

Avaliação da Doença Vascular do Enxerto no Transplante Cardíaco: Experiência de um Centro Brasileiro

Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy in Cardiac Transplantation: Experience of a Brazilian Center

Elide Sbardello Mariano da Costa^{1,2}, Ricardo Wang^{1,2}, Michelle F. Susin², Sergio Lopes Veiga¹, Francisco Costa Diniz^{1,2}, Paulo Roberto Slud Brofman^{1,2}, Lidia Ana Zytynski Moura^{1,2}

Irmãdade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba¹; Pontifícia Universidade Católica do Paraná² – Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: O transplante cardíaco continua sendo o tratamento de escolha para a insuficiência cardíaca refratária ao tratamento otimizado. Dois métodos diagnósticos apresentam elevada sensibilidade no diagnóstico de episódios de rejeição ao enxerto e Doença Vascular do Enxerto (DVE), causas importantes de mortalidade no pós-transplante.

Objetivo: Avaliar a relação entre os resultados do ultrassom intracoronariano (USIV) e os laudos das biópsias endomiocárdicas (BX) no seguimento de pacientes submetidos a transplante cardíaco em um serviço de referência brasileiro.

Métodos: Foi realizado um ensaio epidemiológico retrospectivo observacional, com pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, no período de 2000 a 2009. Foram analisados os prontuários desses pacientes e os resultados dos USIV e BX realizados rotineiramente no seguimento clínico pós-transplante e terapêutica em uso.

Resultados: Dos 77 pacientes analisados, 63,63% são do sexo masculino, nas faixas etárias de 22 a 69 anos. Quanto aos resultados dos USIV, 33,96% foram classificados em Stanford classe I, e 32,08%, como Stanford IV. Dos 143 laudos das biópsias, 51,08% tiveram resultado 1R, 3R em 0,69% dos laudos, e 14,48% apresentaram a descrição de efeito Quilty. Todos usaram antiproliferativos, 80,51% usaram inibidores da calcineurina e 19,48% usaram inibidores do sinal de proliferação (ISP).

Conclusão: A avaliação dos pacientes pós-transplante cardíaco por meio do USIV incorpora informações detalhadas para o diagnóstico precoce e sensível da DVE, que são complementadas pelas informações histológicas fornecidas pelas BX, estabelecendo uma possível relação causal entre a DVE e os episódios de rejeição humoral. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):886-891)

Palavras-chave: Doenças vasculares / complicações; doenças vasculares / mortalidade; avaliação; transplante de coração / estatística e dados numéricos; ultrasonografia, Brasil

Abstract

Background: Cardiac transplantation continues to be the treatment of choice for heart failure refractory to optimized treatment. Two methods have high sensitivity for diagnosing allograft rejection episodes and cardiac allograft vasculopathy (CAV), important causes of mortality after transplantation.

Objective: To assess the relationship between intravascular ultrasound (IVUS) results and endomyocardial biopsy (BX) reports in the follow-up of patients undergoing cardiac transplantation in a Brazilian reference service.

Methods: A retrospective epidemiological observational study was carried out with patients undergoing orthotopic cardiac transplantation from 2000 to 2009. The study assessed the medical records of those patients and the results of the IVUS and BX routinely performed in the clinical post-transplant follow-up, as well as the therapy used.

Results: Of the 77 patients assessed, 63.63% were males, their ages ranging from 22 to 69 years. Regarding the IVUS results, 33.96% of the patients were classified as Stanford class I, and 32.08%, as Stanford class IV. Of the 143 BX reports, 51.08% were 1R, and 0.69%, 3R. The Quilty effect was described in 14.48% of the BX reports. All patients used antiproliferative agents, 80.51% used calcineurin inhibitors, and 19.48% used proliferation signal inhibitors.

