic B-cell antibodies and hyperlipidemia. *Circulation*, 68 (Supl. 2): 94-101, 1983.
- 20 HOSENPUD, J. D.; NORMAN, D. J.; COBANOGU, M. A.; FLOTEN, H. S.; CONNER, R. M.; STARR, A. - Serial echocardiographic findings early and after heart transplantation: evidence for reversible right ventricular dysfunction and myocardial edema. *J. Heart Transplant.*, 6: 343-347, 1987.
- 21 JOHNSON, D. E.; ALDERMAN, E. L.; SCHROEDER, J. S.; GAO, S. Z.; HUNT, S.; DECAMPLI, W. M.; STINSON, E.; BILLINGHAM, M. - Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 17: 449-457, 1991.
- 22 KANAKRIYEH, M.; PETRY, E.; MACE, J.; BAILEY, L. - Cardiac growth after orthotopic heart transplantation in early infancy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 11: 138A, 1988 (Resumo).
- 23 KIRKLIN, J. K.; NAFTEL, D. C.; KIRKLIN, J. W.; BLASKSTONE, E. H.; WILLIAMS, C. W.; BOUGER, R. C. - Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J. Heart Transplant.*, 7: 331-330, 1988.
- 24 LANZA, R. P.; COOPER, D. K.; BOYD, S. T.; BARNARD, C. N. - Comparison of patients with ischemic, myopathic, and rheumatic heart diseases as cardiac transplant recipients. *Am. Heart. J.*, 107: 8-12, 1984.
- 25 McDONALD, K.; RECTOR, T. S.; BRAULIN, E. A.; KUBO, S. H.; OLIVARI, M. T. - Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am. J. Cardiol.*, 64: 359-362, 1989.
- 26 MUSKETT, A.; BURTON, N. A.; EICHWALD, E. J.; SHELBY, J.; HENDRICKSON, M.; SULLIVAN, J. J. - The effect of antiplatelet drugs on graft atherosclerosis in rat heterotopic cardiac allografts. *Transplant. Proc.*, 19: 74-76, 1987.
- 27 OYER, P. E.; STINSON, E. B.; JAMIESON, S. W.; HUNT, S. A.; BILLINGHAM, M. A.; SCOTT, W.; BIEBER, C. P.; REITZ, B. A.; SHUMWAY, N. E. - Cyclosporine-A in cardiac allografting: a preliminary experience. *Transplant. Proc.*, 15: 1247-52, 1983.
- 28 PASCUAL, J. M. S.; IORELLI, A. I.; BELLOTTI, G. M.; STOLF, N. A. G.; JATENE, A. D. - Prostacyclin in the management of pulmonary hypertension after heart transplantation. *J. Heart Transplant.*, 9: 644-651, 1990.
- 29 PUCCI, A. M.; FORBES, R. D.; BILLINGHAM, M. E. J. - Pathologic features in long-term cardiac allografts. *J. Heart Transplant.*, 9: 339-345, 1990.
- 30 RADOVANCEVIC, B.; POINDEXTER, S.; BIROVLJEV, S.; VELEBIT, V.; McALLISTER, H. A.; DUNCAN, J. M.; VEGA, D.; LONQUIST, J.; BURNETT, C. M.;

- FRAZIER, O. H. - Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 4: 309-312, 1990.
- 31 REID, C. J.; YACOUB, M. H. - Determinants of left ventricular function one year after cardiac transplantation. *Br. Heart J.*, 59: 397-402, 1988.
- 32 SANDHU, J. S.; URETSKY, B. F.; ZERBE, T. R.; GOLDSMITH, A. S.; REDDY, S.; KORMOS, R. L.; GRIFFITH, B. P.; HARDESTY, R. L. - Coronary artery fistula in the heart transplant patient: a potential complication of endomyocardial biopsy. *Circulation*, 79: 350-356, 1989.
- 33 SMART, F. W.; BALLANTYNE, C. M.; COCANOUGH, B.; FARMER, J. A.; SEKELA, M. E.; NOON, G. P.; YOUNG, J. B. - Insensitivity of non invasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am. J. Cardiol.*, 67: 243-247, 1991.
- 34 SONES Jr., F. M. & SHIREY, E. K. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.*, 31: 735, 1962.
- 35 URETSKY, B. F.; MURALY, S.; REDDY, S. - Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation*, 76: 827-834, 1987.
- 36 VERANI, M. S.; GEORGE, S. E.; LEON, C. A. - Systolic and diastolic ventricular performance at rest and exercise in heart transplant recipients. *J. Heart Transplant.*, 7: 145-151, 1988.
- 37 VETROVEC, G. W.; COWLEY, M. J.; NEWTON, C. M.; LEWIS, S. A.; DISCIASCIO, G.; THOMPSON, J. A.; HASTILLO, A.; LOWER, R.; HESS, M. - Applications of percutaneous transluminal coronary angioplasty in cardiac transplantation: preliminary results in five patients. *Circulation*, 78 (Supl. 3): 83-86, 1988.
- 38 VILA, J. H. A.; BLECHER, S.; MACRUZ, R.; CAMARGO, M. E.; BITTENCOURT, D.; ZERBINI, E. J. - Transplante cardíaco em portador de doença de Chagas: dois anos de evolução sem complicações especiais. *Arq. Bras. Cardiol.*, 49 (Supl. 1): 176, 1987.
- 39 VON SCHEIDT, W.; ZIEGLER, U.; KEMKES, B. M.; ERDMANN, E. - Heart transplantation: hemodynamics over a five year period. *J. Heart Lung Transplant.*, 10: 342-350, 1991.