

ROBERTO CANDIA

A doença vascular do enxerto diagnosticada pela Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores como preditora de eventos maiores em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli
Francisco Pinto

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Candia, Roberto

A doença vascular do enxerto diagnosticada pela Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores como preditora de eventos maiores em pacientes submetidos a transplante cardíaco / Roberto Candia.-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

Descritores: 1.Transplante de Coração. 2. Rejeição de Enxerto.
3. Tomografia. 4. Angiografia Coronária. 5. Doença das Coronárias

USP/IDPC/Biblioteca/037/14

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Vitor e Inah, e a minha irmã Olivia, que sempre me apoiaram, incentivaram e estiveram comigo em todas as minhas conquistas.

Aos meus avós, Neli, Roberto e Lourdes, e a minha família, que soube entender, muitas vezes, a minha ausência em todos estes anos de formação médica.

Aos meus pacientes, pela confiança em mim depositada, e que são a razão da minha dedicação.

AGRADECIMENTOS

Aos **PACIENTES**, que participaram deste estudo.

Ao meu Orientador e amigo, **Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto**, o meu respeito e a minha admiração, pela sua competência e pelo seu caráter. Obrigado pelos ensinamentos ministrados durante a residência e o doutorado. Tenho muito orgulho em ter sido seu aluno.

Ao **Dr Afonso Akio Shiozaki**, amigo e preceptor da residência, e a quem devo grande parte do meu aprendizado e competência em tomografia cardíaca.

Aos Colegas de residência em tomografia Cardíaca, às **Dras. Herla Nascimento e Mariana da Fonte**, e aos Colegas os **Drs. Antonio Tito Paladino e Nackle Jibran**, o meu obrigado pela amizade e pelo aprendizado.

Aos colegas de residência em Cardiologia, os **Drs. Eduardo Gadelha, Bruno Papelbaum, Ricardo Sobral, Luis Eduardo Ritt, Carlos Borelli, Evandro Naia, Leonardo Ribeiro e Milena**, obrigado pela amizade e pelo companheirismo.

Aos colegas de Doutorado, às **Dras Ana Claudia Petisco, Andreia Vilela, Adriana Bertolami, Carolina Gonzaga e Silvia Cano**, e ao **Dr. Kleber Bomfim**, colegas e companheiros de estudo.

Ao professor Ageo Candido da Silva, pela ajuda na realização dos métodos estatísticos do trabalho.

Às secretárias da Pós-Graduação **Valquíria Dias e Janeide Santos**, pela orientação durante o curso.

À Comissão de Pós Graduação do Instituto Dante Pazzanese, pela oportunidade oferecida em enriquecer os meus estudos.

*Aos biomédicos da seção de tomografia **Rafael, Fernanda e Andre**, pela aquisição sempre com qualidade dos exames, e à secretária **Rosecler**, pela ajuda com os pacientes e os prontuários.*

*Ao serviço de arquivo médico do **Instituto Dante Pazzanese**, pela ajuda e presteza na localização dos prontuários médicos.*

*Ao serviço de transplante cardíaco do **Instituto Dante Pazzanese**, nas pessoas dos Drs **Marco Aurélio Finger, Reginaldo Cipullo e João Manoel Rossi**, à **Enf. Nadla** e à **secretaria Mônica**. Agradeço pela ajuda e pelo apoio prestado durante a minha tese. Desde a minha época de residência, me impressiona a competência e o cuidado com que os profissionais desta seção tratam os seus pacientes.*

*A **seção de tomografia e ressonância cardíaca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, da qual me orgulho ter sido parte da sua primeira turma de residência, e que muito me alegra pelo seu crescimento.*

*A **Universidade de São Paulo**, pela oportunidade em poder ser um pesquisador e aluno desta instituição de ensino de excelência.*

*Ao **Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, o meu agradecimento a este hospital de ponta, com profissionais brilhantes, no qual tive não só ensinamentos em Cardiologia, mas também em ética médica e atendimento humanizado. Tenho muito orgulho de ter feito parte desta instituição que considero a minha segunda casa.*

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	2
2 HIPÓTESE	16
3 OBJETIVOS	18
3.1 Objetivos Primários.....	18
3.2 Objetivos Secundários	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 População do Estudo	20
4.2 Critérios de Inclusão	21
4.3 Critérios de Exclusão	22
4.4 Protocolo de Aquisição das Imagens pela TCMD.....	23
4.4.1 Preparo e Posicionamento do Paciente.....	23
4.4.2 Aquisição das Imagens pela TCMD.....	24
4.4.3 Análise das Imagens.....	25
4.4. Análise Estatística.....	29
4.4.1 Processamento dos Dados.....	29
4.4.2. Amostragem e Análise de Dados.....	30
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	44
6.1 Casos de Estudo.....	48
7 LIMITAÇÕES	54
8 CONCLUSÕES	56
9 REFERÊNCIAS	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
BPM	Batimentos por Minuto
CD	Coronária Direita
CINE	Cineangiocoronariografia
CX	Circunflexa
DA	Descendente Anterior
DAC	Doença Aterosclerótica
DM	Diabetes Mellitus
DP	Descendente Posterior
Dr.	Doutor
DVE	Doença Vascular do Enxerto
ESD	Ecocardiograma sob Estresse Farmacológico com Uso de Dobutamina
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de Ejeção
HAS	Hipertensão
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
kV	Kilovoltagem
mA	Miliamperes

ms	Milisegundos
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
SF	Soro Fisiológico
TCE	Tronco de Coronária Esquerda
TCMD	Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores
USIV	Ultrassom Intravascular
VP	Ventricular Posterior
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medida de concordância de observador para dados categóricos	31
Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes do estudo que foram submetidos à tomografia por múltiplos detectores.....	36
Tabela 3 - Acurácia diagnóstica por paciente para se detectar estenose hemodinamicamente significativa comparada à cineangiocoronariografia (Nº=59).	36
Tabela 4 - Tábua de vida para tempo até a ocorrência dos eventos maiores (Nº=59).....	38
Tabela 5 - Análise Univariada de fatores de riscos tradicionais para eventos maiores	40
Tabela 6 - Análise Univariada da etiologia, sintomatologia e variáveis de diagnóstico e eventos maiores	41

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Foto tirada durante o primeiro transplante de coração realizado no mundo, em 1967, pela equipe do Dr. Cristiaan Barnard.....5
- Figura 2** - Esquema ilustrativo da segmentação coronariana de acordo com a *American Heart association*.26
- Figura 3** - Área sob a curva ROC (AUC) para tomografia na detecção de doença do enxerto.....37
- Figura 4** - Função de sobrevida obtida por meio do Método de Kaplan-Meier.39
- Figura 5** - Função de sobrevida livre de eventos maiores (Kaplan-Meier) de pacientes com e sem doença de enxerto.42
- Figura 6** - Exame de paciente com 12 anos de evolução pós-transplante, por miocardiopatia isquêmica, mostrando artéria descendente anterior com placa não calcificada no terço proximal. Sem eventos no seguimento..48
- Figura 7** - Paciente 56 anos, miocardiopatia isquêmica, submetido a TCMD após 6 anos de transplante..49
- Figura 8** - Paciente 71 anos submetido a transplante devido a doença isquêmica, fez TCMD, após 10 anos de transplante.....50
- Figura 9** - Paciente 23 anos, submetido a TCMD com 3 anos de transplante, imagens em 2D, mostrando ausência de DVE. (A) CD. (B) VPE. (C) DA.....51
- Figura 10** - Paciente 43 anos chagásica submetida a TCMD 9 anos após o transplante..52

RESUMO

Candia R. *A doença vascular do enxerto diagnosticada pela Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores como preditora de eventos maiores em pacientes submetidos a transplante cardíaco*. [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo, 2014.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma condição em que o coração não consegue bombear o sangue de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos. Quando a ICC entra em seu estágio final, já refratária ao tratamento medicamentoso, ou outras opções terapêuticas, o transplante cardíaco constitui-se em medida salvadora destes pacientes. Após o primeiro ano de evolução do procedimento, a doença vascular do enxerto (DVE) é a complicação mais temida nestes pacientes. Esta doença caracteriza-se por aterosclerose acelerada, com acometimento concêntrico do vaso, predominando nos terços médios e distais. Sintomas isquêmicos geralmente não estão presentes devido ao coração denervado destes pacientes. Daí a importância em se ter um método com boa acurácia e que possibilite o diagnóstico da DVE em seus estágios iniciais, que, muitas vezes, não é demonstrado pela cineangiocoronariografia (CINE). O nosso trabalho teve como objetivo avaliar se o diagnóstico da DVE pela tomografia computadorizada por múltiplos detectores (TCMD) foi preditor de eventos maiores, definimos como: morte súbita, infarto, angioplastia, queda da fração de ejeção e retransplante. Em nossa amostra, selecionamos 59 pacientes transplantados que tinham sido submetidos à TCMD por indicação clínica. Encontramos idade média de 49 anos \pm 11,36 anos e tempo médio de transplante na realização da TCMD de 82,67 \pm 36,38 meses. A prevalência de hipertensão (HAS) foi de 59,32%, dislipidemia (DLP) 57,63% e diabetes mellitus (DM) 33,90%. Em relação à etiologia da ICC dos receptores, em primeiro lugar, tivemos doença isquêmica com 38,98%, seguida por doença chagásica com 33,90% e por miocardiopatia dilatada idiopática com 13,56% da amostra. Desta população, um subgrupo de 41 pacientes, além de ter feito a TCMD, fez também a CINE. A comparação dos dois métodos mostrou sensibilidade de 100%, especificidade de 77,27%, valor preditivo positivo (VPP) de 46,34% e valor preditivo negativo (VPN) de 100%. Os resultados mostraram que a presença de DVE pela tomografia foi preditora de eventos maiores no seguimento destes pacientes com significância estatística p 0,001. Outras

variáveis analisadas que também tiveram impacto significativo foram escore de cálcio positivo ($p < 0,05$), piora da classe funcional na evolução para classe II e III, e os receptores que tinham o diagnóstico prévio de miocardiopatia dilatada. Concluimos que a TCMD é um exame que tem boa acurácia diagnóstica na DVE, podendo a CINE ficar restrita aos casos duvidosos. Além disso, alterações deste exame são preditoras de eventos adversos. O escore de cálcio e a piora da classe funcional também foram preditores de eventos.

Descritores: 1. Transplante de Coração; 2. Rejeição de Enxerto; 3. Tomografia; 4. Angiografia Coronária; 5. Doença das Coronárias

SUMMARY

Candia R. *Cardiac allograft vasculopathy diagnosed by multidetector computed tomography predicts major events in heart transplant patients.* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de cardiologia, Universidade de São Paulo, 2014.

Congestive heart failure (CHD) is a condition characterized by the heart not meeting the body oxygen demands. For end-stage CHD, refractory to medical treatment, heart transplant is a lifesaver treatment, but its late results may suffer a negative impact if there is allograft vasculopathy, the main reason of late adverse outcome in this population. This condition is characterized by accelerated atherosclerosis with concentric disease predominant at the mid and distal segments of the coronary arteries. Ischemic symptoms seldom happen for the heart is denervated, and thus, it would be highly desirable to possess a test that could accurately foretell the presence of such abnormality. Furthermore, a possible gold standard, invasive coronary angiography (ICA) has been shown to lack sensitivity. The aim of this study was to evaluate if multidetector computed tomography (MDCT) could identify and thus to predict patients at higher risk of presenting late adverse events. Major events were considered as: sudden cardiac death (SCD), Heart attack, angioplasty, left ventricle impairment and retransplant. Consulting medical records we selected 59 heart transplant patients that underwent MDCT at least 7 years by clinical discretion. Mean age at the time of the exam was 49 ± 11.36 years. Mean post heart transplantation time was 82.67 ± 36.38 months. Hypertension (HAS) prevalence was 59,32%, hyperlipidemia 57,63% and diabetes was 33,90%. Main pre-transplant CHD cause was ischemic heart disease in 38,98%, followed by Chaga's disease, 33.90% and idiopathic dilated cardiomyopathy. We had 41 patients that also underwent ICA. Comparing both methods we found that MDCT had a sensitivity of 100%, a specificity of 77,27%, a positive predictive value of 46,34% and a negative predictive value of 100%. The diagnosis of CAV done by MDCT was a predictor of major events at the follow-up ($p=0,001$). Other predictors that achieved statistical significance were positive calcium score ($p<0,05$), class functional ($p<0,001$) and dilated cardiomyopathy dilated as the CHD cause ($p=0,027$). So we conclude that MDCT has a good accuracy on the diagnosis of CAV, and is a predictor of

adverse events. Higher than zero calcium score, lower functional class and dilated cardiomyopathy also related to patient`s follow-up.