Conclusion: The assessment of cardiac transplant patients by use of IVUS provides detailed information for the early and sensitive diagnosis of CAV, which is complemented by histological data derived from BX, establishing a possible causal relationship between CAV and humoral rejection episodes. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):886-891)

Keywords: Vascular diseases / complications; vascular diseases / mortality; evaluation; heart transplantation / statistics & numerical data; ultrasonography; Brazil.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Elide Sbardello Mariano da Costa •
Rua Luis Manoel Agner, 22, Bacacheri. CEP 82600-400, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: elide@cardiol.br, elide@onda.com.br
Artigo recebido em 11/01/12; revisado em 16/01/12; aceito em 27/03/12.

Introdução

Conforme os registros da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)¹, estimam-se três mil transplantes cardíacos realizados anualmente no mundo. Isso se deveu em grande parte aos benefícios de sobrevida fornecidos pela terapêutica imunossupressora, com antiproliferativos, inibidores de calcineurina e corticosteroides. Todavia, estima-se que 50% dos pacientes estejam vivos em 10 anos pós-transplante. Comorbidades, infecções, neoplasias, morte súbita, episódios de rejeição celular e humoral e a doença vascular do enxerto (DVE) aparecem como fatores de risco com influência importante sobre a expectativa de vida pós-transplante. O objetivo do seguimento clínico desses pacientes é justamente monitorar e prevenir o aparecimento desses fatores de risco, buscando uma melhora contínua do prognóstico de curto e longo prazos.

A DVE encontra-se entre as principais causas de morbimortalidade após o transplante cardíaco¹⁻³. As informações da literatura sugerem que essa doença representa um caso extremo de hiperplasia arterial modulada imunologicamente². Dessa forma, analisar as lesões ateroscleróticas presentes na DVE tem permitido reconhecer elementos fisiopatológicos do pós-transplante, como a morfologia das placas ateroscleróticas, a anatomia dos vasos coronarianos e os processos de rejeição do enxerto cardíaco.

Dentre os métodos diagnósticos, o uso do ultrassom intracoronariano (USIV) proporcionou uma avaliação mais sensível e específica do espessamento intimal e remodelamento vascular, que são consideradas preditores precoces e independentes de DVE²⁻⁹. É possível a visualização detalhada da intima do vaso, sendo o cálculo de sua espessura acima de 0,3 mm considerado diagnóstico de DVE^{2,3,7,10,11}.

Durante a realização do cateterismo coronariano diagnóstico, após a retirada do cateter de USIV, é introduzido o cateter de biópsia endomiocárdica (BX), e através deste cateter pode ser coletado material para a análise histológica no local avaliado previamente pelo USIV. Com as informações fornecidas pela BX, como a presença de inflamação tecidual e seus padrões e a classificação dos graus de rejeição celular e humoral ao enxerto, é possível acrescentar dados a respeito da presença ou não de DVE.

O objetivo deste estudo foi avaliar a morfologia da placa aterosclerótica presente no enxerto cardíaco, por meio da análise dos resultados de USIV alocados de acordo com a classificação de *Stanford* (inicialmente apresentada por *Gao* e depois modificada pela Universidade de *Stanford*)^{2,3,6,10-15}, realizados no seguimento dos pacientes pós-transplante cardíaco, complementando e comparando esta análise com os resultados histológicos das BX.

Métodos

Para a realização desta pesquisa, seguiu-se a Declaração de Helsinki. Este trabalho foi submetido a análise e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em 4 de março de 2009, pelo parecer número 0002474/09.

Foi realizado um ensaio epidemiológico retrospectivo observacional com pacientes, não consecutivos, submetidos ao transplante cardíaco ortotópico no estabelecimento de saúde Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba (ISCMC). Foram analisados antecedentes clínicos, fatores de risco cardiovascular, medicamentos em uso e exames complementares solicitados a critério do serviço de transplante. Esses dados foram obtidos por meio da pesquisa aos prontuários do ambulatório de transplante cardíaco e das consultas de seguimento desses pacientes.

