

Diagnóstico Não-Invasivo da Doença Vascular do Enxerto Após Transplante Cardíaco

Fernando Bacal, Noedir Antonio Groppo Stolf, Viviane Cordeiro Veiga, William A. Chalela, Cesar Grupi, Ana Clara Rodrigues, Eulógio E. Martinez, Alfredo Inácio Fiorelli, Luiz Felipe Pinho Moreira, Edimar Alcides Bocchi, Giovanni Bellotti, José Antonio Franchini Ramires

São Paulo, SP

Objetivo - Determinar valores preditivos dos exames não-invasivos na detecção da doença vascular do enxerto.

Métodos - Foram estudados 39 pacientes, com idade média de 48 ± 13 anos e tempo de seguimento 86 ± 13 meses. O diagnóstico de doença vascular do enxerto foi estabelecido pela cineangiocoronariografia, considerando-se como positivo quando lesões $\geq 50\%$ de obstrução do lúmen. Os pacientes realizaram Holter 24h, cintilografia com tálcio, teste ergométrico e ecocardiografia de estresse com dobutamina. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo em % foram determinados para cada método, comparados com os resultados da cineangiocoronariografia.

Resultados - Doença vascular do enxerto foi encontrada em 15 (38%) pacientes. No Holter encontramos sensibilidade de 15,4%, especificidade de 95,5%. No teste ergométrico, (a sensibilidade foi de 10%, especificidade de 100%). No uso de cintilografia com tálcio, a sensibilidade foi de 40%, especificidade de 95,8%. No ecocardiograma com dobutamina, encontramos sensibilidade de 63,6%, especificidade de 91,3%. Quando associados o ecocardiograma com dobutamina e a cintilografia, a sensibilidade foi de 71,4%, especificidade de 87%.

Conclusão - A combinação de dois métodos não-invasivos (ecocardiograma com dobutamina e cintilografia com tálcio), pode ser uma boa alternativa na detecção da doença vascular do enxerto, em pacientes assintomáticos e com função ventricular normal.

Palavras-chave: transplante cardíaco, doença vascular do enxerto, métodos diagnósticos

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 26/4/2000

A doença vascular do enxerto é a principal complicação tardia no seguimento de pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Desde a fase experimental dos transplantes cardíacos, Lower e cols.¹ descreveram o aparecimento de aterosclerose coronariana em cão submetido a transplante cardíaco, mostrando que essa complicação poderia afetar o seguimento tardio pós-transplante; no entanto, Thomson e cols.², fizeram a primeira descrição de doença coronariana acometendo enxertos humanos.

A doença vascular do enxerto é ainda hoje a responsável pela maioria dos óbitos no seguimento tardio pós-transplante, e a sua incidência atinge valores estimados em 10% ao ano de pós-operatório, chegando a 40 a 50% em receptores que completam o 5º ano de pós-operatório³⁻⁷.

A primeira manifestação da doença, muitas vezes, é um quadro de insuficiência cardíaca congestiva ou mesmo morte súbita, decorrentes de infarto agudo do miocárdio assintomático, já que os corações são denervados, não apresentando, portanto, fibras aferentes sensitivas. Em caso de insuficiência coronariana, a típica dor precordial pode não ser referida, e, alguns poucos relatos com documentação de reinervação parcial têm sido publicados⁸⁻¹⁰.

Outro aspecto importante refere-se ao diagnóstico da doença vascular do enxerto. O método ainda usualmente utilizado é a cineangiocoronariografia anual, após o primeiro ano de pós-operatório. Gao e cols.¹¹ propuseram uma classificação baseada na característica, localização e extensão das lesões coronarianas, definindo a sua característica de lesões difusas, multiarteriais e com predomínio de acometimento distal. As lesões coronarianas, à angiografia, são classicamente definidas em tipo A, B e C: tipo A - lesões discretas proximais, médias ou distais em artérias principais ou seus ramos; tipo B - lesões difusas, concêntricas envolvendo os terços médio e distal de artérias principais ou seus ramos; tipo C - associação dos tipos A e B.