Descriptors: 1.Heart Transplant; 2. Allograft Failure; 3.Tomography; 4. Coronary Angiography; 5. Coronary Disease.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é um estado fisiopatológico em que o coração não consegue bombear o sangue de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos, ou o faz sob elevadas pressões. Diversas patologias acabam evoluindo para esta condição afetando a qualidade de vida e a sobrevida de milhões de pessoas mundialmente. Até algumas décadas atrás, os pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca em estágio avançado não tinham opções de tratamento e acabavam evoluindo a óbito.

O envelhecimento da população e o aumento da sobrevida dos pacientes cardiopatas devido à melhoria nos tratamentos terapêuticos existentes levaram a um aumento da prevalência da insuficiência cardíaca. Apesar dos novos tratamentos, a taxa de mortalidade desta doença ainda continua alta (HO KK *et al.*, 2009).

A história dos transplantes é antiga, e existem relatos, inclusive milenares, a respeito da sua existência. O primeiro deles está registrado na Bíblia, no livro de Gênesis, em que Adão aparece como o primeiro doador, já que Eva teria nascido de sua costela. Um outro relato, e que é dos mais antigos e conhecidos, diz respeito a dois médicos gêmeos de nomes Acta e Passio, que estudaram Medicina na Grécia antiga e ficaram conhecidos na época por exercer a Medicina sem cobrar. Eles teriam operado um sacristão de uma igreja, na Sicília, no século II, que tinha uma das pernas

gangrenadas, substituindo-a pela perna de um soldado etíope negro e, com isso, o sacristão teria passado o resto da vida com uma perna de cada cor. Estes médicos que foram perseguidos e executados por Deocleciano, hoje, são conhecidos como São Cosme e São Damião, e são os padroeiros dos médicos cirurgiões (Pereira, 2004).

Outros relatos como os acima citados repetiram-se ao longo da história da civilização, com alguns outros exemplos na Medicina chinesa. Lendas, religião e mitologia à parte, uma das contribuições mais importantes para os transplantes foi a do médico francês Alexis Carrel, no início do século XX, ao desenvolver pesquisas com cirurgia experimental relacionadas ao transplante de órgãos e tecidos. Ele desenvolveu a técnica de anastomose de vasos sanguíneos e, em 1908, desenvolveu a técnica para o transplante de um órgão inteiro. Estas descobertas o levaram a ser o ganhador do prêmio Nobel de Medicina de 1912 (Lamb, 2000). Outra importante contribuição, no desenvolvimento dos transplantes, foi dada por Peter Medawar, biólogo nascido em Petrópolis, no Rio de Janeiro, mas radicado e naturalizado britânico desde a sua infância, em seu trabalho sobre a imunologia dos transplantes, identificando a imunidade celular no processo de rejeição dos enxertos, e que foi ganhador do prêmio Nobel de 1960 (Salmela *et al.*, 1995).

Então, tivemos a melhoria nas técnicas e o reconhecimento dos tipos de sangue e os seus tipos de compatibilidade, que aprimoraram as transfusões sanguíneas. Tivemos os enxertos de pele para tratar queimaduras, e o início do transplante de córneas em 1905. Foi, então, que,

na década de 50, tivemos os transplantes de órgãos não regeneráveis, sendo que o primeiro a ser realizado foi o de rim no ano de 1951, em Boston, realizado pelo cirurgião David M. Hume (Lamb, 2000). No final dos anos 50, o cirurgião americano Norman Shumway, professor da Universidade de Stanford, realizou o primeiro transplante ortotópico em cachorros. Outra inovação sua foi conseguir proteger o coração em uma solução de salina a 4 graus (Herreros *et al.*, 2006). Ao lado de outro cirurgião, o Dr. Lower, eles foram os responsáveis pela publicação, em 1960, da técnica cirúrgica para a retirada do coração do doador e o seu implante no receptor que, até hoje, é utilizada, com poucas modificações (Braunwald *et al.*, 2005). Em 1967, o Dr. Shumway anunciou que ele e sua equipe, em Stanford, estavam confiantes e possuíam as técnicas suficientes para realizar o primeiro transplante em um ser humano, assim que tivessem disponíveis um doador e um receptor elegíveis.

No dia 03 de dezembro de 1967, na Cidade do Cabo – África do Sul, o Dr. Christiaan Barnard, que havia sido colega de residência do Dr. Shumway, e após anos de experimentos em cachorros, e aprender a técnica cirúrgica de transplante que vinha sendo desenvolvida em Stanford, iniciou um processo que revolucionaria o tratamento da insuficiência cardíaca terminal e que traria benefícios a milhares de pessoas, que já não tinham mais opções de tratamento. Em uma cirurgia, que durou em torno de 9 horas e que contou com o auxílio de uma equipe de 30 profissionais, conseguiu realizar o primeiro transplante cardíaco com sucesso no mundo. Apesar do primeiro paciente ter sobrevivido por apenas 2 semanas, o procedimento

realizado pelo cirurgião sul-africano, que viria a ser aprimorado ao longo dos anos, principalmente em relação aos cuidados pós-operatórios, possibilitou uma nova, eficaz e definitiva forma de tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca avançada refratária. No dia 6 de janeiro de 1968, o Dr. Shumway realizou o segundo transplante cardíaco no mundo (Herreros *et al.*, 2006). No Brasil, o primeiro transplante de coração viria a ser realizado pelo Dr Euryclides de Jesus Zerbini em 26 de maio de 1968 (Figura 1), no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, sendo o primeiro também na América Latina, e 6 meses apenas após a primeira cirurgia realizada pelo Dr. Barnard. O paciente, um mato-grossense portador de miocardiopatia dilatada, viria a falecer 28 dias após o procedimento.



Figura 1 - Foto tirada durante o primeiro transplante de coração realizado no mundo, em 1967, pela equipe do Dr. Cristiaan Barnard.

No ano seguinte, após a realização do primeiro transplante, mais de 100 procedimentos foram realizados. O entusiasmo inicial que se obteve com esta nova forma de tratamento acabou sendo frustrado pelas baixas taxas de sobrevivência encontradas naquela época, em torno de 15% no primeiro ano, o que acabou diminuindo o número de serviços dedicados a esta terapia, ficando restritos, basicamente, aos serviços da universidade de Stanford e da Faculdade de Medicina da Virginia (Braunwald *et al.*, 2005).

Nos anos seguintes, atuando praticamente sozinhos, os programas de transplante destas duas instituições estabeleceram critérios de seleção para os doadores e critérios clínicos de indicação para os receptores que realmente se beneficiariam em receber um coração transplantado. Foi introduzido, também, o uso da biópsia endomiocárdica para guiar tanto o diagnóstico como o tratamento da rejeição pelo organismo do receptor ao órgão doado (Braunwald *et al.*, 2005). Um outro grande impulso no desenvolvimento, e no retorno e ressurgimento do transplante cardíaco como uma terapia eficaz foram os avanços no campo da imunossupressão, como a introdução dos inibidores da calcineurina e a ciclosporina na década de 80. Com estes avanços, hoje, a sociedade internacional de transplante de coração e pulmão estima que algo em torno em torno de 5.000 transplantes são realizados anualmente nos diversos centros capacitados no mundo (Taylor *et al.*, 2009). Com o crescimento da técnica, o número de órgãos disponíveis para doação acaba não sendo suficiente para a demanda, fazendo com que muitas pessoas fiquem anos aguardando a possibilidade

de surgimento de um doador compatível, sendo este um grande fator limitante para o aumento do número de procedimentos.

Em torno de 90% dos indivíduos transplantados sobrevivem ao primeiro ano do procedimento e cerca de 80% ao final de 5 anos. Porém, apenas 50% estarão vivos após 10 anos (Taylor *et al.*, 2009). A sobrevida média excede uma década. No primeiro ano após a cirurgia, a principal causa de óbito entre estes pacientes é a rejeição celular aguda. A doença vascular do enxerto (DVE) é a principal causa de morte entre os indivíduos que sobrevivem após o primeiro ano e é responsável por 32% das mortes em pacientes com 5 anos de pós-operatório (Taylor *et al.*, 2009). E, hoje, com o aumento da sobrevida a longo prazo destes pacientes, a DVE tornou-se o principal desafio a ser enfrentado no tratamento dos transplantados e o seu diagnóstico precoce é imprescindível.

A incidência da DVE varia de acordo com o tipo de técnica utilizada para o seu diagnóstico. Pela cineangiocoronariografia, por exemplo, a DVE é detectável em torno de 7% dos pacientes no primeiro ano de transplante, 31% em 5 anos e 52% dos pacientes com 10 anos de transplante (Taylor *et al.*, 2009). A sua incidência é estimada em 10% ao ano, sendo que a DVE diagnosticada no primeiro ano é um preditor independente de mortalidade em 5 anos (Robbins *et al.*, 1999; Taylor *et al.*, 2007).

A DVE é uma doença vascular que acomete caracteristicamente corações transplantados, comportando-se como aterosclerose acelerada. Possui características que a tornam diferente da doença aterosclerótica. É uma doença que se caracteriza, inicialmente, por proliferação intimal e, em

seus estágios mais avançados, acaba causando estenose dos vasos epicárdicos (Billingham, 1992). É circunferencial e difusa, geralmente afetando as porções médias a distais dos vasos, enquanto a doença aterosclerótica acomete mais a porção proximal e suas lesões são excêntricas e focais (Tuzcu *et al.*, 1996). O achado histopatológico clássico da DVE é um estreitamento difuso concêntrico, com estenose luminal (Tan CD *et al.*, 2007).

O processo patológico que acomete os vasos de indivíduos transplantados já tinha sido descrito, em 1910, pelo Dr. Alexis Carrel. Ele encontrou em enxertos da artéria carótida de cachorros o espessamento da camada íntima, fibras musculares da camada média degenerada e células musculares invadindo a íntima após 90 dias do procedimento (Carrel, 1910).

A primeira descrição da DVE se deu durante os experimentos de transplante cardíaco em cães na década de 60, e, depois, passaram a ser observados nos indivíduos transplantados nos anos seguintes (Kosek *et al.*, 1968; Bieber *et al.*, 1970).

O desenvolvimento da DVE é multifatorial e contribui para o seu aparecimento tanto fatores imunológicos como infecciosos e fatores de risco tradicionais. Hiperglicemia, resistência à insulina, história prévia de doença aterosclerótica no doador ou receptor, história de hipertensão e idade avançada no doador (Gao *et al.*, 1997; Schumacher *et al.*, 2012). A disfunção e injúria endotelial, independentemente do mecanismo, parecem ser o evento deflagrador e a via final comum para o aparecimento da DVE (Valantine, 2003).

Teremos uma interação de fatores de histocompatibilidade do doador, com células dendríticas dos receptores. As células T contribuem para o início da injúria endotelial, devido à infiltração precoce depois do transplante e interação com as células do doador, causando uma reposta imune crônica ao vaso lesado (Adams *et al.*, 1993; Shoskes, 1994).

A ativação das células T acabam por estimular uma cascata de citocinas, incluindo interleucinas, interferon- γ e fatores de necrose tumoral. O estímulo das moléculas de adesão celular ICAM-1 e VCAM1 possibilitarão a circulação de leucócitos que ficarão aderidos à parede do vaso (Zhang *et al.*, 2000).

Os macrófagos e linfócitos ativados na camada íntima secretam fatores de crescimento que irão estimular a proliferação de células musculares lisas e o remodelamento vascular e a sua expressão resultará na hiperplasia intimal vascular (Nabel *et al.*, 1993; Ross *et al.*, 1986; Heldin *et al.*, 1985).