Foram considerados critérios de não inclusão: idade abaixo de 18 anos, pacientes não comunicativos e cujos dados não estão disponíveis para consulta no serviço de transplante cardíaco. Foram incluídos neste estudo 77 pacientes submetidos a transplante no período de fevereiro de 2000 a dezembro de 2009, acompanhados a partir do pós-operatório, conforme a rotina de seguimentos clínicos já estabelecidos pelo serviço.

Dentre os laudos dos exames complementares, a equipe pesquisadora teve acesso a 53 exames de USIV. As imagens tomográficas bidirecionais fornecidas pela USIV permitem a caracterização da dimensão do lúmen arterial em regiões de difícil acesso. O mecanismo de recuo do cateter é realizado em uma razão fixa, obtendo uma reconstrução da parede arterial e de seu lúmen^{3,5,11,12,15}. Os filmes resultantes dos exames USIV realizados nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco são armazenados em disco de DVD® em formato DiCom® e arquivados no serviço de hemodinâmica CDCV® na ISCMC. As imagens resultantes dos exames foram avaliadas pela pesquisadora principal, sob supervisão dos autores orientadores com o uso do *software* específico para tal fim (ILAB®). Foram avaliadas as áreas luminal e total do vaso, a área da placa, a presença de calcificações coronarianas e as lesões foram alocadas conforme a classificação de *Stanford*^{2,3,6,10-15} (Gráfico 1 e Tabela 1).

Conforme o protocolo do serviço de transplante, durante o USIV é realizada a BX, considerada padrão de referência para a diagnóstico de rejeição aguda^{16,17}. O material coletado durante a BX é fixado em solução de formol tamponado a 10%, em temperatura ambiente, contendo ao menos três fragmentos distintos, cada um constituído por no mínimo 50% de miocárdio. Cortes histológicos sequenciais (três níveis) são corados pela hematoxilina-eosina³. Neste estudo, tivemos acesso aos laudos impressos de 143 BX, nos quais a rejeição aguda celular é classificada histologicamente em quatro graus: 0R (ausência de rejeição); 1R (rejeição leve); 2R (rejeição moderada) e 3R (rejeição grave). Nos laudos também consta a descrição do efeito *Quilty*, que consiste em infiltrado inflamatório mononuclear do endocárdio, caracteristicamente de aspecto nodular³. Análises dos tecidos com colorações específicas para imunoistoquímica não foram relatadas. O material coletado foi analisado pelo laboratório de citopatologia (CITOPAR®) vinculado à ISCMC.

Os dados referentes aos gêneros dos receptores, às faixas etárias, às etiologias das cardiopatias de base, aos anos de realização do transplante cardíaco, aos tratamentos, aos laudos dos USIV e das biópsias foram analisados por meio de percentagens simples ou medianas.