A complementação deste exame com as informações obtidas com ultra-som intravascular tem permitido defini-

ção mais precisa das lesões coronarianas, principalmente nos casos em que existe subestimação das lesões pela análise angiográfica. O ultra-som intravascular também é capaz de documentar as alterações endoteliais que ocorrem precocemente pós-transplante, analisando-se em separado as camadas média e íntima dos vasos e a resposta endotelial à utilização de certas drogas com propriedades vasodilatadoras e vasoconstritoras¹²⁻¹⁴. Apesar do potencial benefício deste método na detecção da doença vascular do enxerto, com elevada sensibilidade e especificidade, sua aplicabilidade em nosso meio ainda é restrita, já que poucos centros dispõem do método, aliado ao seu elevado custo. Os métodos não-invasivos de diagnóstico da doença vascular do enxerto têm sido estudados, na tentativa de substituir a análise cineangiográfica anual, porém, com resultados controversos. Alguns grupos relatam boa sensibilidade diagnóstica com exames, como a cintilografia miocárdica e a ecocardiografia de estresse mas, a grande maioria, ainda persiste utilizando a angiografia anual devido à baixa sensibilidade e especificidade daqueles métodos em suas séries¹⁵⁻¹⁸.

O objetivo deste estudo foi comparar os métodos diagnósticos não-invasivos na detecção da doença vascular do enxerto em pacientes assintomáticos e com função ventricular normal, caracterizando, assim, uma população de baixa suspeita da doença.

Métodos

Foram estudados 39 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com idade média de 48 ± 13 anos e tempo de seguimento médio de 86 ± 31 meses.

Os critérios de inclusão foram: seguimento maior que dois anos, função ventricular normal ao ecocardiograma de repouso, ausência de sintomas de angina ou insuficiência cardíaca, ausência de rejeição aguda e aderência ao protocolo de estudo.

Os exames realizados: cineangiocoronariografia; Holter 24h; teste ergométrico; cintilografia miocárdica com tálcio ao esforço físico (teste ergométrico) ou com estresse farmacológico (dipiridamol) nos pacientes que tivessem limitação à realização de exercício físico ou nos portadores de marcapasso definitivo; ecocardiografia de estresse com dobutamina. A realização dos exames não-invasivos foi realizada numa mesma semana de estudo.

A técnica adotada para a cineangiocoronariografia foi a de Sones e Shirey¹⁹. 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 por segundo. 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. Este 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 $\geq 50\%$ ^{20,21}, passando-se a utilizar a denominação doença Sim ou Não. As lesões $< 50\%$ foram consideradas como irregularidades parietais e não foram valorizadas. Baseado no resultado deste método, calculou-se a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos métodos diagnósticos não-invasivos.

Com relação à eletrocardiografia de longa duração (Holter), realizou-se a monitorização dos pacientes por monitor portátil de dois canais Marquette 8000 com registro de ondas em amplitude modulada, da Marquette (Milwaukee, WI, USA), contendo uma fita cassete para gravação durante 24h contínuas de estudo. O monitor foi ligado ao paciente no momento da entrada no estudo e durante essas 24h instruímos os pacientes a informar sobre a ocorrência de eventuais sintomas, a fim de serem anotados em diário anexo.

Após a retirada do monitor, as fitas foram analisadas por processador Marquette Laser SXP (1988) da Marquette (Milwaukee, WI, USA) e avaliadas pelos profissionais do serviço de Holter do InCor. Os batimentos foram classificados e avaliados manualmente. Para o diagnóstico dos eventos isquêmicos, no momento da leitura automática, ajustou-se manualmente um ponto isoeletrico, que foi o intervalo PQ, e um ponto a 60m do ponto J para determinar a linha de base do segmento ST, a partir da qual as variações para cima, supradesnivelamento, e para baixo, infradesnivelamento, foram consideradas.