Diagnosticar precocemente a vasculopatia do enxerto cardíaco é desafiador, pois os pacientes, geralmente, são assintomáticos devido à denervação do coração do doador durante a sua retirada. Por consequência, estes pacientes não apresentarão quadros típicos de doença aterosclerótica como dor precordial. Estes pacientes quando tem uma estenose significativa já poderão se apresentar com um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ventriculares e, até mesmo, morte súbita, mesmo em indivíduos, até então, assintomáticos.

Por isso, a importância de se ter um método que seja de fácil realização, reprodutível e que possa detectar, em estágios iniciais, a DVE, ajudando na correta condução e no tratamento do paciente.

Existem, hoje, vários métodos que são utilizados no diagnóstico da doença vascular do enxerto, com o seu uso variando de acordo com a rotina e a experiência de cada serviço.

A cineangiocoronariografia é a principal ferramenta diagnóstica utilizada em muitos centros, podendo guiar o tratamento, determinar o prognóstico e prever eventos adversos. A classificação de Stanford foi desenvolvida para descrever a morfologia das lesões comumente vistas nos pacientes transplantados pelo cateterismo (Gao *et al.*, 1988; Johnson *et al.*, 1989).

Para Costanzo (1998), ao se identificar angiograficamente doença leve, a progressão da doença aumenta de 9% para 19% ao ano e a presença de doença significativa acarreta um pior prognóstico. A ausência de progressão da doença em um ano identifica um subgrupo de pacientes que tem baixa chance de apresentar eventos em 6 anos (Luyt *et al.*, 2003; Barbir *et al.*, 1997).

Como descrito por Nissen (2001), nas fases mais precoces da DVE, não ocorrerá comprometimento luminal devido ao remodelamento vascular, o que pode acabar acarretando perda diagnóstica pela cineangiocoronariografia que avalia o lúmen arterial (Rickenbacher *et al.*, 1995).

O ultrassom intravascular (USIV) associado à cine é um método que têm auxiliado muito no diagnóstico da DVE, interferindo na história natural da doença e têm significado prognóstico (Rickenbacher *et al.*, 1995; Tsutsui *et al.*, 2001). Ele permite a avaliação em alta resolução do vaso, fornecendo informações do tamanho do lúmen, quantificação do espessamento e composição da parede (Nissen *et al.*, 2001; Tsutsui *et al.*, 2001). Estudos com o uso do USIV demonstraram a presença de DVE em 75% dos pacientes após o primeiro ano de transplante, enquanto que a cine só identificou 10 a 20% destes pacientes (Tuzcu *et al.*, 2001; Yeung *et al.*, 1995).

O tamanho do cateter de USIV é um fator que limita o seu uso apenas em vasos de grande calibre, prejudicando o seu uso em vasos menores. Outro fator limitante é que a medida do índice intimal determinada pelo USIV não tem correlação com a doença em pequenos vasos, como já demonstrado (Clusell *et al.*, 1995).

O fato de serem exames invasivos também são fatores limitantes tanto para a cine, como para o USIV, pois, apesar de serem métodos amplamente utilizados, não são isentos de complicações. Com isso, temos uma necessidade cada vez maior do emprego de métodos não invasivos.

O teste ergométrico tem seu papel mais importante na avaliação da classe funcional e na avaliação da resposta às medicações. Os pacientes, muitas vezes, não conseguem se exercitar até atingir a frequência cardíaca máxima.

O ecocardiograma sob estresse farmacológico com uso de dobutamina (ESD) é um método que têm sido muito utilizado no diagnóstico da DVE. Têm uma sensibilidade de 70 a 80% na detecção da DVE, quando comparado à cineangiocoronariografia (Ciliberto *et al.*, 1993; Derumeaux *et al.*, 1995). Um ESD normal permite fazer o acompanhamento clínico adequado dos pacientes com mais de 1 ano de transplante, diminuindo a necessidade de cateterismos seriados. Além disso, foi demonstrado, também, que ele é prognóstico (Bacal *et al.*, 2004; Spes *et al.*, 1999; Akosah *et al.*, 1998).

A Tomografia Computadorizada por Múltiplos Detectores (TCMD) é um método novo que tem sido utilizado, cada vez mais, no diagnóstico da doença aterosclerótica. Estudos demonstraram a sua boa sensibilidade e, principalmente, seu alto valor preditivo negativo (VPN) no diagnóstico da doença coronariana (Matthew *et al.*, 2008; Meijboom *et al.*, 2007; Husmann *et al.*, 2008). É um exame rápido, não invasivo e que se encontra facilmente disponível nos principais centros.

Devido a sua habilidade para visualizar tanto o lúmen do vaso como anormalidades na parede, a TCMD é capaz de fazer um diagnóstico mais precoce da DVE que a cineangiocoronariografia e de forma semelhante ao USIC.

Para Gregory *et al.* (2006); Sigurdsson *et al.* (2006); Schepis, *et al.* (2009), nesses três estudos que compararam a TCMD com o IVUS, para a detecção de DVE, a tomografia foi capaz de identificar 97 a 98% dos segmentos analisados pelo USIV. O VPN da TCMD foi de 77 a 84% e o

valor preditivo positivo foi de 82 a 98%. Além disso, o USIV conseguiu identificar apenas 19-36% dos segmentos potencialmente avaliáveis pela TCMD e pela CINE.

Quando comparado à cineangiocoronariografia, a TCMD mostrou uma sensibilidade 82-89% e um VPN de 99%. Quando se faz a análise por paciente, observou-se que a TCMD mostrou uma sensibilidade de 87-100% em detectar CAV significativa, sugerindo que, de 8 a 9, em cada 10 pacientes, poderiam adiar a cineangiocoronariografia se utilizassem a TCMD como *screening* (Khan Razi & Jang, 2012).

Como limitação ao método, temos a necessidade do uso do contraste iodado, que se torna um fator limitante em pacientes alérgicos e com disfunção renal. Outro fator que dificulta a realização do exame em pacientes transplantados é a necessidade de se obter uma frequência cardíaca baixa para que tenhamos segmentos coronarianos analisáveis, o que se torna difícil em pacientes com o coração denervado, como é o caso dos pacientes transplantados.

Levando em consideração tudo que foi exposto anteriormente, em relação à importância de se ter um diagnóstico precoce da doença vascular do enxerto, já que muitos pacientes poderão ter como primeira manifestação da doença, infarto ou morte súbita, e corroborados por estudos demonstrando a sua utilidade para este fim, acreditamos que a angiotomografia de coronárias poderá ter um importante papel no diagnóstico e na condução do tratamento desta patologia. Com o nosso

trabalho, esperamos ajudar aos pacientes transplantados de nossa instituição, e de outros serviços, a obterem uma sobrevida maior.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

Nossa hipótese é a de que a TCMD permite o diagnóstico de pacientes com DVE e que este achado se associa com a presença de eventos adversos na evolução destes casos.

3 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Primários

- Medir a espessura da parede das artérias coronárias destes casos, associando-a com a presença de eventos adversos;
- Comparar a presença de alterações à CINE com a presença de paredes arteriais com espessura aumentada pela TCMD;
- Relacionar a presença de aumento da espessura das artérias coronárias com a evolução da classe funcional.

3.2 Objetivos Secundários

- Relacionar o aumento da espessura parietal das artérias coronárias com os fatores de risco tradicionais para doença arterial crônica (DAC);
- Relacionar o escore de cálcio com a presença de eventos adversos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 População do Estudo

Em nosso estudo, foram incluídos 59 pacientes que tenham sido submetidos a transplante cardíaco, e que sejam acompanhados clinicamente no setor de transplante cardíaco do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Estes pacientes foram submetidos à angiotomografia de coronárias de acordo com a indicação clínica do médico assistente no período de fevereiro de 2006 a outubro de 2012.

Foi feita uma revisão do prontuário destes pacientes em que foram obtidos os seguintes dados: idade, data de realização do transplante, intervalo de tempo entre o transplante e a realização da TCMD, sintomas, fatores de risco, altura, peso, infecções por citomegalovírus e resultado dos exames realizados, como: exames laboratoriais, cineangiocoronariografia, biópsia endomiocárdica e ecocardiograma transtorácico. O seguimento foi feito até o aparecimento de eventos maiores.

Foram definidos como eventos maiores: morte súbita, necessidade de revascularização de vaso acometido ou infarto, retransplante ou queda da fração de ejeção em ecos seriados. Como evento menor, foi definido a piora da classe funcional, em relação à observada, próxima à data de realização do exame.

Os pacientes foram orientados em relação ao procedimento que foram submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Como foi um trabalho em que se utilizou a revisão de prontuário, em exames que já tinham sido realizados, e como muitos pacientes já tinham ido a óbito, foi solicitado ao Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese, que se dispensasse a assinatura do Termo de Consentimento específico para este trabalho. Porém, em nossa instituição, todos os pacientes submetidos a TCMD, são orientados a assinar um TCLE para fazer o exame, e neste termo, já estão explicitados todos os riscos e benefícios do exame. Só foram utilizados os dados de pacientes que tinham este termo assinado no prontuário.

4.2 Critérios de Inclusão

Os exames deveriam ter, no máximo, um intervalo de 5 meses entre a realização deles e a angiotomografia de coronárias. Além disso, foram incluídos:

- 1- Pacientes que haviam sido submetidos a transplante cardíaco, independente da etiologia, e que façam acompanhamento no setor de transplante cardíaco do IDPC;
- 2- Pacientes que concordaram em realizar o exame;

- 3- Pacientes que não tinham contraindicações para a realização do exame.

4.3 Critérios de Exclusão

- 1- Contraindicação à tomografia computadorizada por múltiplos detectores:
 - Alergia conhecida ao contraste iodado;
 - Insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg/dl e/ou clearance de creatinina \leq 60 ml/min estimado pela fórmula de Cockcroft & Gault);
 - Condições clínicas que impeçam o uso do contraste iodado, tais como: feocromocitoma, mieloma múltiplo, miastenia gravis e hipertireoidismo não controlado;
 - Coexistência de doença sistêmica grave que possa interferir com a realização da pesquisa;
 - Pacientes que se recusem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, ou que não queiram realizar o exame.

4.4 Protocolo de Aquisição das Imagens pela TCMD

4.4.1 Preparo e Posicionamento do Paciente

Os pacientes seguiram a rotina da seção e foram orientados a comparecer ao setor de tomografia computadorizada do IDPC para a realização do exame. Aqueles deverão estar em jejum de, pelo menos, 4 horas para sólidos e líquidos.

Ao chegar ao setor, o paciente foi orientado em relação ao exame. Ao paciente, foi fornecido o termo de consentimento e, após a sua leitura e esclarecimento de eventuais dúvidas, foi solicitado que assine o termo de consentimento, de acordo com a rotina normal do serviço.

Em seguida, foi puncionado um acesso venoso periférico, de preferência, utilizando jelco número 18-20 na fossa cubital do membro superior direito, podendo também ser o esquerdo.

Após a punção venosa, os pacientes foram encaminhados à sala de aquisição na qual foram posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, com os pés voltados para a entrada do tomógrafo, e com o coração no centro do localizador. Foram monitorizados por meio de 3 eletrodos, sendo que 2 posicionados abaixo da clavícula esquerda e direita, e um no gradil costal esquerdo. Com isso, poderemos adquirir imagens durante todo o ciclo cardíaco e fazer reconstruções volumétricas.

4.4.2 Aquisição das Imagens pela TCMD

As imagens foram feitas em um tomógrafo de 64 colunas de detectores (*Aquillion 64 - Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão*) do setor de tomografia do IDPC.

Primeiro, foram feitas as imagens do coração em uma aquisição axial com sincronização prospectiva com cortes de espessura de 3mm, sem a presença do contraste iodado, para que possamos obter a carga total de cálcio presente nas artérias coronárias, etapa esta mais conhecida como escore de cálcio coronariano.

Depois as imagens foram adquiridas de maneira helicoidal, utilizando sincronização retrospectiva, com cortes de espessura de 0,5mm. Foi utilizado, em média, de 70 a 90ml de contraste iodado não iônico, com densidade de 370mg (*Iopamiron 370 – Bracco, Itália*), na velocidade de infusão de 5,5ml/s em bomba injetora automatizada (*Stellant - Medrad, Indianola, PA, Estados Unidos*), sendo complementado com SF 0,9% 30ml com velocidade de infusão de 4,5ml/s.

