

Análise dos Fatores de Risco da Doença Vascular do Enxerto em Pacientes Assintomáticos após Transplante Cardíaco

Fernando Bacal, Viviane Cordeiro Veiga, Alfredo Inácio Fiorelli, Giovanni Bellotti, Edimar Alcides Bocchi, Noedir Antonio Groppo Stolf, José Antonio Franchini Ramires

São Paulo, SP

Objetivo - Estudar a influência dos fatores de risco imunológicos e não-imunológicos no desenvolvimento de doença vascular do enxerto após transplante cardíaco.

Métodos - Foram estudados 39 pacientes, com idade média de 46 ± 12 anos. Variáveis analisadas: peso (kg), índice de massa corpórea (kg/m^2), idade e sexo do doador, episódios de rejeição no 1º e 2º anos pós-transplante, pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), colesterol total e frações (mg/dl), triglicérides (mg/dl), diabetes e infecção por citomegalovírus. A presença de doença vascular do enxerto foi estabelecida pela cineangiocoronariografia.

Resultados - Doença vascular do enxerto foi observada em 15 (38%) pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação à hipertensão, infecção por citomegalovírus, diabetes, sexo e idade do doador, episódios de rejeição no 1º ano e 2º anos e colesterol. Houve tendência a níveis de triglicérides mais elevados no grupo doença. As análises univariada e multivariada mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando analisou-se o índice de massa corpórea ($24,53 \pm 4,3$ vs $28,11 \pm 4,6$, $p=0,019$).

Conclusão - O índice de massa corpórea foi um importante marcador de doença vascular do enxerto na população estudada.

Palavras-chave: transplante cardíaco, doença vascular do enxerto, fatores de risco, índice de massa corpórea

A doença vascular do enxerto persiste, sendo a principal complicação tardia no seguimento de pacientes submetidos a transplante cardíaco, a despeito dos grandes avanços obtidos no controle dos episódios de rejeição e infecção, com conseqüente redução da mortalidade total. O interesse pelo entendimento e controle da doença vascular do enxerto já era evidenciado desde o começo da implantação dos programas de transplante, mesmo ainda na fase experimental do desenvolvimento da técnica.

Lower e cols.¹ foram os primeiros autores a descrever o aparecimento de aterosclerose coronariana em cão submetido a transplante cardíaco, já mostrando que tal complicação poderia afetar a evolução tardia pós-transplante. No entanto, a primeira descrição de doença coronariana acometendo enxertos humanos foi de Thomson e cols.² em 1969, um ano após o primeiro relato experimental.

O termo doença vascular do enxerto tem sido adotado como representativo da doença, em detrimento do termo coronariopatia ou aterosclerose acelerada pós-transplante, já que esta doença é encontrada similarmente nos transplantes renais, hepáticos e pulmonares, contribuindo para a deterioração de função dos respectivos órgãos no seguimento tardio, tornando-se a principal causa de indicação de retransplantes³. A doença vascular do enxerto é, ainda hoje, a responsável pela maioria dos óbitos no seguimento tardio pós-transplante e sua incidência atinge valores estimados de 10% ao ano de pós-operatório, chegando a 40 e 50% em receptores que completam o 5º ano de seguimento.

Fiorelli e cols.⁴ encontraram em sua série de pacientes operados no Instituto do Coração da FMUSP, incidência de 44% de doença vascular do enxerto ao final do 5º ano de seguimento clínico pós-operatório, dados que se assemelham aos relatados por outros grupos⁵⁻¹⁰. Apesar de ainda não totalmente esclarecido, acredita-se que a doença vascular do enxerto seja resultado de fenômeno imunologicamente mediado, agravado por envolvimento aterogênico. Quando analisa-se o aspecto histológico da lesão coronariana, observa-se predominância de macrófagos e linfócitos T citotóxicos, proliferação de células musculares lisas e hiperplasia

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP
Correspondência: Fernando Bacal - InCor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 -
05403-000 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 29/12/99
Aceito em 16/2/2000

sia miointimal, resultando em estenose luminal concêntrica, aspecto também encontrado na reestenose precoce pós-angioplastia.^{11,12}

Alguns fatores de risco imunológicos e não-imunológicos parecem contribuir para o desenvolvimento da doença, porém, esta questão ainda permanece bastante controversa. Os fatores imunológicos envolvidos seriam a histocompatibilidade HLA, episódios de rejeição e sexo do doador. Os fatores não-imunológicos seriam o tempo de isquemia, diagnóstico de cardiomiopatia isquêmica pré-transplante, infecção por citomegalovírus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade, diabetes, sedentarismo, tabagismo e o esquema de imunossupressão utilizado.

A lesão endotelial associada a co-fatores, como, citocinas e fatores de crescimento, poderia predispor à proliferação de células musculares lisas e macrófagos, alterações típicas da vasculopatia do enxerto. O entendimento do mecanismo fisiopatológico da doença tem incentivado vários grupos a descobrir alternativas terapêuticas, na tentativa de diminuir as complicações decorrentes desta doença.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência dos fatores de risco imunológicos e não-imunológicos no desenvolvimento da doença vascular do enxerto nos pacientes submetidos a transplante cardíaco em nossa Instituição.

Métodos

Foram estudados 39 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, idade média de 46 ± 12 anos e tempo de seguimento médio de 86 ± 31 meses.