Para o diagnóstico de evento isquêmico considerou-se uma elevação $\geq 2\text{mm}$ ou uma depressão horizontal ou descendente $\geq 1\text{mm}$ do segmento ST a partir da linha de base, persistindo por pelo menos um minuto, e revertendo à linha de base por pelo menos um minuto. Os possíveis eventos isquêmicos, assim identificados, foram definidos como episódios isquêmicos (exame positivo) e cada um deles foi registrado em papel, na velocidade de 25mm/s, com o padrão de 1mV, utilizando-se impressora a laser Marquette, a partir do qual reavaliaram-se manualmente as variações do segmento ST.

Os testes ergométricos foram realizados conforme critérios estabelecidos pelo Consenso Nacional de Ergometria²².

Interrompeu-se o exercício quando o paciente atingia a frequência cardíaca denominada máxima, obtida pela fórmula: $\text{FC máxima} = 210 - (\text{idade} \times 0,65)$, correspondendo a 100% da frequência cardíaca do paciente durante o esforço. Quando este parâmetro não era atingido, os critérios de interrupção do teste foram os da *American Heart Association*²³.

Utilizou-se a esteira rolante de rampa móvel MAT 2100 acoplada ao sistema ML 8000 Stress System da Fukuda Denshi Co. Ltd. O protocolo utilizado foi o de Ellestad, com registro de 12 derivações clássicas simultâneas.

As medidas da pressão arterial foram realizadas a cada 60s de forma automática, por aparelho Colin, modelo STBP 780, acoplado ao *software* do ML 8000.

Considerou-se como positivo ou isquêmico o teste que apresentou infradesnivelamento do segmento ST, de

morfologia horizontal e/ou descendente, sendo maior ou igual a 1,0mm para homem e 2,0mm para mulher, infradesnive-lamento do segmento ST ascendente com ponto Y > 2,0mm para homem e 3,0mm para mulher.

O radiofármaco utilizado na cintilografia de perfusão miocárdica foi o cloreto de tálio - ^{201}Tl (^{201}Tl). O protocolo de estudo da perfusão compreendeu duas fases: 1ª) as imagens foram adquiridas imediatamente após a injeção do radionuclídeo no pico do exercício. A dose injetada foi de 111MBq e as imagens tomográficas, obtidas com o paciente em decúbito dorsal; 2ª) Após 4h e da mesma forma, foram adquiridas as imagens de redistribuição.

Para a aquisição das imagens tomográficas foi utilizada a câmara de cintilação Siemens, modelo Orbiter ZLC-Digitrac 750, acoplada a computador Maxdelta (Microvax – 3300). Após a reconstrução das imagens, foram obtidos os cortes transversais a cada 6,09mm, reorientados para o eixo do coração, permitindo assim, a determinação dos cortes correspondentes aos três planos mutuamente perpendiculares ao sistema de coordenadas fixado para o coração.

Para a interpretação das imagens, dividiu-se o coração em cinco regiões: septal, anterior, inferior, apical e lateral. A cada uma delas, foi atribuído um valor através de um sistema de graduação arbitrária, conforme a captação do radiofármaco (0=captção normal; 1=hipocaptção discreta; 2=hipocaptção moderada; 3=hipocaptção acentuada). Foram considerados defeitos de captação (perfusão), se verificados em pelo menos dois eixos distintos e dois cortes sequenciais. A diminuição em, pelo menos, um ponto desta graduação, na região analisada, quando se compararam as imagens de estresse físico com as outras fases, foi interpretada como hipocaptção transitória. Ela foi considerada parcial quando não se observou valor zero nas imagens de redistribuição e/ou reinjeção e/ou repouso. A manutenção ou incremento desta pontuação foi denominada hipocaptção persistente (fibrose). Após documentação de hipocaptção transitória, o exame era definido como positivo para detecção de doença vascular do enxerto.