A aquisição de imagens foi feita utilizando-se os seguintes parâmetros: velocidade de rotação 400ms, colimação 64x0,5, Pitch 0,2 a 0,225, kV 120, Matriz 512x512, 500 mA e espessura de corte de 0,5mm.

Visando à redução da radiação, a qual o paciente foi submetido, faremos modulação desta de acordo com a fase do ciclo cardíaco,

aumentando a dose durante as fases diastólicas e diminuindo durante as fases sistólicas do ciclo cardíaco.

Nos pacientes que se apresentarem a nossa seção com frequência cardíaca (FC) maior que 65 batimentos por minuto (BPM), faremos um betabloqueador oral ou bloqueador do canal de cálcio oral, com a dose sendo dependente do valor da FC basal do paciente. Nos pacientes que ainda persistirem com FC alta, completaremos a dose do medicamento oral com betabloqueador ou bloqueador do canal de cálcio, venosos também com a dose variando de acordo com a FC dos pacientes, mas sempre com o objetivo de se obter uma FC menor que 65 BPM.

4.4.3 Análise das Imagens

A análise das imagens foi feita utilizando uma estação de trabalho (workstation *Vitrea 2*, versão 3,5- *Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA), por dois observadores experientes de maneira independente.

A avaliação das imagens foi realizada de forma “cega”, em relação ao quadro clínico do paciente, medicações utilizadas e exames prévios.

A análise da presença de DVE foi feita utilizando a segmentação coronariana conforme classificação desenvolvida e estabelecida pela *American Heart Association (AHA)* (Figura 2). Esta classificação também foi

utilizada para efeito de padronização com os achados da cineangiocoronariografia.

A classificação dos segmentos coronarianos é a seguinte: 1- terço proximal artéria coronária direita (CD), 2- terço médio CD, 3- terço distal CD, 4- Artéria ventricular posterior (VP), 5- Tronco de coronária esquerda (TCE), 6- terço proximal artéria descendente anterior (DA), 7- terço médio DA, 8- terço distal DA, 9- Ramo diagonal, 10- Ramo diagonal segundo, 11- terço proximal artéria circunflexa (CX), 13- terço médio artéria Circunflexa, 15- terço distal artéria Circunflexa, 16- Ramo Marginal e 17- Ramo Marginal.

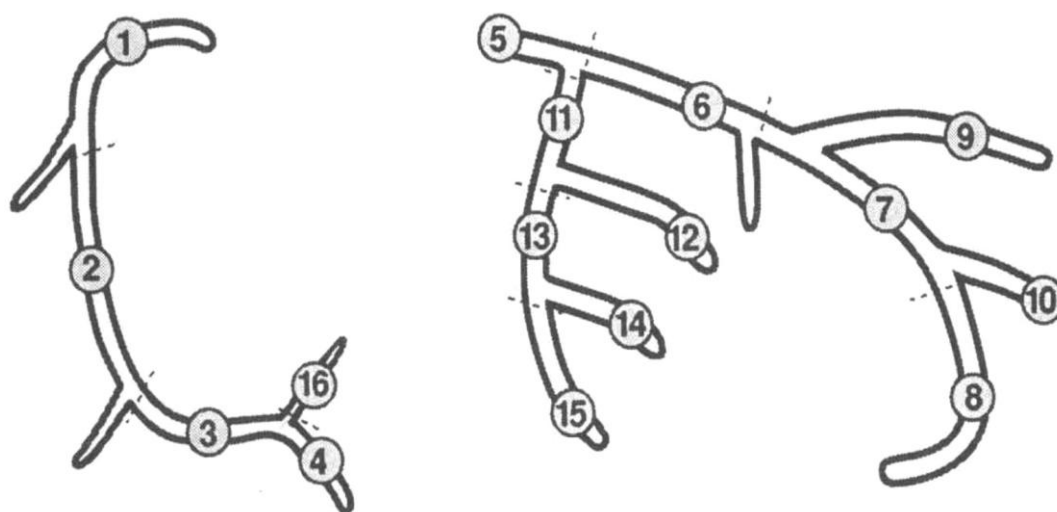


Figura 2 - Esquema ilustrativo da segmentação coronariana de acordo com a *American Heart Association*.

Tanto na cineangiocoronariografia como na angiotomografia de coronárias, o grau de estenose causado pela presença ou ausência de DVE foi quantificado numa escala de 0 a 3, como se segue: 0- normal, 1- discreta (1- 39%), 2- moderada (40-69%) e 3- grave (>70%). Para o diagnóstico da DVE, foi considerada uma espessura parietal maior que 0,5mm.

Variáveis do indivíduo:

- Sexo: masculino, feminino;
- Idade: a idade foi considerada em anos completos, de acordo com os registros do prontuário médico. Quando analisada de forma agrupada, foi categorizada em até 49 anos e 50 anos e +;
- Altura em centímetros;
- Peso em Kg.

Variáveis clínicas:

- Etiologia: definida pela doença que levou o paciente a desenvolver insuficiência cardíaca avançada e, conseqüentemente, necessitar do transplante cardíaco. Foram seis etiologias diferentes encontradas em nossa população, de acordo com os registros clínicos do prontuário e de seguimento ambulatorial nas seções de transplante e miocardiopatias do IDPC;
- Hipertensão Diabetes Dislipidemias;
- Classe funcional: a sintomatologia do paciente encontrada próxima à realização da TCMD, e que segue a classificação internacional mais utilizada que é a da *New York Heart Association*. Classe I sem sintomas, Classe II sintomas Leves, Classe III com limitação importante nas atividades rotineiras e classe IV com severas limitações.

Variáveis dos exames diagnósticos:

- Fração de ejeção: definida pelo ecocardiograma bidimensional pelo método de Teichholz, depois esta variável foi dicotomizada e o valor acima de 56% foi considerado normal, e, abaixo disso, foi considerado anormal;
- VE sístole e diástole: Referem-se às medidas feitas do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma na diástole máxima e na sístole máxima;
- Presença ou ausência DVE tomografia e cateterismo, sendo esta variável dicotomizada pela presença ou ausência da doença;
- Presença ou ausência de doença aterosclerótica: pela TCMD e pela cineangiocoronariografia, sendo esta variável dicotomizada pela presença ou ausência da doença;
- Escore de cálcio: feito pela TCMD e, de acordo com o escore de Agatston, o valor inicial é numérico, porém, para efeito de análise, ele foi dicotomizado em alterado, como qualquer valor do escore acima de zero, e normal, como o valor de zero.

Desfechos avaliados:

1. Queda da fração de ejeção: É a queda em relação à fração de ejeção de base que o paciente vinha apresentando durante a sua evolução e que seja significativa, fazendo com que ele passe a apresentar disfunção ventricular;

2. Angioplastia ou infarto: necessidade de revascularização do órgão-alvo;
3. Retransplante: Necessidade de novo coração por qualquer causa com procedimento já realizado;
4. Morte súbita;
5. Para a análise de sobrevida e análise univariada, criou-se uma variável dicotômica tipo presença/ausência, em que se classificou como presença o paciente que tivesse apresentado ao menos um dos quatro desfechos acima.

4.4 Análise Estatística

4.4.1 Processamento dos Dados

Os questionários foram codificados e digitados duplamente no programa Epi Info 2000 versão 7.0.

4.4.2. Amostragem e Análise de Dados

O tamanho da amostra foi estimado baseando-se no trabalho de revisão sistemática de Ferencik (2012) em que, observando os resultados de sete estudos, obteve estimativa da sensibilidade e especificidade do método diagnóstico de doença vascular por tomografia em relação ao cateterismo, de 86% (Intervalo de confiança (IC) 95% = (73;95)) e 89% (IC95% = (83;93)), respectivamente. Com estes resultados, foi possível estimar um **tamanho de amostra mínimo (n) de 39 pacientes para este estudo**, calculado pela estatística de teste z (distribuição normal) para estimação da sensibilidade com precisão da estimativa de 11% (diferença entre estimativa amostral e população), assumindo nível de significância de 5% (Lwanga, 1991).

Na análise descritiva, as medidas contínuas foram avaliadas por meio de médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). Para se medir as razões de taxa de incidência (*Hazard Ratio* – HR) de expostos e não expostos, realizou-se análises univariadas tendo como variáveis explicativas, os fatores preditores, e, como variável resposta, a presença ou não dos eventos maiores por meio do método de densidade de incidência (Klein; Moeschberger, 1997). Neste método, primeiramente, é calculado o número de pessoas/tempo de exposição a partir do momento em que ocorreu o evento (falha). Neste caso, o período de observação de cada indivíduo foi calculado levando-se em conta a data de realização do transplante e estendeu-se até a confirmação

da data de ocorrência do evento. No presente estudo, os indivíduos que não sofreram o evento durante o período de segmento foram classificados como censurados. Os testes estatísticos foram feitos usando o modelo de Cox (Klein; Moeschberger, 1997), obtendo-se a razão de “hazards” na análise bivariada e multivariada para as variáveis com proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo. A análise do tempo até a ocorrência do evento e identificação de possíveis preditores foi realizada por meio da análise de sobrevivência. Empregou-se a técnica de tabela de vida para obter a estimativa da função de sobrevivência, e o método de *Kaplan-Meier* para construção da curva de sobrevivência.

Para a avaliação dos testes diagnósticos, foram observados os valores de sensibilidade e especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) (Fletcher, 1989), e a intensidade da concordância entre dois métodos de exames diagnósticos avaliada pelo método Kappa (Fleiss, 1981). A medida Kappa é baseada no número de respostas concordantes, a Tabela 1 apresenta possível interpretação da medida Kappa.

Tabela 1 - Medida de concordância de observador para dados categóricos

Valor de Kappa	Interpretação
< 0,00	Nenhuma concordância
0 – 0,19	Concordância fraca
0,20 – 0,39	Concordância suave
0,40 – 0,59	Concordância moderada
0,60 – 0,79	Concordância substancial
0,80 – 1,00	Concordância quase perfeita

FONTE: Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 1977; 33:159-74

Finalmente, obteve-se a Curva ROC para a avaliação da acurácia da angiotomografia de coronárias do diagnóstico da doença vascular do enxerto em relação à angiotomografia de coronárias.

O nível de significância para todos os testes foi de 5%, ou seja, diferenças e/ou associações foram consideradas significantes quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 5%. As análises foram obtidas com auxílio do *software* SPSS 19.0.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Após aplicarmos os critérios de inclusão e exclusão, 63 pacientes que fizeram o exame de angiotomografia de coronárias foram, inicialmente, selecionados, porém quatro pacientes não tiveram exames diagnósticos, devido a artefato pela fc alta, assim, tiveram que ser descartados. Sendo assim, 59 pacientes transplantados cardíacos que foram submetidos ao exame de angiotomografia de coronárias para o diagnóstico da doença vascular do enxerto foram incluídos em nosso estudo.

Na Tabela 2 podemos observar as características demográficas da população incluída no estudo. A idade média destes pacientes foi de 49 anos $\pm 11,4$ anos e 72% dos pacientes estudados eram homens. O peso e a altura média eram, respectivamente, $66,4 \pm 13,4$ kg e $166,6 \pm 7,8$ cm.

O tempo médio de transplante cardíaco que estes pacientes possuíam na data de realização da angiotomografia de coronárias era de $82,7 \pm 36,4$ meses.

Em relação aos fatores de risco apresentados por esta população incluída no estudo, 35 pacientes (59,3%) eram hipertensos, 34 (57,6%) eram dislipidêmicos e 20 (33,9%) eram diabéticos.

A etiologia da insuficiência cardíaca que acabou levando estes pacientes a serem submetidos ao transplante cardíaco também foi analisada. Nesta variável, em nossa população, a maior proporção era de doentes com etiologia isquêmica para a insuficiência cardíaca correspondendo a 23

pacientes (34,0%) da amostra. Em segundo lugar, vinham os pacientes com doença de Chagas, num total de 20 (33,9%) e, em terceiro lugar, em ordem de prevalência, vinham os pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática, com 8 pacientes, perfazendo 13,6% da amostra. As etiologias de doença congênita com 2 pacientes, miocardiopatia pós-parto com 2 pacientes e miocardiopatia valvular com 4 pacientes completavam a amostra.