Foram selecionados os pacientes com mais de dois anos de seguimento pós-operatório, que se encontravam estáveis clinicamente, assintomáticos e que concordaram em se submeter ao protocolo de estudo, conforme determinação da comissão de ética do Hospital das Clínicas da FMUSP, por meio de consentimento formal assinado pelo paciente ou responsável.

Por ocasião da consulta ambulatorial periódica, os pacientes que não apresentassem sintomas anginosos ou de insuficiência cardíaca eram submetidos a exame de ecocardiografia para avaliação da função ventricular. Foram incluídos no estudo aqueles com função ventricular normal e ausência de qualquer hipocontratibilidade segmentar. Os pacientes foram submetidos também à biopsia endomiocárdica de ventrículo direito, quando não haviam realizado cintilografia com gálio-67 no último mês, a fim de afastar o diagnóstico de rejeição aguda, que poderia interferir na análise dos dados. Os medicamentos utilizados para controle da hipertensão arterial e dislipidemia pós-operatória foram mantidos durante o período de exame.

A coleta dos dados clínicos e laboratoriais foi realizada numa mesma semana de estudo. O resultado dos dados obtidos foi correlacionado com as informações obtidas na cineangiocoronariografia, a fim de analisar a influência dos

fatores de risco no desenvolvimento da doença vascular do enxerto.

Foram excluídos os pacientes que apresentassem menos de dois anos de evolução pós-operatória, sintomas de insuficiência cardíaca ou angina, disfunção ventricular global ou segmentar, evidenciada por estudo ecocardiográfico de repouso, rejeição aguda $\geq 3A$ e não aderência completa ao protocolo.

Variáveis estudadas - Foram valorizados os resultados obtidos por ocasião da semana de estudo, não tendo sido considerados as eventuais variações ao serem comparados os valores pré e pós-operatórios. Assim, 1) a avaliação laboratorial: colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), triglicérides (mg/dl); 2) características constitucionais dos receptores: idade (anos), peso (kg), altura (m) e índice de massa corpórea do paciente; (IMC) o índice de massa corpórea calculado segundo a fórmula: $IMC = \text{peso}(\text{kg}) / \text{estatura}^2 (\text{m}^2)$ e os valores obtidos analisados: $IMC < 18,5$ - diagnóstico, desnutrição; $IMC 18,5$ - diagnóstico, eutrofia; $IMC 25,0$ - diagnóstico, sobrepeso ou obesidade; $IMC 30,0$ - diagnóstico, obesidade grau II; $IMC > 40,0$ - diagnóstico, obesidade grau III; 3) tempo de pós-operatório (meses); 4) pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg): foram consideradas as medidas realizadas ambulatorialmente por ocasião da semana de coleta dos dados; 5) número de episódios de rejeição no 1º e 2º ano de pós-operatório: esta análise foi feita retrospectivamente, consultando-se os dados de biópsia endomiocárdica dos pacientes submetidos a transplante cardíaco disponíveis no serviço de anatomia patológica do InCor-HCFMUSP. Foram considerados relevantes os episódios de rejeição $\geq 3A$, conforme critério da Sociedade Internacional de Transplante Coração-Pulmão (ISHLT)¹³; 6) idade do doador; sexo do doador; 8) considerou-se infecção por citomegalovírus os casos que apresentavam quadro clínico sugestivo, caracterizado por febre, leucopenia, hepatite e/ou pneumonite, confirmado por exame sorológico ou por antigenemia para citomegalovírus maior que 10 células e não observamos os casos de infecção, que apresentavam somente sorologia positiva (IgG+), sem nenhuma manifestação clínica.

Cineangiocoronariografia - A técnica adotada foi a de Sones e cols.¹⁴ Utilizou-se o aparelho Phillips modelo Optimus 1050 com intensificador de imagem de 6,5 a 9 polegadas acoplado a uma filmadora Arritecno, com filmagens de 30 quadros/s. Os filmes foram analisados separadamente por dois especialistas do serviço de hemodinâmica do InCor, sem conhecimento prévio dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Analisou-se cada artéria procurando estabelecer o grau de redução da luz do vaso em, pelo menos, duas incidências: oblíqua anterior direita e oblíqua anterior esquerda. Esse método foi considerado o padrão ouro para definição de presença ou não de doença vascular do enxerto. Considerou-se exame positivo para doença vascular do enxerto, quando a obstrução luminal foi $\geq 50\%$ ¹⁵⁻¹⁷, passando-se a utilizar a denominação doença SIM ou NÃO. As lesões $< 50\%$ foram consideradas como irregularidades parietais e não foram valorizadas.

Análise estatística - Inicialmente foi feita análise descritiva dos 39 pacientes, resumindo os dados quantitativos pelos valores mínimo e máximo, mediana, média e desvio padrão e os dados qualitativos pelas tabelas de frequências absolutas e relativas.

Procurou-se estudar os possíveis fatores preditivos para o desenvolvimento da doença coronariana, inicialmente por análise univariada e, em seguida, por análise multivariada onde empregaram-se os testes: teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, para comparar os que desenvolveram e não desenvolveram a doença coronariana quanto à homogeneidade de proporções. O teste exato de Fisher foi utilizado nas tabelas de contingência que apresentaram valores esperados <5.

Teste t-Student e de Wilcoxon: para comparar os dados quantitativos entre os que desenvolveram e não desenvolveram a doença. Pelo primeiro método, compararam-se médias; entretanto, quando as suposições necessárias para o uso deste teste não foram satisfeitas, optou-se pelo uso do teste de Wilcoxon, em que compararam-se as medianas.