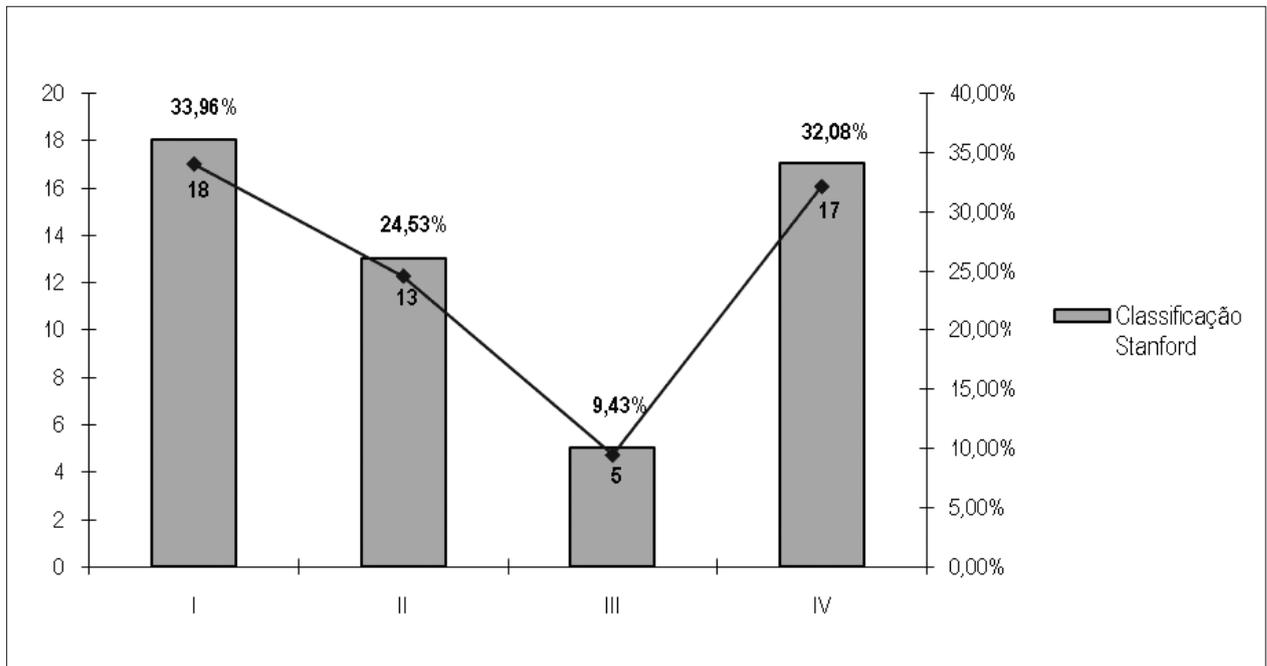


Gráfico 1 - Classificação de Stanford das lesões intracoronarianas avaliadas pelo USIV

Tabela 1 – Classificação de Stanford para doença vascular do enxerto conforme parâmetros avaliados pelo USIV

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Gravidade	Mínima	Leve	Moderada	Grave
Espessamento intimal	< 0,3 mm	> 0,3 mm	0,3 – 0,5 mm	> 1,0 mm
ou		ou	ou	ou
Extensão da placa	< 180 °	> 180 °	> 0,5 mm e < 180°	> 0,5 mm e > 180°

Modificado de St Goar¹³

Resultados

Foram analisados os dados referentes a 77 pacientes submetidos a transplante cardíaco no período de fevereiro de 2000 a dezembro de 2009. A maioria dos receptores (55,84% ou n = 43) apresentava menos de 50 anos quando foram submetidos ao transplante cardíaco, e 44,15% (n = 34) com mais de 50 anos. Houve predomínio (63,63%) do sexo masculino (n = 49) em relação ao sexo feminino (36,36% ou n = 28).

Os sujeitos apresentavam diversas comorbidades, especialmente hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia. Dentre as etiologias das cardiopatias que geraram a indicação para o transplante cardíaco, a principal causa foi 41,55% com diagnóstico de cardiopatia dilatada idiopática (n = 32), seguida por 27,27% com isquêmica (n = 21), e 14,28% com chagásica (n = 11).

Obtivemos dados referentes a 68,83% (n = 53) dos sujeitos que foram submetidos ao USIV após o transplante cardíaco. Foram observadas lesões proximais em 58,49% (n = 31) dos USIV avaliados, sendo definidas como lesões iniciadas

até 10 mm do óstio da coronária descendente anterior. A extensão média das lesões intracoronarianas foi de 14,039 mm. Conforme a classificação de *Stanford* já descrita, das lesões observadas, 33,96% (n = 18) foram classificados segundo *Stanford* como classe I; 24,52% (n = 13) como classe II; 9,43% (n = 5) como classe III; e 32,07% (n = 17) como classe IV (Gráfico 1).

Cento e quarenta e três resultados de biópsias foram analisados: 35,66% (n = 51) dos resultados foram OR; 50,34% (n = 72) tinham como laudo 1R; 13,28% (n = 19) eram 2R; apenas 1 exame apresentava 3R (0,69%); e 14,48% (n = 21) dos laudos de biópsia apresentaram a descrição de efeito *Quilty* (Gráfico 2) associado à descrição do grau de rejeição miocárdica.