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos analisados destes pacientes, tínhamos os seguintes dados: FE média de 62,% $5\pm 10,1$, diâmetro ventricular na diástole de $45,9\pm 4,8$ mm e diâmetro ventricular na sístole de $29,7\pm 5,0$ mm.

Na sintomatologia descrita pelo paciente na evolução da doença, tivemos 31 pacientes (52,5%) dos pacientes com classe funcional 1 e 15 doentes ou 25,42% da amostra agrupados em classe funcional 2 e 3, pela classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

A dosagem de creatinina média destes pacientes foi de $1,10\pm 0,28$ mg/dl.

Em 26 pacientes (44,1%) da amostra, tivemos a presença de eventos maiores, já definidos na metodologia deste trabalho.

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes do estudo que foram submetidos à tomografia por múltiplos detectores.

Dados	N=59
Idade (anos)	49±11,36
Peso (Kg)	66,39±13,49
Altura (cm)	166,64±7,80
Tempo de TX na TCMD (meses)	82,67±36,38
Sexo	
Feminino n (%)	27,12
Masculino n (%)	72,88
Sintomas (Classe funcional NYHA) %	
Classe 1%	57,54
Classe 2 %	25,34
Classe 3%	10,08
Fatores de risco (%)	
HAS	59,32
DM	33,9
DLP	57,63
Etiologia	
Isquêmica	23 (34%)
Chagásica	20 (33,9%)
Dilatada Idiopática	8 (13,6%)
Dados Ecocardiográficos	
FE%	62,47±10,11
VESmm	29,67±5,02
VDmm	45,93±4,80
Função renal	
Creatinina	1,09±0,28 36,7
Desfechos Maiores	
Sim%	25,4

Tabela 3 – Acurácia diagnóstica por paciente para se detectar estenose hemodinamicamente significativa comparada à cineangiocoronariografia (N^o=59).

Número de pacientes	Prevalência da doença (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor Preditivo Positivo (%)	Valor Preditivo Negativo (%)
41	46,4 (30,7-62,6)	100% (82,2 -100,0%)	77,37% (54,6- 92,1%)	46,34 79,2 (57,8-92,8)	100% (80,3-100,0)

Em relação à acurácia diagnóstica do método, dos 58 pacientes que, inicialmente, fizeram a angiotomografia de coronárias, apenas 41 fizeram a cineangiocoronariografia. Encontramos em nossa amostra uma prevalência de 46,3% de doença. Como demonstrado na Tabela 3, a sensibilidade da TCMD por paciente, quando comparada à CINE, foi de 100%. A especificidade encontrada foi de 77,3%, com o valor preditivo positivo de 46,3% e o valor preditivo negativo encontrado nesta população foi de 100%, ou seja, nenhum falso negativo foi encontrado em nossa amostra. O teste Kappa entre os dois métodos foi de 0,76 e a área sob a curva ROC foi de 0,889 (Figura 3).

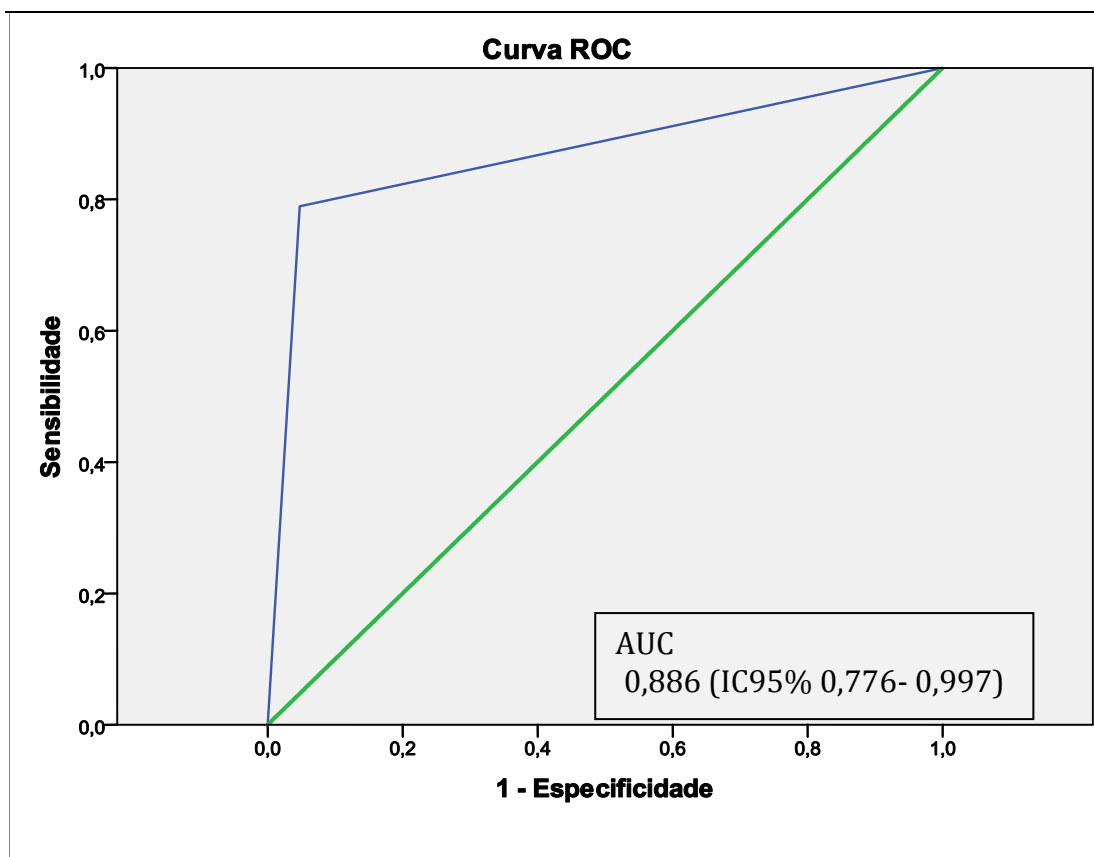


Figura 3 - Área sob a curva ROC (AUC) para tomografia na detecção de doença do enxerto;

Tabela 4 - Tábua de vida para tempo até a ocorrência dos eventos maiores (Nº=59).

Tempo (anos)	Indivíduos (Nº)	Censuras (Nº)	Expostos ao risco (Nº)	Ocorrências dos eventos (Nº)	Ocorrências dos eventos (Proporção)	Sobrevida (Proporção)	Sobrevida acumulada (proporção)	Erro Padrão
1 a 5	59	4	57	3	0,05	0,95	0,95	0,02
6 a 8	52	10	47	7	0,15	0,85	0,81	0,06
9 a 11	35	12	29	6	0,21	0,79	0,64	0,07
12 a 14	17	6	14	6	0,43	0,57	0,36	0,09
15 e mais	6	2	4	2	0,50	0,50	0,18	0,10

Os resultados da análise de sobrevida (tábua de vida) estão apresentados na Tabela 4. Percebe-se que, no final do período de observação (254 meses), dos 59 indivíduos transplantados, havia apenas seis indivíduos sendo seguidos (10,1%), e, destes, 50% (n=3) sofreram a ocorrência dos eventos maiores. Ainda, dos 14 indivíduos acompanhados no período de 12 a 14 anos, houve 43% (n=6) de desfechos, seguido pelo período de 9 a 11 anos, em que, dos 29 pacientes seguidos, houve 21% (n=6) de ocorrência de eventos. O gráfico de sobrevida pode ser visto na Figura 4.

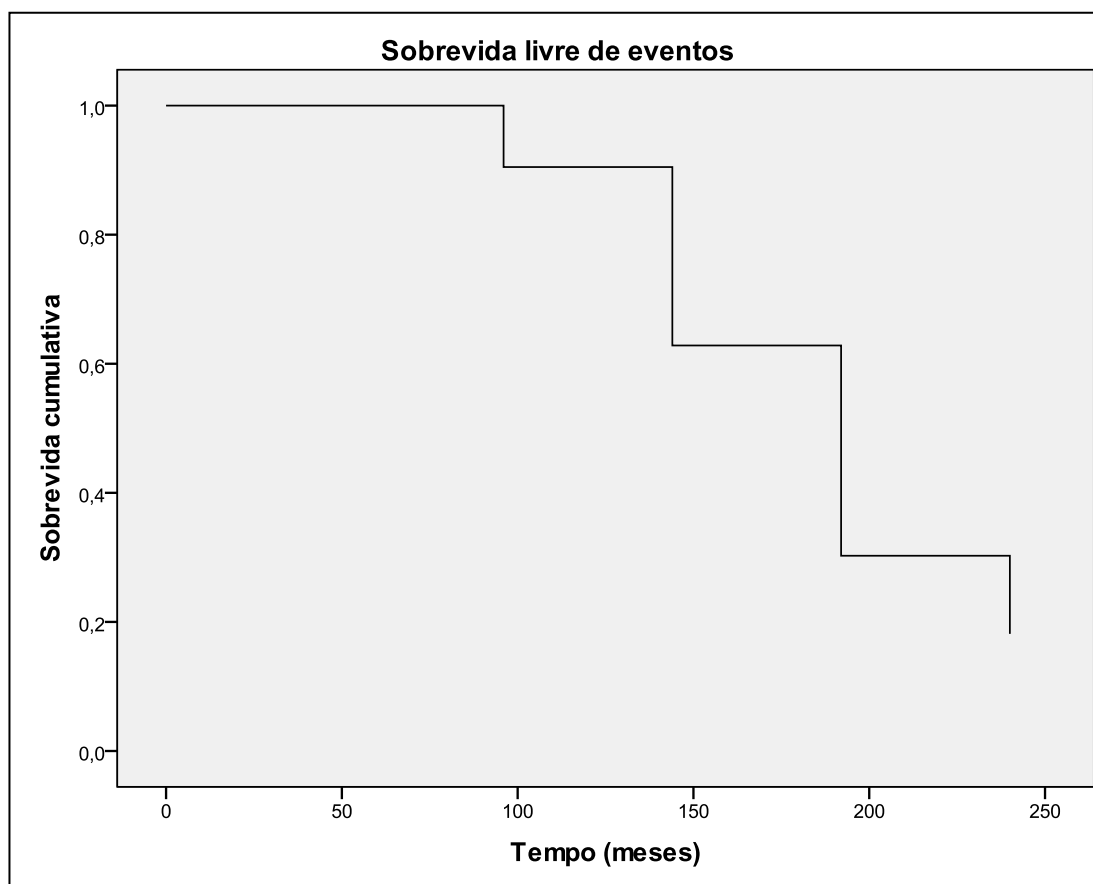


Figura 4 - Função de sobrevivida obtida por meio do Método de Kaplan-Meier.

Na Tabela 5, encontram-se os fatores de riscos tradicionais para os eventos maiores. Nota-se que pacientes com idade com 50 anos ou mais (HR = 1,43; IC 95% 0,65-3,18), hipertensos (HR = 1,78; IC 95% 0,76-4,18) e diabéticos (HR = 1,54; IC 95% 0,53-2,89) apresentaram maiores associações com os desfechos estudados, porém sem significância estatística em todas as análises ($p > 0,05$).

Tabela 5 - Análise Univariada de fatores de riscos tradicionais para eventos maiores.

Variáveis	RR	(IC 95%)	p valor
Sexo			
Feminino	1,00		
Masculino	0,87	(0,36 -2,13)	0,766
Faixa etária			
Até 49 anos	1,00		
50 e mais	1,43	(0,65 -3,18)	0,374
Hipertensão			
Não	1,00		
Sim	1,78	(0,76-4,18)	0,182
Diabetes			
Não	1,00		
Sim	1,54	(0,53-2,89)	0,617
Dislipidemia			
Não	1,00		
Sim	0,68	(0,30-1,55)	0,357

Em relação à etiologia dos desfechos estudados (dilatação idiopática, doença isquêmica e Chagas), apenas a primeira foi preditora para os eventos maiores (HR = 2,61; IC 95% 1,11-6,14; p=0,027). Quanto à sintomatologia, encontrou-se forte associação entre indivíduos com classes funcionais II e III com os eventos maiores (HR = 5,19; IC 95% 2,31-11,69; p<0,001), quando comparados com transplantados da classe I. Na avaliação das variáveis de diagnóstico, pacientes com doença do enxerto (HR = 6,63; IC 95% 2,26-19,42; p=0,001) e com qualquer valor de escore de cálcio diferente de zero (HR = 3,10; IC 95% 1,40-6,86; p=0,005) foram associados aos eventos maiores, o que não ocorreu com portadores de fração de ejeção até 56%, comparados aos com frações maiores (p>0,05) (Tabela 6). A Figura 5 contempla a função de sobrevivência (Kaplan-Meier) de pacientes com e sem doença de enxerto.