Para estimar a probabilidade de desenvolver a doença coronariana a partir das variáveis selecionadas na análise univariada, por modelo multivariado, empregou-se a técnica de Regressão Logística¹⁸. Para selecionar as variáveis mais importantes, utilizou-se o procedimento de seleção de variáveis *stepwise*, assumindo o nível de significância de 0,1 ou 10% na análise univariada.

O nível de significância estabelecido para análise foi de 5% e todos os cálculos foram realizados por meio do sistema SAS (*Statistical Analysis System*)¹⁹.

Resultados

Dos 39 pacientes estudados, 15 (38,4%) apresentaram doença vascular do enxerto ao exame de cineangiocoronariografia, caracterizada por lesão coronariana obstrutiva ≥50%, em pelo menos um vaso. Foram estudados 15 pacientes no período do 2º ao 5º ano de pós-operatório, 17 pacientes do 6º ao 9º ano e sete pacientes com mais de 10 anos de evolução pós-operatória.

Os dados estatísticos referentes à idade, altura, peso e índice de massa corpórea encontram-se na tabela I. Obtivemos tendência a maior peso no grupo doença, porém, sem significância estatística (68,83±13,54kg versus 78,53±19,17kg; p=0,072).

O índice de massa corpórea mostrou-se como fator independente de risco para desenvolvimento da doença vascular do enxerto, tendo os pacientes com doença, apresentado valores superiores em relação ao outro grupo (28,11±4,60kg/m² vs 24,53±4,36kg/m²; p=0,019).

Outras variáveis estudadas, como, idade do doador e número de episódios de rejeições no 1º e 2º ano de pós-operatório não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tab. II). Em relação ao tempo de transplante, os valores obtidos foram de 79,21±31,18 meses no grupo que não apresentou doença, versus 97,33±29,41, no grupo doença (p=0,793).

Obtivemos tendência a níveis mais elevados de triglicérides no grupo que apresentou doença vascular do enxerto, em relação aos pacientes com cineangiocoronariografia normal (p=0,097). Os valores de pressão arterial sistólica e

Tabela I – Medidas descritivas dos possíveis fatores preditivos segundo doença

| Variável | Doença | Nº | Mínimo | Máximo | Mediana | Média | DP | P |
|--------------|--------|----|--------|--------|---------|-------|-------|--------------|
| Idade (anos) | Não | 24 | 18,00 | 69,00 | 45,50 | 44,96 | 12,87 | 0,432 |
| | Sim | 15 | 13,00 | 65,00 | 52,00 | 48,40 | 13,62 | |
| Estatura (m) | Não | 24 | 1,45 | 1,79 | 1,68 | 1,67 | 0,09 | 0,640 |
| | Sim | 15 | 1,42 | 1,78 | 1,68 | 1,66 | 0,10 | |
| Peso (kg) | Não | 24 | 47,00 | 99,00 | 69,00 | 68,83 | 13,54 | 0,072 |
| | Sim | 15 | 42,00 | 115,00 | 80,00 | 78,53 | 19,17 | |
| IMC (kg/m²) | Não | 24 | 18,04 | 37,46 | 24,28 | 24,53 | 4,36 | 0,019 |
| | Sim | 15 | 20,83 | 37,55 | 28,72 | 28,11 | 4,60 | |

IMC- índice de massa corpórea; DP- desvio padrão.

Tabela II – Medidas descritivas dos possíveis fatores preditivos segundo doença

| Variável | Doença | Nº | Mínimo | Máximo | Mediana | Média | DP | P |
|-----------------------|--------|----|--------|--------|---------|-------|-------|-------|
| Idade do Doador(anos) | Não | 24 | 16,00 | 42,00 | 26,50 | 27,00 | 8,08 | 0,572 |
| | Sim | 15 | 14,00 | 40,00 | 31,00 | 28,53 | 8,33 | |
| Rejeições (1º ano) | Não | 24 | 0,00 | 5,00 | 1,00 | 1,75 | 1,51 | 0,755 |
| | Sim | 15 | 0,00 | 5,00 | 2,00 | 1,80 | 1,32 | |
| Rejeições (2º ano) | Não | 24 | 0,00 | 3,00 | 1,00 | 0,96 | 1,08 | 1,000 |
| | Sim | 15 | 0,00 | 5,00 | 1,00 | 1,13 | 1,55 | |
| Tempo de TX | Não | 24 | 25,00 | 148,00 | 79,00 | 79,21 | 31,18 | 0,793 |
| | Sim | 15 | 49,00 | 144,00 | 98,00 | 97,33 | 29,41 | |

DP- desvio padrão; rejeições 1ºano, episódios de rejeições no 1ºano; rejeições 2ºano, episódios de rejeições no 2ºano; TX- transplante.

pressão arterial diastólica, colesterol total, HDL e LDL encontram-se expostos na tabela III, não tendo sido observadas diferenças estatisticamente significantes.

Quando analisamos a etiologia da cardiomiopatia de base pré-transplante em relação à ocorrência de doença vascular do enxerto nos indivíduos submetidos a transplante cardíaco, obtivemos predominância de pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática (8 casos), seguido de isquêmicos (4), chagásicos (2), e reumático (1). A prevalência da doença foi menor nos pacientes chagásicos, porém ao compararmos os grupos Chagas e não-Chagas em relação ao desenvolvimento da doença vascular do enxerto, não obtivemos significância estatística ($p=0,150$). A presença de diabetes, a influência do sexo do doador, ocorrência de infecção por citomegalovírus pós-transplante não mostraram influência no desenvolvimento da doença vascular do enxerto, quando comparamos os dois grupos (tab. IV).