O protocolo para a ecocardiografia de estresse com dobutamina consistia na administração contínua de dobutamina por bomba de infusão, iniciando-se com dose de 10mcg/kg/min por 3min, com aumento progressivo para 20, 30 e 40mcg/kg/min, até que o paciente atingisse a frequência cardíaca submáxima prevista para a idade (85% da frequência cardíaca máxima). Se isto não ocorresse, era administrada atropina, em bolos de 0,25mg, até a dose total de 1mg. A razão para o término antecipado do exame foram efeitos colaterais, como, aumento da pressão arterial sistólica acima de 220mmHg, arritmias complexas ou sintomas importantes de intolerância à medicação (cefaléia, angina). Hipotensão (queda da pressão arterial sistólica > 20mmHg em relação aos níveis basais), bem como, o aparecimento de alterações da contratilidade segmentar, não foram considerados razões para término do protocolo. O ecocardiograma bidimensional foi realizado com ecocardiógrafo ATL modelo 3000 ou modelo 5000 e transdutor de 3,5 ou 2,5MHz. As imagens eram obtidas em repouso, no final dos estágios 10 e 40 de admi-

nistração da dobutamina, e na recuperação. Todo o exame era gravado em videocassete e digitado em computador para processamento e posterior análise. Quatro imagens básicas eram adquiridas: paraesternal eixo longo e eixo curto, apical duas e quatro câmaras, sendo analisadas por dois observadores sem conhecimento da cineangiocoronariografia e, em caso de discordância, a avaliação de um terceiro observador era solicitada. O resultado era considerado positivo em caso de aparecimento de alterações da contratilidade segmentar. O escore de contratilidade era dado com os seguintes valores: 1) normal: aumento da contratilidade e engrossamento sistólico após a dobutamina, 2) hipocinesia: diminuição do engrossamento sistólico e contratilidade durante a dobutamina, 3) acinesia: ausência de engrossamento durante a dobutamina e 4) discinesia: movimento para fora do segmento analisado após a dobutamina. O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em repouso e após a dose máxima de dobutamina, e a pressão arterial foi monitorizada continuamente, com registros no final de cada estágio de dobutamina ²⁴.

Análise estatística - Para avaliar comparativamente os exames não-invasivos com o padrão ouro, o cateterismo, para diagnosticar a doença coronariana foram calculados os índices de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Com o intuito de avaliar se a proporção de discordância entre cada exame e o cateterismo foi desprezível, ou seja, próximo o suficiente de zero, utilizou-se um teste para modelos lineares generalizados baseado na estatística do Wald ²⁵.

O nível de significância estabelecido para análise foi de 5% e todos os cálculos foram realizados por meio do sistema SAS (*Statistical Analysis System*) ²⁶.

Resultados

Dos 39 pacientes estudados, 15 (38,4%) apresentaram ao exame de cineangiocoronariografia, doença vascular do enxerto, caracterizada por lesão coronariana obstrutiva $\geq 50\%$ em, pelo menos, um vaso. Quinze pacientes foram estudados no período do 2º ao 5º ano de pós-operatório, 17 do 6º ao 9º ano e sete com mais de 10 anos de evolução pós-operatória. Em relação às características das lesões coronarianas encontradas, cinco eram triarteriais, sete biarteriais e três uniarteriais. Do ponto de vista da classificação angiográfica de Gao e cols. ¹¹, 11 pacientes apresentavam lesões tipo C, dois tipo A e dois tipo B.

Realizaram a eletrocardiografia de longa duração (Holter) 35 pacientes. Foram excluídos da análise, aqueles com bloqueio de ramo D e os portadores de marcapasso, devido às dificuldades de análise das alterações da repolarização ventricular. O resultado de isquemia foi obtido em três pacientes, onde dois tinham doença vascular do enxerto. Dos 32 pacientes com resultado normal, 21 não tinham doença e 11 a tinham. A sensibilidade do exame foi de 15,4%, especificidade de 95,5%, valor preditivo positivo de 66,7% e negativo de 65,6% (tab. I).

Realizaram o exame de eletrocardiografia de esforço

Tabela I - Resultado do Holter 24h na detecção da doença vascular do enxerto						
Exame	Resultado	Doença			Sensibilidade Especificidade	15,4% 95,5%
		Não	Sim	Total		
Holter	Não	21	11	32	% Concordância	65,7%
	Sim	1	2	3	% Discordância	34,3%
	Total	22	13	35	Valor preditivo+	66,7%
					Valor preditivo-	65,6%

(TE) 31 pacientes. Foram excluídos os pacientes com marca-passo definitivo e aqueles que não pudessem realizar exercício por limitação física. Somente um paciente apresentou resultado positivo por este método e o mesmo apresentava doença vascular do enxerto. Dos 30 pacientes com laudo normal, 21 não tinham a doença e nove a tinham. A sensibilidade do exame foi de 10%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e negativo de 70% (tab. II).