Tabela 6 - Análise Univariada da etiologia, sintomatologia e variáveis de diagnóstico e eventos maiores.

Variáveis	RR	(IC_{95%})	p valor
Doença isquêmica			
Não	1,00		
Sim	0,93	(0,39-2,17)	0,858
Chagas			
Não	1,00		
Sim	0,82	(0,34-1,96)	0,659
Dilatada idiopática			
Não	1,00		
Sim	2,61	(1,11-6,14)	0,027
Classe funcional			
I	1,00		
II e III	5,19	(2,31-11,69)	< 0,001
Fração de ejeção			
> 56%	1,00		
Até 56%	1,34	(0,49-3,61)	0,568
Doença do enxerto (TC)			
Não	1,00		
Sim	6,63	(2,26-19,42)	0,001
DAC (TC)			
Não	1,00		
Sim	0,88	(0,33-2,37)	0,799
Escore de cálcio			
Ausente	1,00		
Presente	3,10	(1,40-6,86)	0,005

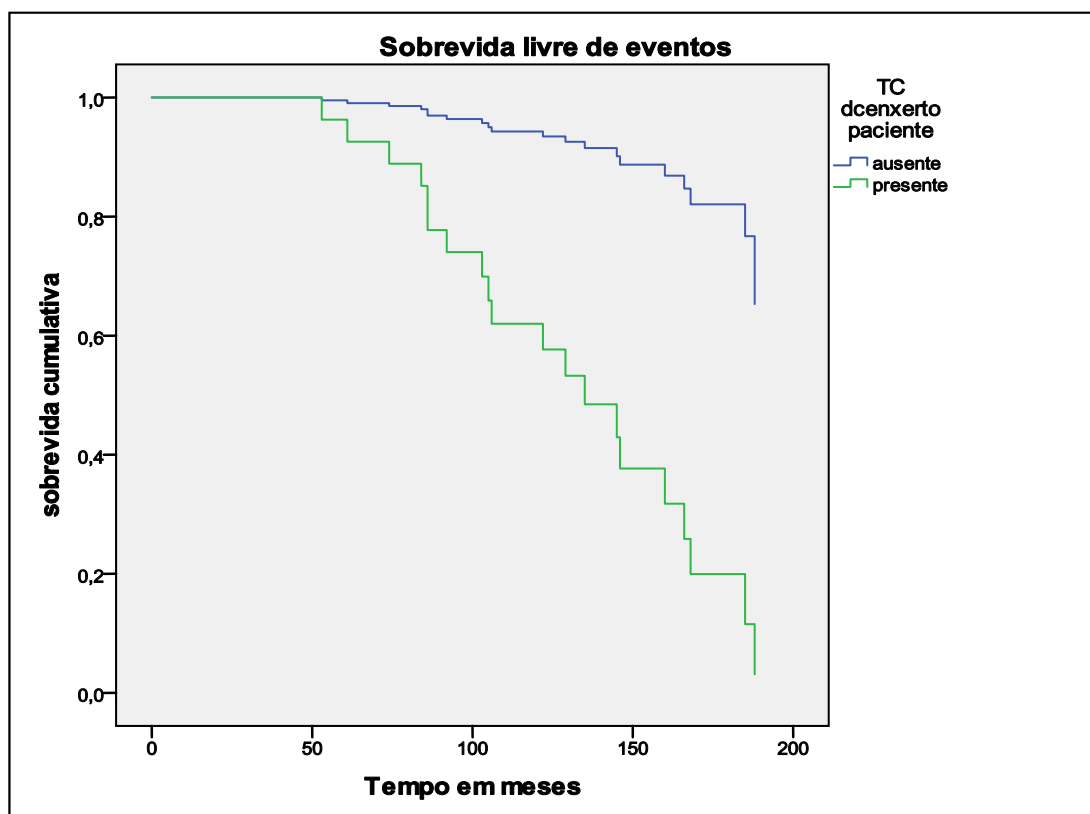


Figura 5 - Função de sobrevida livre de eventos maiores (Kaplan-Meier) de pacientes com e sem doença de enxerto.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo comparou o diagnóstico da doença vascular do enxerto pela angiotomografia de coronárias nos pacientes transplantados com a cineangiocoronariografia. A angiotomografia de coronárias é um método diagnóstico com boa acurácia, de fácil realização e reprodutibilidade. Em 2013 (Mittal *et al.*), em estudo de grande casuística em 138 pacientes em um tomógrafo com 64 colunas de detectores, encontrou dados muito semelhantes ao nosso. O autor encontrou sensibilidade de 98%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 77% e valor preditivo negativo de 98%. Acreditamos que o alto valor obtido da sensibilidade em nossa população talvez reflita uma maior capacidade diagnóstica do método em relação ao padrão de referência. A tomografia permite a visualização da parede do vaso, possibilitando que a doença seja identificada já em seus estágios iniciais. Devido à cineangiocoronariografia avaliar o lúmen do vaso e a DVE se caracterizar por uma redução concêntrica do diâmetro luminal, em seu início, a doença pode não ser detectada pelo cateterismo diagnóstico, mesmo sendo este método considerado como de referência para o diagnóstico da DVE pelas diretrizes da sociedade internacional de transplante de coração e pulmão (Mehra *et al.*, 2010). Por outro lado, se nosso estudo tivesse utilizado oUSIC como padrão de referência, nossa sensibilidade poderia não ter sido tão alta, já que este método avalia melhor a parede do vaso na DVE, seja em relação ao nosso padrão-ouro ou em

comparação ao método TCMD (Tuzcu *et al.*, 2001; Yeung *et al.*, 1995; Gregory *et al.*, 2006).

Em relação ao valor de 77% para a especificidade encontrado em nossa amostra, este resultado foi semelhante ao encontrado na literatura (Mittal *et al.*, 2013). Esse achado também pode ser explicado devido à menor capacidade da cineangiocoronariografia em detectar os exames positivos, já que houve 5 exames classificados como falso positivos para DVE pela angiotomografia de coronárias. Destes exames, três pacientes tiveram eventos maiores observados no seguimento, sendo que dois com episódios de morte súbita e um paciente com DVE confirmada pela biópsia, reforçando o achado visto pela tomografia.

Os valores preditivos positivo e negativo, e curva AUC da curva ROC encontrados em nossa tese corroboram com o que já vêm sendo demonstrado na literatura não só na DVE como também na doença aterosclerótica (Mittal *et al.*, 2013; Meijboom *et al.*, 2007). O teste Kappa também mostrou uma concordância substancial entre os métodos estudados.

A alta acurácia demonstra que a TCMD como método não invasivo pode ser usada no diagnóstico da DVE com segurança na população dos pacientes transplantados. O cateterismo poderia ser utilizado apenas nos casos duvidosos ou nas situações em que a TCMD não consiga elucidar a suspeita clínica, como em situações clínicas que inviabilizem a obtenção de boa qualidade da imagem (Mittal *et al.*, 2013).

Em relação à idade, a nossa amostra identificou que indivíduos com maior idade tiveram uma maior associação com eventos, apesar de não

haver significância estatística. Em 1999, Borkon *et al.* demonstraram que indivíduos acima de 55 anos tiveram uma menor taxa de sobrevida comparada a indivíduos mais jovens. Outros autores (Weiss *et al.*, 2008), ao avaliar indivíduos com mais de 60 anos, também demonstraram que pacientes com idade mais avançada tiveram menores taxas de sobrevida.

A prevalência de HAS em nosso estudo foi de, aproximadamente, 60% e de DLP de, aproximadamente, 58%, o que foi um pouco menor que o valor encontrado na literatura, que foi de 94 e 85%, respectivamente. Já o valor de pacientes diabéticos foi de 33,90%, muito próximo ao relatado em outro estudo, que foi de 33% (Taylor *et al.*, 2005). Apesar de alguns estudos encontrarem associação entre HAS, diabetes e DVE (Radovancevic *et al.*, 1990), nenhum destes fatores, isoladamente, se mostraram preditores de eventos maiores.

Em nosso estudo, encontramos que a miocardiopatia dilatada foi fortemente associada aos eventos estudados, com resultado estatisticamente significativo. Contudo, a literatura não é de toda concordante. Em 2010, Romero-Rodríguez N *et al.* estudaram um grupo de 316 pacientes em que observaram 11 diferentes etiologias que levaram o doente a precisar do transplante, identificando apenas pacientes com cardiomiopatia isquêmica como preditora de menores taxas de sobrevida. Já Gungo H *et al.* (2011) não encontraram diferenças na sobrevida e mortalidade de pacientes transplantados com cardiomiopatia dilatada idiopática e doença isquêmica.

Em relação à etiologia que desencadeou a insuficiência cardíaca do paciente, a presença de doença isquêmica é mais prevalente e mais associada à ICC em nossa população (Bocchi *et al.*, 2009), semelhante ao encontrado em nosso estudo. A doença chagásica foi a segunda etiologia mais prevalente em nossa amostra, apesar de ser a terceira maior causa de ICC em nosso país (Bocchi *et al.*, 2009). Contudo, em nossa pesquisa, nenhuma delas se associou às maiores incidências de eventos maiores.

O presente estudo identificou que os pacientes com qualquer valor de escore de cálcio diagnosticado método de Agatston foram mais associados à incidência de eventos maiores, com significância estatística. Em 1997, Lazem *et al.* já tinham demonstrado que a presença de escore de cálcio era relacionada com a presença de DVE e que, além disso, era uma forte preditora de eventos futuros, semelhante ao nosso estudo. Este achado reforça a importância da realização desse ferramenta diagnóstica nestes tanto pela facilidade da sua realização quanto pela não necessidade do uso de contraste iodado, e, também, pela alta reprodutibilidade deste método.

Um dos achados mais importantes de nosso trabalho foi o diagnóstico da DVE pela TCMD ter sido preditor de eventos maiores em nossa coorte. Cumpre dizer que este resultado ainda parece não ter sido demonstrado pela literatura. Contudo, outros autores encontraram essa associação, porém, utilizando outros métodos diagnósticos, tais como ecocardiograma sob estresse farmacológico e o USIC (Spes *et al.*, 1999; Tsutsui *et al.*, 2001; Bacal *et al.*, 2004).

6.1 Casos de Estudo

Nas Figuras de 1 a 5, ilustramos os casos estudados durante a elaboração do nosso trabalho.

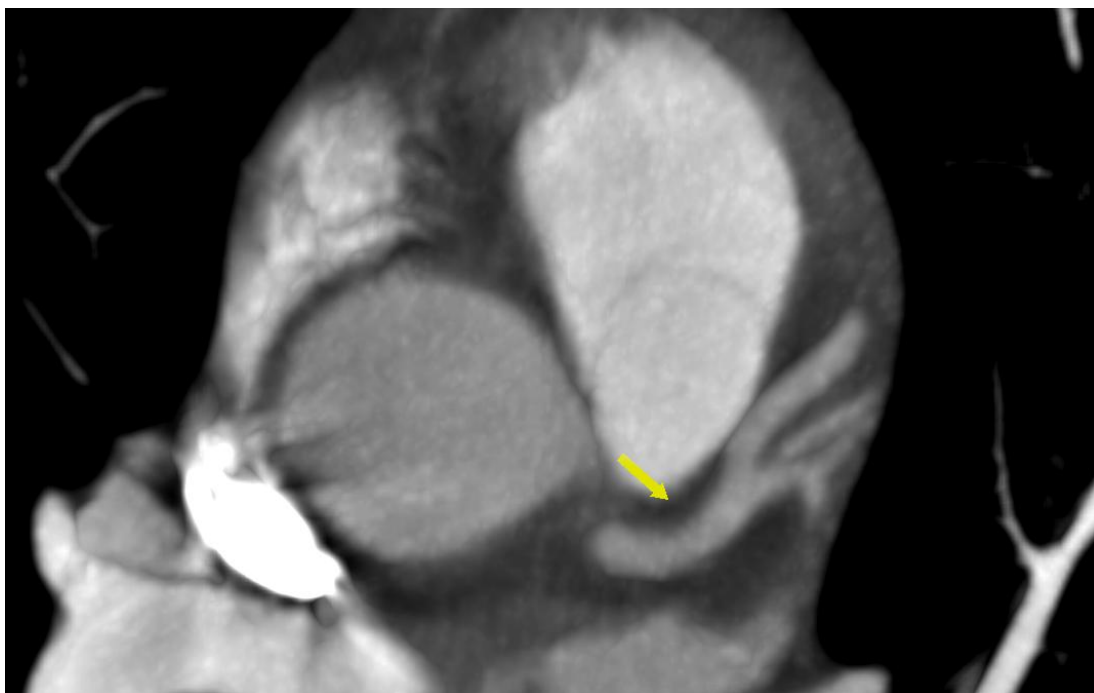


Figura 6 - Exame de paciente com 12 anos de evolução pós-transplante, por miocardiopatia isquêmica, mostrando artéria descendente anterior com placa não calcificada no terço proximal. Sem eventos no seguimento.