Dentre as variáveis que apresentaram tendência ou significância estatística na análise univariada, selecionamos para a análise multivariada, as variáveis peso, índice de massa corpórea e triglicérides, sendo o índice de massa corpórea o único fator preditivo para o desenvolvimento da doença vascular do enxerto.

O gráfico de regressão logística mostra a probabilidade de desenvolver doença vascular do enxerto, conforme aumenta o índice de massa corpórea. A cada acréscimo de uma unidade no índice de massa corpórea, a chance de desenvolver a doença aumenta 1,197 vezes. Aumentando cinco unidades do índice de massa corpórea, a chance de ter doença aumenta em 2,459 vezes (fig. 2).

Discussão

O real papel da rejeição celular no desenvolvimento da doença vascular do enxerto ainda permanece controverso. O linfócito T-helper parece exercer importante papel neste processo, já que é ativado por antígenos HLA de classe II, que se expressam nas células do endotélio vascular e células musculares lisas. Quando ativados, esses linfócitos também são capazes de produzir interferon- γ , que estimulará liberação de moléculas de adesão e levará à ativação de macrófagos, resultando no aumento de fatores de crescimento, como a interleucina-6, interleucina-1 e fatores de crescimento derivados de plaquetas. Estes, ao serem liberados, levarão à proliferação de células musculares lisas, produzindo a progressiva obstrução luminal, característica da doen-

Tabela III - Medidas descritivas dos possíveis fatores preditivos segundo doença

| Variável | Doença | N | Mínimo | Máximo | Mediana | Média | DPP |
|--------------------|--------|----|--------|--------|---------|--------|-------|
| PAS (mmHg) | Não | 24 | 120,00 | 160,00 | 147,50 | 144,38 | 11,16 |
| | Sim | 15 | 120,00 | 170,00 | 150,00 | 148,33 | 11,29 |
| PAD (mmHg) | Não | 24 | 80,00 | 115,00 | 95,00 | 92,71 | 9,78 |
| | Sim | 15 | 80,00 | 115,00 | 95,00 | 97,33 | 9,23 |
| Colesterol (mg/dl) | Não | 24 | 131,00 | 279,00 | 185,00 | 192,79 | 40,98 |
| | Sim | 15 | 138,00 | 322,00 | 202,00 | 215,67 | 62,08 |
| HDL (mg/dl) | Não | 24 | 27,00 | 66,00 | 45,00 | 44,67 | 10,61 |
| | Sim | 15 | 22,00 | 116,00 | 42,00 | 45,73 | 23,33 |
| LDL (mg/dl) | Não | 24 | 60,00 | 184,00 | 111,50 | 117,00 | 33,86 |
| | Sim | 15 | 77,00 | 246,00 | 105,00 | 130,73 | 51,11 |
| TG (mg/dl) | Não | 24 | 65,00 | 450,00 | 149,00 | 173,29 | 90,35 |
| | Sim | 15 | 65,00 | 440,00 | 203,00 | 225,40 | 97,26 |

PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; HDL- fração HDL do colesterol; LDL- fração LDL do colesterol; TG- triglicérides; N, n° de pacientes; DP- desvio padrão.

Tabela IV - Distribuição da ocorrência de doença segundo possíveis fatores preditivos

| Variável | Categoria | Doença | | | | Total | P |
|------------------|-----------|--------|--------|-----|-------|-------|-------|
| | | Não | | Sim | | | |
| | | N | % | N | % | | |
| Etiologia | Chagas | 9 | 81,82 | 2 | 18,18 | 11 | 0,327 |
| | Dilatada | 11 | 57,89 | 8 | 42,11 | 19 | |
| | Isquêmica | 3 | 42,86 | 4 | 57,14 | 7 | |
| | Reumática | 1 | 50,00 | 1 | 50,00 | 2 | |
| Diabetes | Não | 18 | 62,07 | 11 | 37,93 | 29 | 1,000 |
| | Sim | 6 | 60,00 | 4 | 40,00 | 10 | |
| Sexo do doador | Feminino | 3 | 75,00 | 1 | 25,00 | 4 | 1,000 |
| | Masculino | 21 | 60,00 | 14 | 40,00 | 35 | |
| Infecção por CMV | Não | 20 | 57,14 | 15 | 42,86 | 35 | 0,146 |
| | Sim | 4 | 100,00 | 0 | 0,00 | 4 | |

CMV- citomegalovírus; N- número de pacientes.