Todos os pacientes foram submetidos a cintilografia com tâlio-201 (Tâlio). Sete pacientes apresentaram resultado do exame positivo, onde seis tinham doença vascular do enxerto. Dos 32 pacientes com resultado normal, nove tinham doença vascular do enxerto documentada pela cineangiografiografia. A sensibilidade do exame foi de 40%, especificidade de 95,8%, valor preditivo positivo de 85,7% e negativo de 71,9% (tab. III).

Realizaram a ecocardiografia de estresse com dobutamina (Eco-Dobuta) 34 pacientes. Foram excluídos os que não puderam realizar o exame por dificuldades técnicas, especialmente por não apresentarem janela ecocardiográfica favorável para análise. Nove pacientes apresentaram resultado do exame positivo, onde sete tinham doença. Dos 25 pacientes com exame normal, apenas quatro tinham doença vascular do enxerto. A sensibilidade do exame foi de 63,6%, especificidade de 91,3%, valor preditivo positivo de 77,8% e negativo de 84% (tab. IV).

Tabela II - Resultado do teste ergométrico (TE) na detecção da doença vascular do enxerto						
Exame	Resultado	Doença			Sensibilidade Especificidade	10,0% 100,0%
		Não	Sim	Total		
TE	Não	21	9	30	% Concordância	71,0%
	Sim	0	1	1	% Discordância	29,0%
	Total	21	10	31	Valor preditivo+	100,0%
					Valor preditivo-	70,0%

Tabela III - Resultado da cintilografia com tâlio na detecção da doença vascular do enxerto						
Exame	Resultado	Doença			Sensibilidade Especificidade	40,0% 95,8%
		Não	Sim	Total		
Tâlio	Não	23	9	32	% Concordância	74,4%
	Sim	1	6	7	% Discordância	25,6%
	Total	24	15	39	Valor preditivo+	85,7%
					Valor preditivo-	71,9%

Tabela IV - Resultado da ecocardiografia de estresse (Eco-Dobu) na detecção da doença vascular do enxerto						
Exame	Resultado	Doença			Sensibilidade Especificidade	63,6% 91,3%
		Não	Sim	Total		
Eco-Dobu	Não	21	4	25	% Concordância	82,4%
	Sim	2	7	9	% Discordância	17,6%
	Total	23	11	34	Valor preditivo+	77,8%
					Valor preditivo-	84,0%

Quando analisaram-se, conjuntamente, os dois métodos diagnósticos, que apresentaram as maiores sensibilidades diagnósticas para detecção da doença vascular do enxerto (ecocardiograma com dobutamina e cintilografia com tâlio), considerando-se positivo quando pelo menos um dos exames demonstrasse isquemia, obtivemos o resultado da tabela V e figura 1.

Discussão

A cineangiografiografia persiste sendo o padrão ouro para o diagnóstico da presença ou não de doença arterial coronariana na população em geral. Em pacientes submetidos a transplante cardíaco também parece bem definido o papel deste exame no diagnóstico da doença vascular do enxerto, preconizando-se, portanto, a realização de angiografias anuais após o primeiro ano de pós-operatório.

A incidência de doença vascular do enxerto é estimada em 10% ao ano, totalizando 40 a 50% ao final do 5º ano pós-operatório^{27,28}, porém, existem casos em que a evolução é rápida, com lesões difusas e severas mesmo antes de completar o 1º ano pós-transplante e as causas de tal ocorrência ainda permanecem obscuras, porém, aspectos histológicos semelhantes à arterites têm sido evidenciados nesses casos. Em nossa casuística, encontramos incidência de 38%