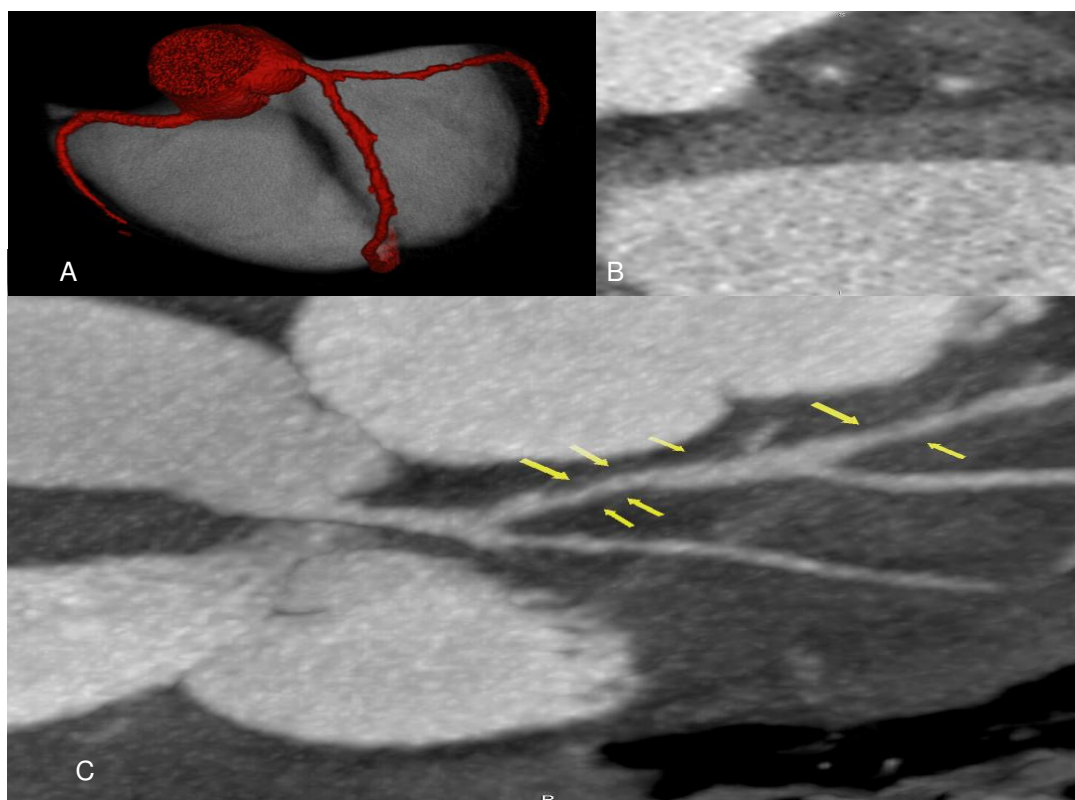


Figura 7 – Paciente 56 anos, miocardiopatia isquêmica, submetido a TCMD após 6 anos de transplante. (A) Reconstrução em 3D do coração mostrando DVE difusa na DA e CX. (B) Secção transversa da DA com redução concêntrica importante. (C) Imagem em 2D mostrando doença no terço proximal e médio da artéria descendente anterior. Paciente foi a óbito 2 anos após o exame.

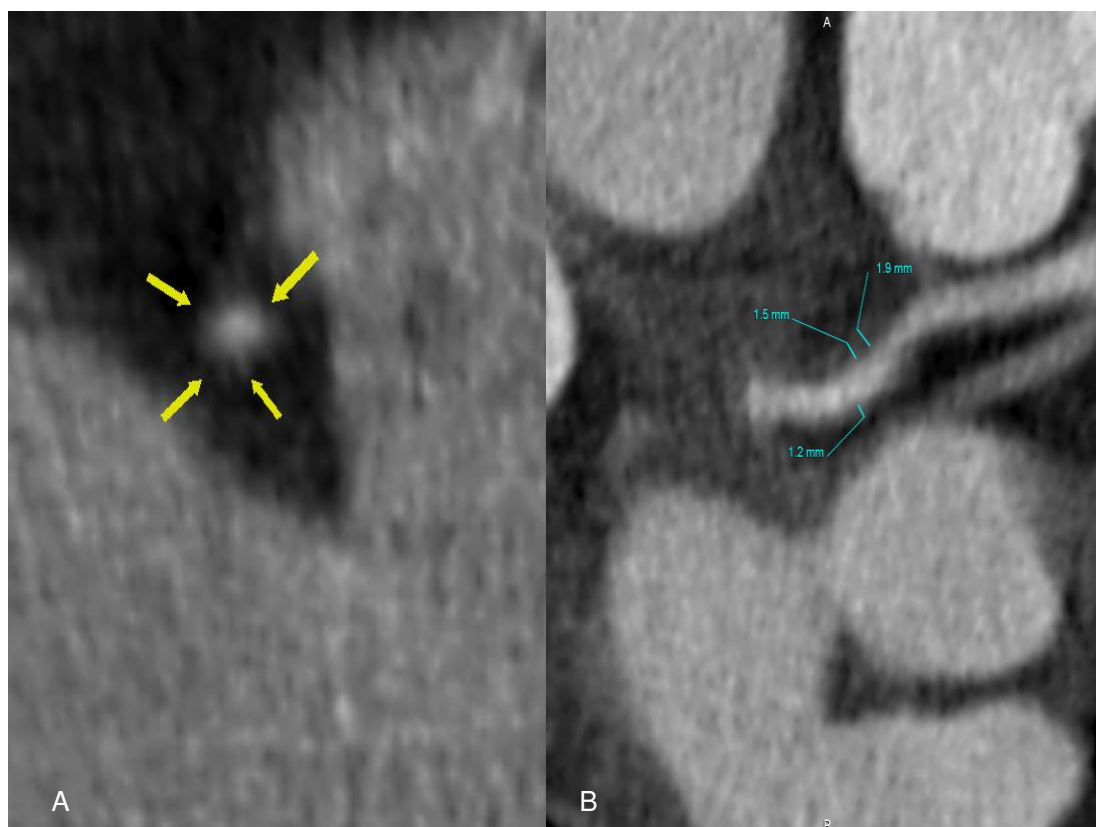


Figura 8 - Paciente 71 anos submetido a transplante devido a doença isquêmica, fez TCMD, após 10 anos de transplante. (A) Imagem em seção transversa do terço médio da CD, mostrando DVE com redução luminal concêntrica. (B) Imagem em 2D da DA, no terço proximal, com DVE e aumento da espessura luminal maior que 1mm. Paciente evoluiu com queda da fração de ejeção no seguimento.

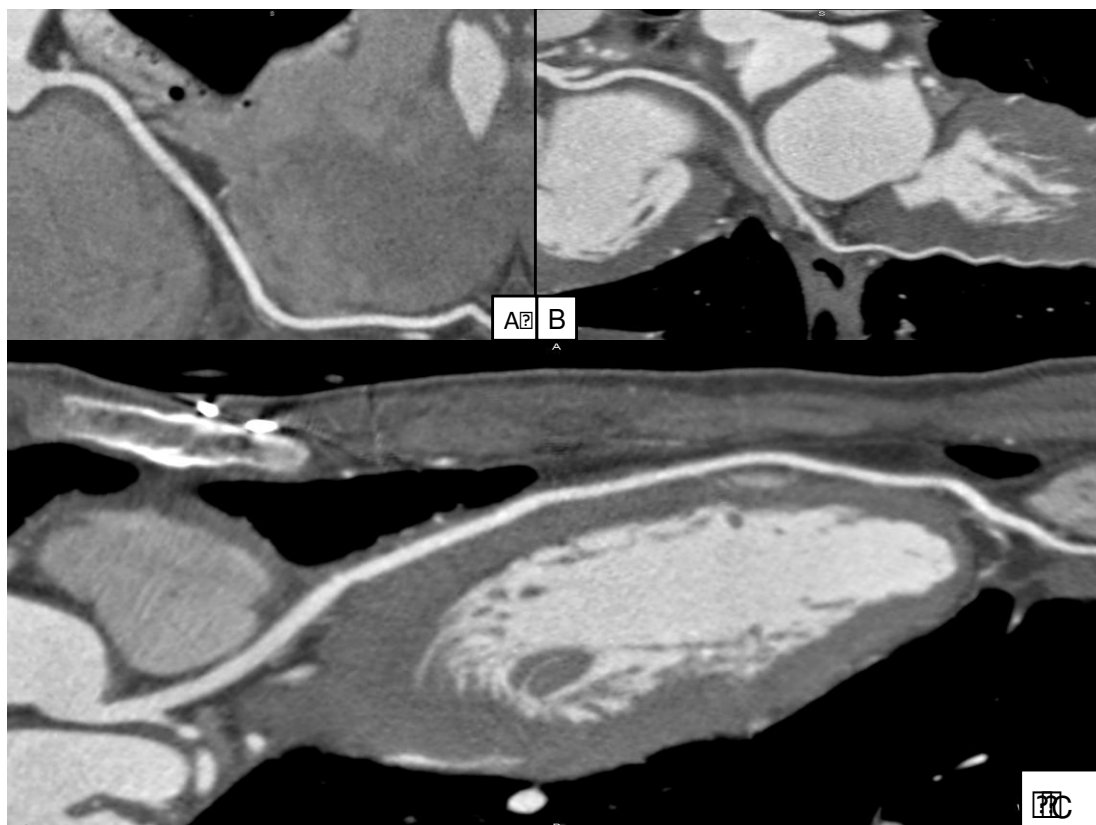


Figura 9 - Paciente 23 anos, submetido a TCMD com 3 anos de transplante, imagens em 2D, mostrando ausência de DVE. (A) CD. (B) VPE. (C) DA. Após três anos do exame, teve que fazer novo transplante, sem ter sido encontrado DVE no anatomopatológico.