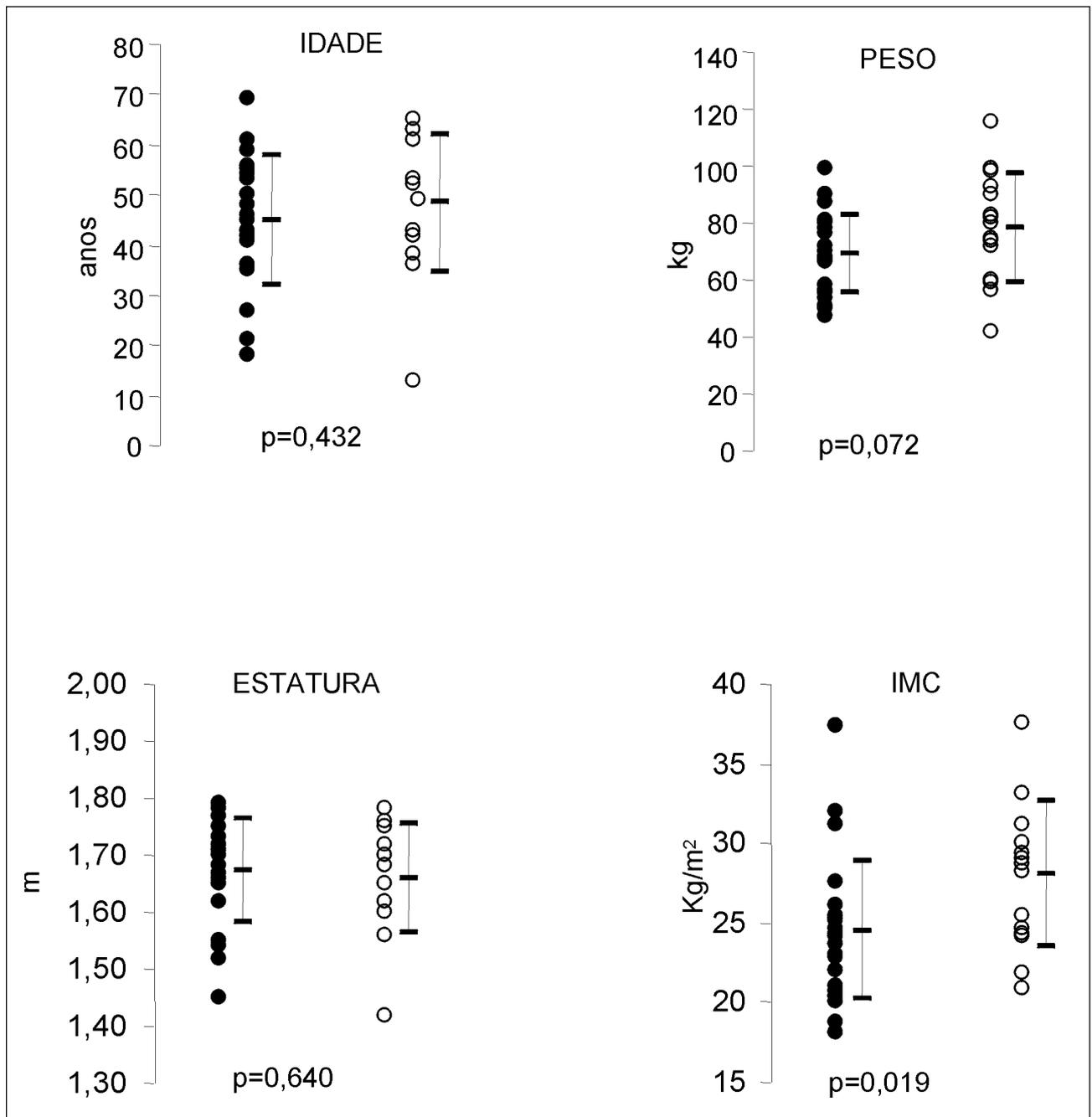


Fig. 1 - Médias das características constitucionais dos pacientes. ● sem doença vascular do enxerto; ○ com doença vascular do enxerto; IMC- índice de massa corpórea.

ça vascular do enxerto. Outro aspecto ainda não esclarecido é a influência do número de episódios de rejeição e sua conseqüente participação no desenvolvimento da doença vascular do enxerto. Uretsky e cols.¹⁵ encontraram em sua série relação entre doença vascular do enxerto e a ocorrência de dois ou mais episódios de rejeição, dados confirmados por Radovancevic e cols., analisando a experiência do *Texas Heart Institute*²⁰, porém, esses resultados não foram confirmados por dados de outros grupos, como o de Gao e cols., na Universidade de Stanford²¹. Na presente série, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo com doença vascular do enxerto e aquele com estu-

do angiográfico normal, em relação ao número de episódios de rejeição, porém, devemos salientar que esta observação deve considerar que a biopsia possui limitações, refletindo uma situação focal e, muitas vezes, não representativa do miocárdio como um todo. Outro aspecto importante é o fato de que a avaliação dos episódios de rejeição nos pacientes estáveis ambulatorialmente, era realizada com cintilografia com gálio-67 e, eventualmente, algum episódio de rejeição moderada pode não ter sido diagnosticado por limitação desse método. A rejeição humoral também parece desempenhar papel no desenvolvimento da doença vascular do enxerto pela lesão endotelial e este conceito baseia-se na cons-

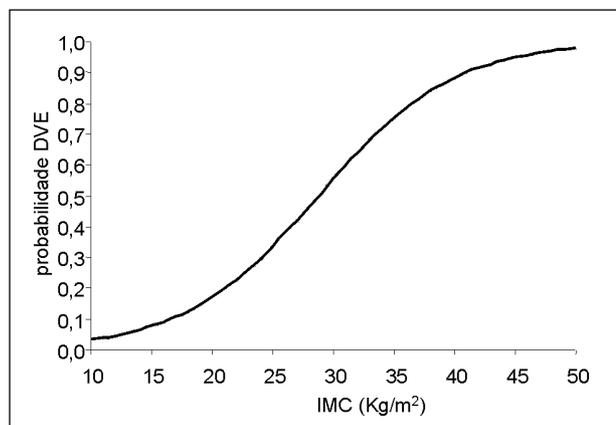


Fig. 2 - O gráfico de regressão logística mostra a relação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a probabilidade de desenvolver doença vascular do enxerto (DVE).