Tabela V - Resultado da associação da ecocardiografia de estresse com a cintilografia com tâlio na detecção da doença vascular do enxerto						
Exame	Resultado	Doença			Sensibilidade Especificidade	71,4% 87,0%
		Não	Sim	Total		
Eco-Dobu Ou Tâlio	Não	20	4	24	% Concordância	81,1%
	Sim	3	10	13	% Discordância	18,9%
	Total	23	14	37	Valor preditivo+	76,9%
					Valor preditivo-	83,3%

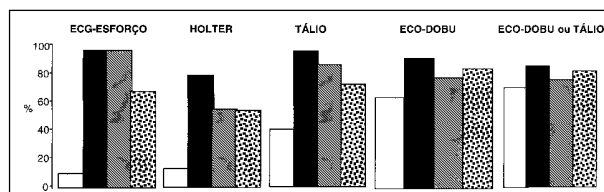


Fig. 1 - O gráfico mostra a comparação entre os exames na detecção da doença vascular do enxerto. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo.

de doença vascular do enxerto, angiograficamente documentada, em pacientes assintomáticos e com função ventricular normal, caracterizando, portanto, uma população de baixa suspeita da doença. O padrão de distribuição das lesões obstrutivas coronarianas foi semelhante ao encontrado por outros pesquisadores, ou seja, lesões multiarteriais, difusas, com comprometimento freqüente do leito distal. Em contrapartida, Uretsky e cols.²⁹ demonstraram que a análise angiográfica pode subestimar as lesões existentes, tendo sido documentada em seu estudo a ocorrência de 28% de eventos cardíacos em pacientes com estudo angiográfico normal. Alguns aspectos têm sido propostos para padronização deste método, principalmente a necessidade de utilização da mesma angulação, por ocasião da análise de cada estudo, realização de medidas no mesmo ponto em cada vaso e sob efeito do mesmo tônus vasomotor e, preferencialmente, a utilização de método computadorizado para melhor definição do grau de obstrução do vaso. As análises devem ser realizadas por pelo menos dois observadores e, eventualmente, por um terceiro, se houver discordância entre os dois primeiros. Atualmente com a informação adicional do ultrassom intravascular, as lesões podem ser melhor definidas, principalmente nos casos de lesões discretas. Estudos precoces, com uso deste método, já nas primeiras semanas pós-transplante, têm possibilitado identificar disfunção endotelial, provavelmente por alterações imunológicas, que poderão predispor no futuro, à ocorrência de doença vascular do enxerto²⁹⁻³¹. Como já foi exposto, as lesões coronarianas características são difusas, acometendo ramos principais e secundários, com freqüente envolvimento distal, o que dificulta muito proposições terapêuticas, como a angioplastia e a revascularização cirúrgica miocárdica. Na prática, o médico se depara com um grande dilema, ou seja, saber que o paciente possui comprometimento coronariano severo e a impossibilidade de intervir, até o momento, de forma efetiva tanto na prevenção como no seu tratamento. Em casos em que o comprometimento coronariano difuso é acompanhado de disfunção ventricular, a indicação terapêutica é o retransplante, que tem apresentado resultado inferior ao primeiro transplante em algumas séries da literatura^{6,7}. Esse fato associado à baixa disponibilidade de órgãos, leva a se ponderar esta indicação, até do ponto de vista ético, uma vez que se pode oferecer a chance do primeiro transplante aos pacientes que estão esperando mais tempo na lista de espera. A utilização dos métodos diagnósticos não-invasivos ganha importância à medida que se comprova, no futuro, a sua efetividade na detecção de pacientes com maior risco de apresentar eventos cardíacos futuros, ou seja, discriminar os pacientes mais graves que necessitarão estudo diagnóstico invasivo.