Segundo os dados obtidos, 80,51% da população (n = 62) estavam em uso de inibidores de calcineurina, especialmente a ciclosporina (76,52% ou n = 59), e apenas 3,89% (n = 3) usavam tacrolimus. Os sujeitos estudados estavam em uso da associação com agentes antiproliferativos (azatioprina em 11,68% ou n = 9, e micofenolato sódico em 88,31% ou n = 68); 19,48% (n = 15)

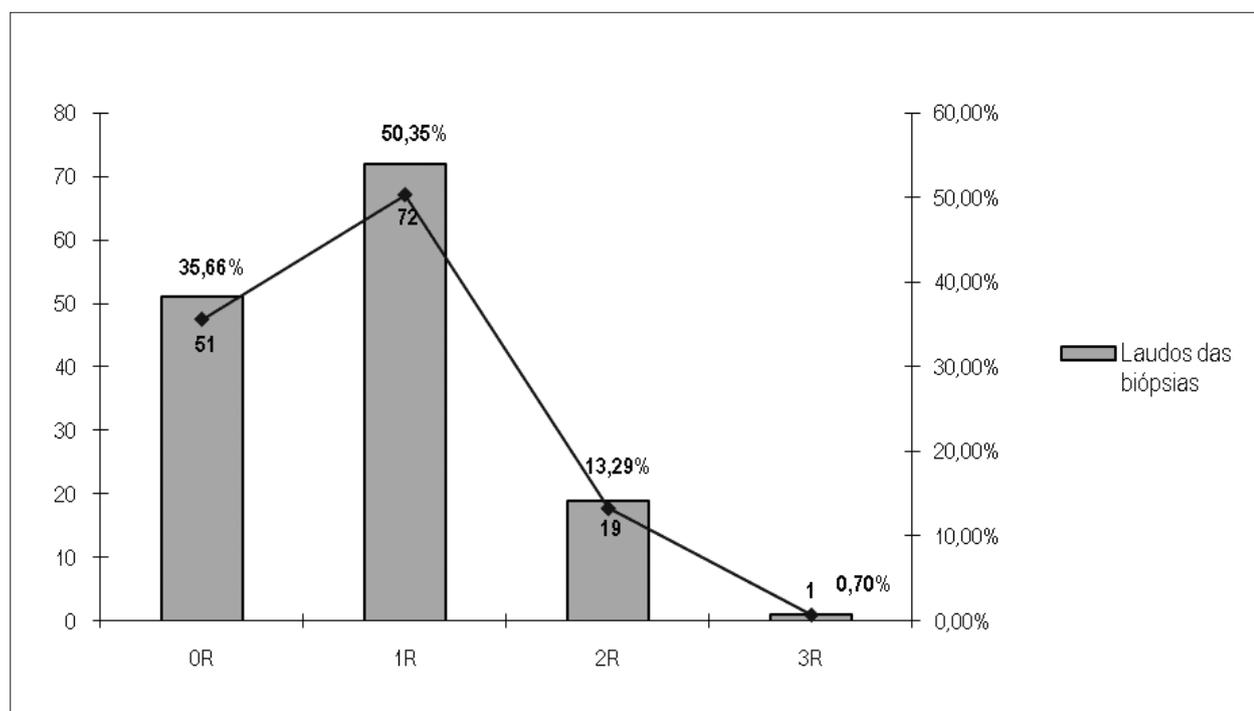


Gráfico 2 - Resultado das biópsias endomiocárdicas conforme a classificação de ISHLT 2005

utilizaram inibidores do sinal de proliferação (everolimus ou sirolimus) associado aos demais imunossupressores; 66,23% (n = 51) utilizaram corticosteroides, especialmente prednisona. Outras medicações foram utilizadas pelos pacientes conforme suas necessidades individuais, tais como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, antidepressivos, hormônios tireoidianos sintéticos, estatinas, inibidores de secreção de ácido clorídrico gástrico, antiagregantes plaquetários, diuréticos, insulina sintética, e anticoagulante.