tatação da presença de anticorpos citotóxicos dirigidos contra o antígeno HLA-DR do endotélio vascular, a relação da presença de anticorpos citotóxicos anti HLA de classe I e II em pacientes com doença vascular do enxerto pós-transplante e da detecção por meio do método de imunofluorescência de imunoglobulinas e complemento no endotélio vascular^{22,23}. No entanto, cabe ressaltar que este tipo de rejeição manifesta-se usualmente com comprometimento hemodinâmico e elevada mortalidade e, ao selecionarmos para estudo os pacientes estáveis, clinicamente, e com função ventricular normal, podemos não estar incluindo na análise, a real representatividade deste tipo de rejeição.

A hipertensão arterial talvez seja a mais comum complicação associada ao uso de ciclosporina, com incidência em pacientes submetidos a transplante cardíaco que têm variado de 50 a 100% em várias séries^{15,24,25}. Os mecanismos pelos quais isto ocorreria ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, sabe-se que a ciclosporina acarretaria um estado de avidez por sódio e conseqüente queda na sua fração de excreção. A associação com seus efeitos vasculares renais, como a diminuição do fluxo sanguíneo renal e o aumento da resistência vascular intra-renal contribuiriam para o estado de hipertensão⁷. A denervação do coração pós-transplante também parece estar envolvida no desenvolvimento da hipertensão, por levar à perda dos barorreflexos normais. Do ponto de vista prático, encontra-se grande dificuldade em controlar os níveis pressóricos dos pacientes, a despeito da utilização de ampla medicação anti-hipertensiva, provavelmente pelo seu caráter multifatorial aliado à influência direta dos medicamentos imunossupressores, como a ciclosporina e a prednisona. Na população em geral, é bem conhecida a influência da hipertensão arterial acarretando eventos coronarianos, porém, na população de pacientes submetidos a transplante cardíaco, esta relação ainda não ficou demonstrada, corroborando com os nossos resultados, cabendo somente ressaltar neste estudo, que os níveis pressóricos obtidos nos dois grupos podem ter sido influenciados pelo uso de medicação anti-hipertensiva, já

que a grande maioria dos pacientes fazia uso de drogas com esta finalidade que não foram suspensas por ocasião da inclusão no estudo.

A infecção por citomegalovírus também tem sido estudada no intuito de compreender o seu real papel na gênese da aterosclerose convencional e, mais especificamente, na doença vascular do enxerto pós-transplante²⁶. Este agente infeccioso, pertencente ao grupo dos herpes vírus, apresenta incidência que varia de 30 a 100% em receptores aguardando transplante cardíaco, dependendo principalmente de aspectos culturais e sociais de cada país. Nos Estados Unidos, a incidência de sorologia positiva para citomegalovírus é de 60 a 70% da população²⁷; esses valores no Brasil chegam a mais de 90%²⁸. O mecanismo pelo qual o citomegalovírus levaria à aterosclerose ainda não é bem estabelecido, porém, acredita-se que ele estimule a proliferação das células musculares lisas e que seja capaz de levar a alterações pró-coagulantes no endotélio, contribuindo para a formação da placa aterosclerótica²⁹. O primeiro relato de associação de infecção por citomegalovírus e doença vascular do enxerto foi de Grattan e cols.³⁰, na Universidade de Stanford. Posteriormente, outros grupos evidenciaram a mesma associação, tendo sido proposto, a partir de então, a utilização de ganciclovir como esquema profilático em pacientes com sorologia negativa para citomegalovírus pré-transplante^{31,32}. A manifestação clínica da infecção por citomegalovírus poderá ser encontrada tanto em pacientes soronegativos, denominando-se infecção primária, ou em pacientes soropositivos, denominando-se reativação clínica. Usualmente, os quadros de reativação são mais benignos, geralmente apresentando quadro de febre discreta e autolimitada, porém os quadros de infecção primária podem apresentar-se com quadros sistêmicos, caracterizados por febre, leucopenia, acometimento gastrointestinal, pneumonite, acompanhados de elevada morbi-mortalidade. Acredita-se que os fatores de risco para infecções graves por citomegalovírus seriam os que acometem indivíduos com sorologia negativa, tendo recebido órgão de doador positivo e os pacientes que necessitaram receber doses elevadas de imunossupressores para tratamento de rejeições refratárias ou como terapia indutora com agentes linfocitolíticos. Em virtude de nossa população de pacientes apresentar, quase que na sua totalidade, sorologia positiva para citomegalovírus pré-transplante, optamos por valorizar somente os casos em que documentamos quadro clínico sugestivo, acompanhado de comprovação sorológica ou de valores de antigenemia superiores a dez células, ocorrido em quatro casos. Esses pacientes foram tratados na ocasião com ganciclovir, com boa evolução clínica. Ao serem submetidos ao estudo cineangiográfico, constatamos que os mesmos não apresentavam doença vascular do enxerto, ou seja, não encontramos em nossa série relação entre este fator de risco e o desenvolvimento de doença vascular do enxerto, porém, estes resultados necessitam ser comprovados com um número maior de pacientes e, eventualmente, comparados com uma subpopulação de pacientes soronegativos na avaliação pré-transplante.