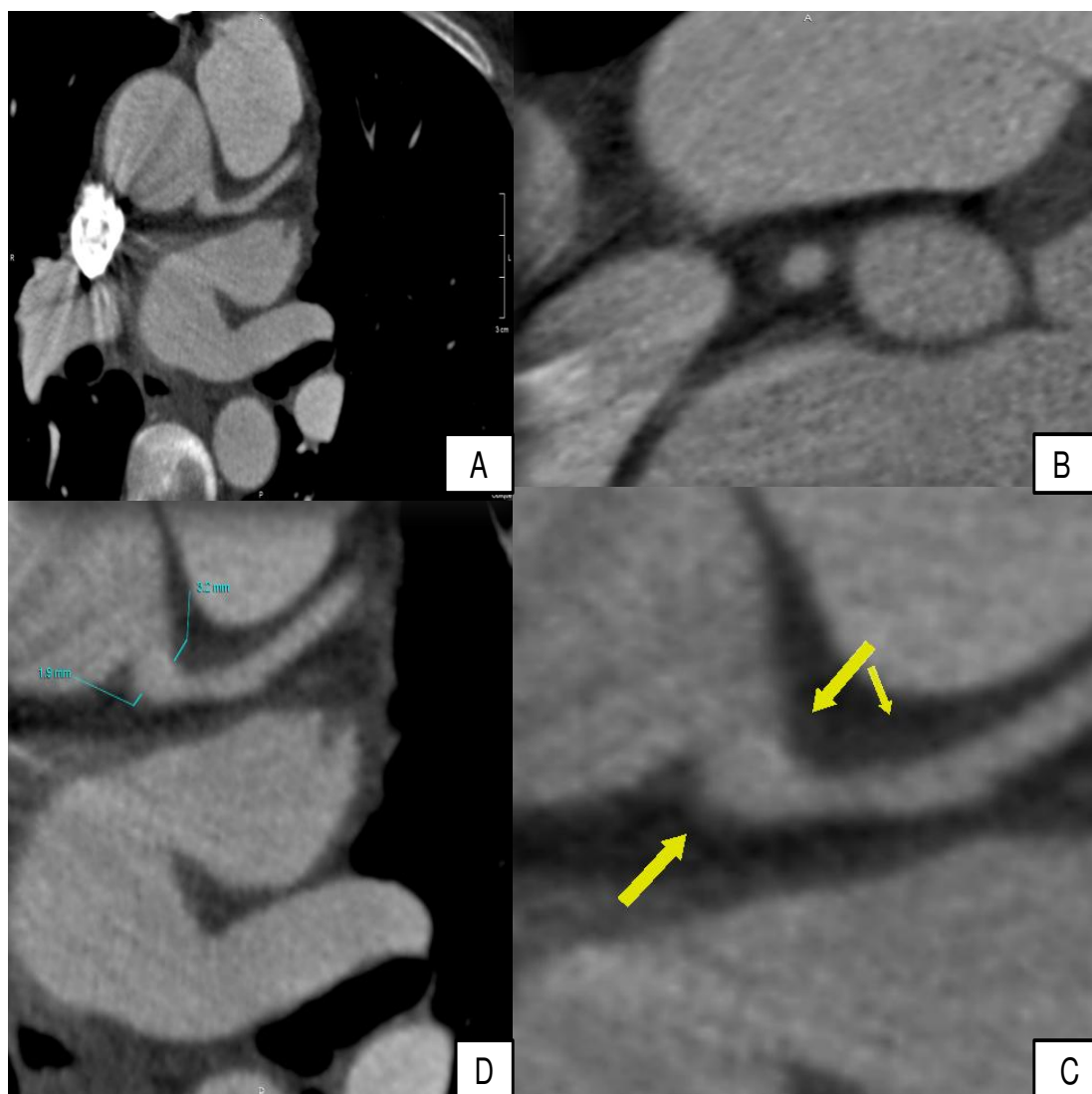


Figura 10 - Paciente 43 anos chagásica submetida a TCMD 9 anos após o transplante. (A) Presença de DVE no TCE e no terço proximal da DA.(B) Secção transversa da CD, mostrando aumento da espessura parietal. (C)Aumento da espessura parietal no TCE e terço proximal DA. (D)Imagem em 2 D mostrando aumento da espessura parietal maior que 0,5mm no TCE.

7 LIMITAÇÕES

7 LIMITAÇÕES

Apesar de sermos uma instituição quaternária, de referência e um dos maiores centros de transplante de coração em nosso país, o nosso estudo é unicêntrico.

O transplante cardíaco é um evento raro, sendo pequeno o número de pacientes disponíveis para a realização do TCMD. Além disso, pela característica do estudo, não foi possível a obtenção dos valores basais de fc basal no ato da realização do exame e no momento da aquisição das imagens. Estes dados são importantes já que a FC alta é um fator causador de exames de baixa qualidade diagnóstica. Outra limitação foi devido à baixa prevalência dos desfechos estudados, sendo necessário o agrupamento dos quatro eventos para a realização dos testes de associação e obtenção de resultados com significâncias estatísticas. Contudo, a amostragem demonstrou que o número de participantes foi suficiente para a realização dos testes diagnósticos e análise de sobrevida.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os dados obtidos em nossa tese nos permitem fazer as seguintes conclusões:

- 1- O aumento da espessura parietal, medido pela tomografia mostrou-se preditor de eventos adversos em pacientes submetidos a transplante cardíaco;
- 2- A tomografia encontrou mais pacientes com aumento da espessura parietal do que a CINE;
- 3- Há relação entre o aumento da espessura parietal e a piora da classe funcional;
- 4- Não houve relação entre espessura parietal aumentada e fatores de risco tradicionais de doença arterial coronária;
- 5- O escore de cálcio coronário foi um preditor de eventos adversos nestes pacientes.

Estes fatos permitem concluir que a tomografia é um método seguro e útil que pode ser utilizado para o acompanhamento clínico de pacientes submetidos a transplante cardíaco.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Adams DH, Wyner LR, Karnovsky MJ Experimental graft arteriosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of lesion development. *Transplantation*. 1993;56:794.

Akosah KO, Mc Daniel S, Hanrahan JS, Mohanty PK. Dobutamine stress echocardiography early after heart transplantation predicts development of allograft coronary artery disease and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1607-14.

Bacal F, Moreira L F, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, Bocchi E, Bellotti G, Ramires JA. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-Year prospective evaluation *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(11):1238-44.

Barbir M, Lazem F, Banner N, Mitchell A, Yacoub M. The prognostic significance of non-invasive cardiac test in heart transplant recipients. *Eur Heart J*. 1997;18:692-6.

Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J. Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology. *Circulation*. 1970;41:753.

Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11:s38.

Bocchi EA, Braga FG, 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):3-70.

Bogot NR, Durst R, Shaham D, Admon D. Cardiac CT of the transplanted heart: Indications, Technique, Appearance, and complications. *Radiographics*. 2007;27:1297.

Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, Bresnahan DR Jr, Genton ME, Long ND, Magalski A, Porter CB, Reed WA, Rowe SK. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(7):668-74.

Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald heart disease a textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Elsevier Saunders; 26:641.

Carreal A. Latent life of arteries. *J Exp Med.* 1910;12:460.

Ciliberto GR, Massa D, Mangiavacchi. High-dose dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease after heart transplantation. *Eur Heart J.* 1993;14:48-52.

Ciobotariu R, Liu Z, Colovai AI. Persistent allopeptide reactivity and epitope spreading in chronic rejection of organ allografts. *J Clin Invest.* 1998;101:398.

Clausell N, Butany J, Molossi. Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsies specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries. *J Am coll Cardiol.* 1995;26:110-9.

Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography : a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:744-53.

Derumeaux G, Redonnet M, Mouton Schleifer D et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1665-72.

Ferencik M, Brady T, Hoffman U. Computed tomography imaging of cardiac allograft vasculopathy. *J Cardiov Comp Tomograp.* 2012;6:223-31.

Fleiss JL. *Statistical Methods for rates and proportions.* New York: John Wiley. 1981.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica – bases científicas da conduta médica.* Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.

Gao HZ, Alderman EL, Schroeder JS et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:334-40.

Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):623-9.

Gregory S, Ferencik M, Achenbach S, Yeh R, Hoffman U, Inglessis I, Cury R, Nieman K, Mc Nulty I, Laffan J, Pomerantsev E, Brady T, Semigran M, Jang I. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomography coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection transplant Vasculopathy. *Am J Cardiol.* 2006;48:772-8.

Gungo H, Oguz E, Ayik MF, Ertugay S, Engin C, Yagdi T, Nalbantgil S, Zoghi M, Ozbaran M. Comparison of heart transplantation with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transplant Proc.* 2011;43(10):3847-50.

Heldin CH, Wasteson A, Westermark B. Platelet- derived growth factor. *Mol Cell Endocrinol.* 1985;39:169.

Herreros J. In Memoriam Norman E. Shumway. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(5):519-20.

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:6A.

Husmann L, Schepis T, Scheffel H. Comparison of diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with low, intermediate, and high cardiovascular risk. *Acad Radiol.* 2008;15:452-61.

Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, Decamp IWM, Billingham ME. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant.* 1989;8:349-59.

Khan R, Jang IK-Kyung. Evaluation of coronary allograft vasculopathy using multi-detector row computed tomography: a systematic review. *Eur J Cardiothor Surg.* 2012;41:415-22.

John P, Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. Springer Verlag, 1997.

Kosek JC, Hurley EJ, Lower RR. Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts. *Lab Invest*. 1968;19:97.

Lamb D. *Transplante de órgãos e ética*. Trad. Jorge Curbelo. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos/Editora Hucitec, 2000.

Lazem F, Barbir M, Banner N, Ludman P, Miitchell A, Yacoub M. Coronary calcification detected by ultrafast computed tomography is a predictor of cardiac events in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):572-5.

Luyt CE, Drobinski G, Dorent, Ghossoub JJ, Collet JP, Choussat R, Dalby M, Thomas D, Gandjbach I. Prognosis of moderate coronary artery lesions in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:130-6.

Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies: a practical manual*. Geneva, World Health Organization, 1991.

Matthew J, Budoff DD, James GJ, Michael G, John S, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *JACC*. 2008;52;21;1724-32.

Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-27.

Meijboom WB, Van Mieghem CA, Mollet NR. 64-Slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pre-test probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1469-75.

Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated cardiac CT. *Angiogr Assess Radiol*. 2013;268(2):374-81.

Nabel EG, Yang Z, Liptay S. Recombinant platelet-derived growth factor b gene expression. In porcine arteries induce intimal hyperplasia in vivo. *J Clin Invest*. 1993;91:1822.

Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2001;87:15A-20A.

Pereira JCR. *Bioestatística em outras palavras*. 1 ed. EDUSP-SP; 2010.

Pereira WA. História dos Transplantes. In Pereira WA. *Manual de Transplantes de órgãos e tecidos*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS, Stinson SB, Brown BW, Valentine HA. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation*. 1995;92:3445-52.

Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun, Botas J, Lewis NP. 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;25:171-7.

Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, Hunt SA, Miller JL, Reitz BA, Stinson EB, Shumway NE. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. *J Thorac Cardiovasc Surgery*. 1999;117:939.

Romero-Rodriguez N, Lage-Gallé E, Guisado-Rasco J, Nevado-Portero R, Solanilla-Rodriguez R, Machuca M, Marquez M, Martinez-Martinez A. Survival after cardiac transplantation: influence of the previous cardiopathy in the recipient. *Transplant Proc*. 2010;42:3173-4.

Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*. 1986;46:155.

Salmela K, Ahone J, Helsinski, Koostra G, Maastricht. *Renal transplantation. Atlas of clinical transplantation*. In: Ari Harjula, Krister Hockerstedt. Copyright © Recallmed Ltd.; 1995. p. 69.

Schepis T, Achenbach S, Weyand M, Raum P, Marwan M, Pfleiderer T, Daniel WG, Tandler R, Kondruweit M. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;104:1351-6.

Schumacher KR, Gajarski RJ, Urschel S. Pediatric coronary allograft vasculopathy. A review of pathogenesis and risk factors. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(4):312-23.

Shoskes DA, Wood KJ. Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. *Immunol Today*. 1994;15:32.

Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric statistics*. New York: McGraw-Hill. 2ed. 1988.

Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani M, Greenberg N, Perrone S. LEV. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptative multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:772-8.

Spes CH, Klauss V, Mudra H, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echo-cardiography for non invasive assessment of cardiac allograft vasculopathy; a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation*. 1999;100:509-15.

Tan CD, Baldwin WM, J Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(8):1169-91.

Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Deng M, Keck B, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24 (8): 945-55.

Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report- 2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:769.

Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Chhristie JD, Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya AY, Rahemel AO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report- 2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1007-22.

Thomson JG. Production of severe atheroma in a transplanted human heart. *Lancet.* 1969;2:1088.

Tsutsumi H, Ziada KM, Schoenhagen. Lumen loss in transplant coronary artery diseases a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5 year serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;104:653-7.

Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, McCarthy P, Stewart R, Mayer E, Nissen SE. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:839.

Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and Young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103:2705-10.

Valantine HA. A. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "ateroma". *Transplantation.* 2003;76:891.

Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valantine HA, Ventura HA, Wiedermann J, Wilensky R. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:S215-S20.

Weiss ES, Nwakanma LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant*. 2008;2:1804-91.

Zhang XP, Kelemen SE, Eisen HJ. Quantitative assesment of cell adhesion molecule gene expression. In endomyocardial biopsy specimens from cardiac transplant recipientes using competitive polymerase chain reaction. *Transplantation*. 2000;70:505.