Discussão

Apesar dos grandes avanços na terapêutica imunossupressora mundialmente, continua sendo um desafio de todas as equipes de transplantes cardíacos monitorar e prevenir os fatores de risco que podem comprometer o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante.

Dentro dos primeiros 30 dias pós-transplante cardíaco, muitas causas podem ser classificadas como falência primária do enxerto cardíaco. Mas, com o passar do tempo, superada a mortalidade inicial dos primeiros seis meses, a falência do enxerto pode ser mais associada com a injúria crônica causada pela rejeição imunomediada ou a DVE¹.

O desenvolvimento de uma doença coronariana prematura, de padrão obliterativo, anatomicamente difusa e de rápida progressão (DVE) é hoje uma das principais complicações que limitam verdadeiramente a sobrevida dos pacientes transplantados cardíacos em longo prazo². As mortes confirmadamente relacionadas à DVE ocorrem entre o primeiro e o terceiro anos após o transplante e são

responsáveis por 10% a 15% do total de mortes¹. Os casos de óbitos por rejeição ao enxerto, DVE e falência tardia do enxerto frequentemente são resultado de uma modificação ineficaz da imunidade do receptor¹, ou seja, uma não adaptação do sistema imune do receptor ao novo estado de imunossupressão imposto no pós-transplante.

Exames não invasivos, como a ecocardiografia, demonstram função preservada do enxerto cardíaco anos após o transplante, independentemente do número de episódios de rejeição¹⁸. Todavia, evidências angiográficas da doença estão presentes no primeiro ano após o transplante em 10% dos pacientes, e 32,3% a 50% apresentam alguma evidência em cinco anos^{3,7,10,15,19-21}. Segundo dados da ISHLT, estima-se que 50% dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco atingem a sobrevida de 10 anos¹; logo, infere-se que metade desses pacientes apresenta algum grau de lesão coronariana. Em estudos multicêntricos mais recentes, as incidências de espessamento intimal e remodelamento vascular detectados pela ultrassonografia foram superiores a 75% dos pacientes em um ano de seguimento³, sendo esses dados considerados preditores precoces e independentes de DVE^{3-9,21}. A disfunção endotelial na DVE pode estar associada também a estresse mecânico de cisalhamento de parede, aterosclerose do doador ou lesão dependente de anticorpos, especialmente no primeiro ano pós-transplante quando a resposta imunológica é mais exacerbada^{16,21}.

Na população estudada, a maioria dos exames de USIV analisados apresentou algum grau de lesão coronariana, enquanto 27,69% não apresentaram quaisquer lesões. Desses exames, 47,69% apresentavam lesão coronariana próximas do ostio da coronária descendente anterior. Estudos anteriores

mostram que a prevalência de exames de USIV sem lesões nos primeiros dois meses seria de 22%, e lesões de maior grau seriam de 26%²². Na nossa população, a extensão média das lesões analisadas pelo USIV foi de 14,039 mm, ou seja, lesões mais difusas do que o padrão focal das lesões associadas com aterosclerose. Estudos sugerem que os locais onde já existe uma lesão concêntrica aterosclerótica seriam diversos daqueles onde ocorrem lesões associadas com DVE²¹⁻²⁸, o que não impede a existência de ambas no mesmo vaso. Isso poderia justificar o achado de lesões extensas e proximais na nossa população. Estudos mostram também que o espessamento intimal da DVE ocorreria mais rapidamente nos locais onde não existiam previamente lesões ateroscleróticas, dentro do primeiro ano pós-transplante²⁸. Possivelmente o fator mais importante seria a progressão das lesões e não a presença prévia dessas. Em alguns casos observados, as lesões ateroscleróticas do doador regrediram no pós-transplante, provavelmente associadas a mudanças nos fatores de risco do paciente²⁸. Isso pode ser associado a lesões prévias ao transplante (aterosclerose, estresse de parede, disfunção celular do doador) ou estar correlacionadas com rejeição humoral mediadas por anticorpos contra antígenos do doador, especialmente em doadores mais idosos, como descrito por Kobashigawa e cols.²⁰. Mais estudos são necessários para melhor esclarecer esses mecanismos patológicos.