Outro aspecto muito importante a ser abordado no contexto dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença vascular do enxerto é a dislipidemia. A sua influência na aterosclerose e, mais precisamente, na doença coronariana convencional, está bem estabelecida, de tal modo que atualmente, utilizam-se todos os recursos para o adequado controle dos níveis de colesterol e triglicérides, especialmente em pacientes de maior risco. Em pacientes submetidos a transplante cardíaco, a dislipidemia também parece exercer influência neste contexto multifatorial, que culminará com a doença vascular do enxerto. Níveis elevados de LDL-colesterol e triglicérides começam a se elevar já na segunda semana de pós-operatório, atingindo seu pico por volta do 3º ao 6º mês, e as drogas imunossupressoras, principalmente a ciclosporina e o corticosteróide parecem contribuir diretamente para a dislipidemia pós-transplante³³⁻³⁷. A prednisona agiria aumentando a produção hepática de apolipoproteína B, predispondo à resistência insulínica, reduzindo a atividade da enzima lipase lipoprotéica e atuando decisivamente para o ganho de peso, evidenciado nos pacientes no período pós-operatório³⁸. A ciclosporina inibe o clearance hepático de prednisona e de LDL-colesterol devido seu efeito hepatotóxico, interagindo no sistema citocromo p-450³⁹. Kobashigawa e cols.⁴⁰ demonstraram que a utilização da pravastatina, um inibidor da HMG-CoA redutase, teria efeito na redução do colesterol, associado à redução na incidência de doença vascular do enxerto. Em virtude das evidências de benefício do tratamento da dislipidemia pós-transplante, a introdução de drogas do grupo dos inibidores da HMG-CoA redutase tem obedecido os mesmos critérios da população em geral, ou seja, para valores de LDL-colesterol acima de 130 mg/dl⁴¹. Em nossa casuística, não encontramos relação entre os níveis de colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol nos grupos com doença vascular do enxerto e com angiografia normal; no entanto, evidenciou-se tendência a níveis mais elevados de triglicérides no primeiro grupo. Ao analisar estes resultados, devemos considerar que os pacientes faziam uso rotineiro de medicação para hipercolesterolemia, especialmente drogas do grupo dos inibidores da HMG-CoA redutase, que eram introduzidas conforme resultado laboratorial a fim de se obter níveis de colesterol total inferiores a 200mg/dl e de LDL-colesterol inferiores a 130mg/dl e que também não foram suspensas por ocasião da inclusão no estudo. O efeito dessas drogas é predominantemente no colesterol, tendo pouco efeito nos níveis de triglicérides, conforme demonstrado em outro estudo de Kobashigawa e cols.⁴². Este aspecto, associado ao ganho de peso maior no grupo com doença vascular do enxerto, explicaria em parte, os resultados verificados em relação aos triglicérides, porém, uma análise com um grupo maior de pacientes, se possível, sem influência

medicamentosa, poderá no futuro ajudar a compreender o real papel dos lípidos no desenvolvimento da doença vascular do enxerto pós-transplante.

No presente estudo, o fator de risco que mostrou a maior correlação com doença vascular do enxerto, tanto na análise univariada como na multivariada, foi o índice de massa corpórea, que é capaz de refletir melhor o real estado nutricional do paciente. Em estudos com pacientes críticos, internados em unidades de terapia intensiva, observou-se, baseado no índice de massa corpórea, que pacientes desnutridos e caquéticos apresentavam mortalidade superior em relação aos pacientes com índice de massa corpórea normal⁴³. Em contrapartida, valores elevados de índice de massa corpórea também têm se correlacionado com aumento do risco de eventos cardiovasculares⁴⁴. Winters e cols.⁴⁵ e Hauptman e cols.⁴⁶ encontraram em suas séries relação direta entre níveis elevados de índice de massa corpórea (>29Kg/m²) e doença vascular do enxerto em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Em nossos pacientes, encontramos níveis médios de índice de massa corpórea compatíveis com obesidade grau I, nos pacientes com doença vascular do enxerto. Alguns fatores parecem contribuir para a obesidade evidenciada em alguns pacientes no pós-operatório de transplante cardíaco. A terapêutica imunossupressora, especialmente o corticosteróide, exerce influência direta no ganho de peso dos pacientes, aliado à inatividade física observada, a despeito da importante melhora clínica e da capacidade funcional pós-operatória. Evidenciam-se, também, melhora das condições nutricionais em virtude da melhor absorção dos alimentos devido à reversão da insuficiência cardíaca e aumento do apetite, devido ao corticosteróide. O real papel do índice de massa corpórea no contexto da doença vascular do enxerto ainda precisa ser melhor esclarecido, além de uma simples avaliação do estado nutricional; este índice pode ser um marcador de alterações metabólicas que podem estar ocorrendo em pacientes com maior predisposição em desenvolver doença vascular do enxerto no seguimento tardio pós-transplante; portanto, enquanto estas questões permanecem não esclarecidas, algumas orientações devem ser dadas aos pacientes na tentativa de minimizar tais complicações. Estímulo à prática de exercícios, controle alimentar e tentativa de retirar o corticóide após o 6º mês pós-operatório podem ser medidas úteis para atingir essas finalidades. Em virtude da doença vascular do enxerto ser multifatorial, parece-nos sensato que os fatores de risco sejam rigorosamente controlados, na esperança que no futuro, com o melhor entendimento do real mecanismo fisiopatológico desta complicação seja possível interferir na sua incidência e evolução e, conseqüentemente, oferecer aos pacientes submetidos a transplante cardíaco, a possibilidade de sobrevida maior.