Não foram visualizadas calcificações intracoronarianas através do USIV, na nossa população estudada, que na média apresentava dois anos pós-transplante. Segundo a literatura, calcificações vasculares são mais frequentes em pacientes com evolução mais tardia do pós-transplante. Sugere-se que a presença de calcificações seria marcador de idade do enxerto e não estaria associada com pior prognóstico²².

Dentre as análises ultrassonográficas, foram observadas incidências equivalentes entre lesões mínimas (classe I em 33,96%) e lesões graves (classe IV em 33,96%), conforme a classificação supracitada. Na população estudada observou-se um predomínio de resultados 1R nas biópsias endomiocárdicas (51,08%), ou seja, presença de reação celular aguda leve. Dentre as descrições das biópsias, em 21 pacientes (14,48%) foi encontrado o efeito *Quilty*. Chantranuwat e cols.²³ verificaram uma associação entre o efeito *Quilty* na análise histológica das BX e morte súbita após transplante. Esse efeito seria uma espécie de rejeição de baixo grau. Essa literatura mostrou que a DVE não estaria relacionada com todos os casos de morte súbita, e 32,1% dos casos não apresentavam alterações anatômicas coronarianas²³, talvez sugerindo a presença de outros tipos de infiltrados inflamatórios no enxerto que não desenvolveram necessariamente lesões intraluminais como na DVE. Observou-se na nossa população que enquanto os laudos das biópsias mostravam um predomínio de rejeição celular leve, as análises do USIV apresentam desde lesões discretas até lesões importantes, possivelmente devido a diferenças fisiopatológicas das duas entidades.

Uma revisão da ISHLT conceituou que a rejeição humoral está associada a disfunções endoteliais dos capilares e acúmulo de imunoglobulinas e complemento, especialmente a fração

C4d. Os anticorpos mais perigosos para o transplante cardíaco seriam os fixadores de complemento²⁸⁻³¹. Pacientes que apresentam episódios de rejeição humoral estão mais expostos a DVE do que aqueles que não apresentaram rejeição, ao contrário da rejeição celular cuja relação com DVE é ainda controversa³². A literatura informa que episódios de rejeição celular não aumentam o risco de morte cardiovascular (incluindo infarto do miocárdio, arritmias, morte súbita e DVE). Já os pacientes com mais de três episódios de rejeição humoral apresentariam maiores riscos de morte cardiovascular^{13,16,23}.

Estudos recentes sugerem que a ativação direta do sistema imune do receptor pode induzir os episódios de rejeição celular, e que os episódios de rejeição crônica e doença vascular do enxerto estariam mais associados com a ativação indireta do sistema imune. Estudos mostram que a DVE estaria relacionada a ativação e depósito de produtos de degradação do complemento C4d nos tecidos e altos níveis circulantes de anticorpos específicos do doador contra os antígenos de histocompatibilidade principal (HLA ou *human leukocyte antigen*) do enxerto³³, ou seja, rejeição humoral. Todavia, ainda continua difícil para as equipes transplantadoras diferenciar completamente entre os episódios de rejeição humoral ou celular, segundo os registros da ISHLT¹.

Apesar dos grandes avanços na terapia imunossupressora desde a década de 1990 que conseguiram diminuir a incidência de rejeições celulares, a incidência da rejeição humoral continua relativamente inalterada e estaria associada a um maior risco de desenvolver DVE^{1,16,29}.