Referências

1. Lower RR, Kontos HA, Kosek JC, Sewell DH, Graham WH. Experiences in heart transplantation. *Am J Cardiol* 1968; 22: 766-71.
2. Thomson JG. Production of severe atheroma in a transplanted heart. *Lancet* 1969; 2: 1088-92.
3. Hosenpud J, Mauck K, Hogan K. Cardiac allograft vasculopathy: IgM antibody responses to donor-specific vascular endothelium. *Transplantation* 1997; 63: 1602-06.
4. Fiorelli A, Stolf N, Graziosi P, et al. Incidência de coronariopatia após o transplante cardíaco ortotópico. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1994; 9: 69-80.
5. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987; 76: 56-61.
6. Grattan MT, Moreno Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Eight year results of cyclosporine treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 500-09.
7. Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy PS, et al. Long term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985; 71: 487-94.
8. Bocchi E, Vilas-Boas F, Pedrosa AA, et al. Doença coronariana após transplante cardíaco ortotópico. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 195-200.
9. Pethig K, Besser K, Heublein B, Wahlers T, Harringer W, Haverich A. Coronary vasculopathy after heart transplantation – effect on temporal onset, severity and progression on long-term prognosis. *Z Kardiol* 1999; 88: 498-506.
10. Lindelow B, Bergh C, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejection. *Eur Heart J* 1999; 20: 1326-34.
11. Halle AA, Disciascio G, Massin EK, et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 120-8.
12. Davies H, Al-Tikriti S. Coronary arterial pathology in the transplanted human heart. *Intern J Cardiol* 1989; 25: 99-118.
13. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-601.
14. Sones FM, Shirey EK, Prondit WL, Westcott RN. Cine-coronary arteriography. *Circulation* 1959; 20: 773.
15. Uretsky BF, Murali S, Reddy S, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
16. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-7.
17. Hardesty RL, Griffith BP, Debsky RF, et al. Experience with cyclosporine in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15(suppl 1): 2553-8.
18. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, 1976: 75-118.
19. SAS Institute Inc., SAS/STAT User's Guide. Version 6, Fourth Edition, volume 1. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989.
20. Radovancevic B, Poindexter S, Biroljev S, et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 309-13.
21. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Valantine HA, Hill IR, Stinson EB. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 1029-35.
22. Costanzo-Nordin MR. Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 90-103.
23. Rose EA, Pepino P, Barr ML, Smith CR, Ratner AJ, HO E, Berger C. Relation of HLA antibodies and graft atherosclerosis in human cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 120-3.
24. Thompson ME, Shapiro AP, Johnsen AM, et al. The contrasting effects of cyclosporin A and azathioprine on arterial blood pressure and renal function following cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 1986; 11: 219-29.
25. Olivari MT, Antolick A, Ring WS. Arterial hypertension in heart transplant recipients treated with three-drug immunosuppressive therapy. *J Heart Transplant* 1989; 8: 34-9.
26. Hosenpud JD. Coronary artery heart transplantation and its relation to cytomegalovirus. *Am Heart J* 1999; 138 (5 Pt 2): 469-72.
27. Melnick JL, Adam E, Debaque ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14: 30-8.
28. Camargo LF. A importância da sorologia, antigenemia e reação em cadeia por polimerase no diagnóstico da infecção pelo citomegalovírus após-transplante cardíaco. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1998: 163p.
29. Smiley ML, Mar EC, Huang ES. Cytomegalovirus infection and viral-induced transformation of human endothelial cells. *J Med Virol* 1988; 25: 213-26.
30. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer P, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *J Am Med Assn* 1989; 261: 3561-6.
31. Wu TC, Hruban RH, Ambinder RF, et al. Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. *Am J Pathol* 1992; 140: 739-47.
32. Merigan TC, Renlund DC, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1182-6.
33. Keogh A, Simons L, Spratt P, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 171-5.
34. Becker DM, Chamberlain B, Swank R, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988; 85: 632-8.
35. Chang G, Denofrio D, Desai S, et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart Journal* 1998; 136(suppl 2): 329-34.
36. Maranhão R, Santos RD, Furlaneto C, et al. Lipoproteína (a), apolipoproteínas e perfil lipídico em fase tardia após-transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 465-8.
37. Bellotti G, Bocchi E, Goiato MAC, et al. Alterações do perfil lipídico na evolução tardia após transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 263-6.
38. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG, et al. Hypercholesterolemia after heart transplantation: Amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplant* 1989; 8: 214-20.
39. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989; 262: 53-6.
40. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-7.
41. II Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 1-16.
42. Kobashigawa JA, Murphy FL, Stevenson WL, et al. Low-dose lovastatin safely lowers cholesterol after cardiac transplantation. *Circulation* 1990; 82: 281-3.
43. Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS, et al. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1962-75.
44. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
45. Winters GL, Kendall TJ, Stanley J, et al. Posttransplant obesity and hyperlipidemia: Major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. *J Heart Transplant* 1990; 9: 364-71.
46. Hauptman P, Davis S, Miller L, Yeung A. The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft atherosclerosis: preliminary insights from a Multicenter Intravascular Ultrasound Study. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 238-42.