Conclusões

A avaliação dos pacientes pós-transplante cardíaco através do USIV incorpora informações detalhadas para o diagnóstico precoce e sensível da Doença Vascular do Enxerto (DVE). Essas informações são úteis no seguimento dos pacientes, e podem ser complementadas com as informações histológicas fornecidas pelas BX. Novos estudos são necessários para detalhar a relação entre a DVE e os episódios de rejeição humoral.

Agradecimentos

Aos pacientes em acompanhamento no serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante da ISCMC. Aos profissionais do serviço que permitiram acesso aos prontuários dos pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

Este estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo não faz parte de programas de pós-graduação.

Referências

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report - 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1104-18.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. (eds.). *Braunwald's heart disease*. 7th ed. Saint Louis: Saunders; 2005. p. 641-51.
3. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FC, Mangini S, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
4. Anderson AS, Hunt SA, Yeon SB. Prognosis after cardiac transplantation. [Internet]. [Access on 2011 Dec 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/prognosis>.
5. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001;104(25):3091-6.
6. Li H, Tanaka K, Oeser B, Kobashigawa JA, Tobis JM. Vascular remodeling after cardiac transplantation: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1671-7.
7. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Changes in coronary endothelial function predict progression of allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(3):265-71.
8. Kübrich M, Petrakopoulou P, Köfler S, Nickel T, Kaczmarek I, Meiser BM, et al. Impact of coronary endothelial dysfunction on adverse long-term outcome after heart transplantation. *Transplantation*. 2008;85(11):1580-7.
9. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1538-42.
10. Bocchi EA, Marcondes-Braga FC, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl.1):1-71.
11. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Fitzgerald PJ, Stinson EB, Billingham ME, et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992;86(3):756-63.
12. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN, et al. Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1995;92(5):1126-32.
13. Vassalli G, Gallino A, Weis M, von Scheidt W, Kappenberger L, von Segesser LK, et al. Alloimmunity and nonimmunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1180-8.
14. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valentine HA, Schroeder JS, Gao SZ, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation*. 1992;85(3):979-87.
15. Kass M, Allan R, Haddad H. Diagnosis of graft coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(2):139-45.
16. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(5):417-22.
17. Mathias Jr W. *Manual de Ecocardiografia*. 2^a ed. Barueri (SP): Manole; 2009.
18. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(7):815-8.
19. Bocchi EA, Fiorelli A.; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-45.
20. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532-7.
21. Wong CK, Yeung AC. The topography of intimal thickening and associated remodeling pattern of early transplant coronary disease: influence of pre-existent donor atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(8):858-64.
22. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):171-7.
23. Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks HL, Vassilakis ME, et al. Sudden, unexpected death in cardiac transplant recipients: an autopsy study. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(6):683-9.
24. Grauhan O, Siniawski H, Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Pasic M, et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart-impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(4):634-8.
25. Grauhan O, Patzurek J, Hummel M, Lehmkühl H, Dandel M, Pasic M, et al. Donor-transmitted coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(5):568-73.
26. Li H, Tanaka K, Anzai H, Oeser B, Lai D, Kobashigawa JA, et al. Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2470-6.
27. Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, Klaus V, von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1622-9.
28. Wong C, Ganz P, Miller L, Kobashigawa J, Schowartzkopf A, Valentine von Kaepfer H, et al. Role of vascular remodeling in the pathogenesis of early transplant coronary artery disease: a multicenter prospective intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(4):385-92.
29. Uber WE, Self SE, van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2064-74.
30. Rose ML, Smith JD. Clinical relevance of complement-fixing antibodies in cardiac transplantation. *Hum Immunol*. 2009;70(8):605-9.
31. Ho EK, Vlad G, Colovai AI, Vasilescu ER, Schwartz J, Sondermeijer H, et al. Alloantibodies in heart transplantation. *Hum Immunol*. 2009;70(10):825-9.
32. Silverstein CA, Naftilan AJ, DiSalvo TG, Sawyer WDB. The panel-reactive antibody paradox: PRA class II predicts rejection within 1 year but PRA class I predicts graft survival. [abstract]. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:S161.
33. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*. 2008;117(16):2131-41.