A utilização da eletrocardiografia de esforço na detecção de isquemia em pacientes coronarianos convencionais está bem estabelecida; no entanto, sua utilidade em pacientes submetidos a transplante cardíaco permanece controversa. Relatos de outros autores têm demonstrado baixa sensibilidade e especificidade deste método, dados que coincidem com os resultados obtidos neste estudo^{32,33}. Nesta

série, a sensibilidade do método foi de somente 10%, dificultando, portanto, sua utilização na prática clínica diária nesse grupo específico de pacientes. Alguns fatores parecem exercer influência nesses resultados. Inicialmente, em virtude do coração transplantado ser denervado, a ausência de inervação irá exercer influências na resposta fisiológica do indivíduo ao exercício, observando-se principalmente baixa resposta cronotrópica associada à presença de elevadas pressões de enchimento ventriculares e níveis aumentados de catecolaminas circulantes, na tentativa de compensar tal deficiência cronotrópica. Estas alterações descritas, em conjunto com a hipertensão arterial, que freqüentemente acompanha os pacientes, poderão levar à disfunção diastólica, dificultando a tolerância do indivíduo transplantado ao esforço. Na prática, os pacientes apresentam dificuldade em responder em freqüência cardíaca havendo, portanto, uma limitação desse método na detecção de isquemia, já que o desencadeamento dos eventos isquêmicos ao estresse físico depende diretamente do aumento da freqüência cardíaca.

A utilização da eletrocardiografia de longa duração (Holter) como método diagnóstico de eventos isquêmicos parece bem definida, especialmente na detecção da chamada isquemia silenciosa, que é definida como a ocorrência de eventos isquêmicos sem qualquer expressão clínica que possa identificá-los. Em estudos com portadores de doença coronariana, a maioria dos eventos isquêmicos identificados pelo Holter são ditos assintomáticos^{34,35}. Os pacientes submetidos a transplante cardíaco se enquadram perfeitamente no modelo de isquemia silenciosa, já que em virtude dos corações serem denervados, não apresentam fibras aferentes sensitivas e, freqüentemente, a primeira manifestação de insuficiência coronariana é a morte súbita ou mesmo um quadro de insuficiência cardíaca. No entanto, na prática, a utilização do Holter em pacientes submetidos a transplante cardíaco tem demonstrado baixa sensibilidade diagnóstica. Na presente série encontramos sensibilidade de 15%, onde a maioria dos pacientes estudados pôde realizar o exame, tendo sido excluídos somente os portadores de marca-passo definitivo e bloqueio de ramo direito, devido à dificuldade de análise da repolarização ventricular. Alguns aspectos importantes merecem ser considerados, na tentativa de explicar os nossos resultados. Os eventos isquêmicos assintomáticos ocorrem na sua maioria devido a alterações no consumo de oxigênio miocárdico, sendo precedidos, portanto, por elevações na freqüência cardíaca³⁶. Como o paciente denervado não apresenta resposta cronotrópica fisiológica, bem como, baixa variabilidade R-R, o desencadeamento de eventos isquêmicos, documentados ao Holter por infradesnívelamento do segmento ST, após elevação de freqüência cardíaca, são excepcionalmente evidenciados, conferindo baixa sensibilidade diagnóstica do método em várias séries publicadas, em concordância com nossos resultados^{24,37,38}.

A cintilografia miocárdica com tálio-201 com estresse físico (teste ergométrico) ou farmacológico (dipiridamol) são importantes métodos diagnósticos, utilizados com fre-

qüência na prática clínica, no diagnóstico da doença coronariana convencional. Vários relatos de literatura têm mostrado sensibilidade elevada, podendo chegar a valores superiores a 90%, especialmente em pacientes com lesões coronarianas proximais. A opção pelo estresse físico ou farmacológico deve considerar a capacidade do indivíduo em realizar exercício físico, de preferência máximo, a fim de desencadear isquemia miocárdica capaz de ser detectada por exames de imagem. Na presente casuística optou-se pela uso da cintilografia com estresse físico, com a finalidade de estudar a resposta cronotrópica ao exercício desses pacientes. O estresse farmacológico foi indicado para os pacientes com limitação à realização de exercícios ou para os portadores de marcapasso definitivo. No nosso estudo a sensibilidade foi de 40% e especificidade 96%, valores inferiores ao de outros grupos que utilizaram estresse farmacológico com dipiridamol, em que os resultados mostram de 60 a 70% de sensibilidade diagnóstica dependendo da série^{19,20,39,40}. O fato de os pacientes apresentarem importante diminuição da resposta cronotrópica, em virtude da denervação pós-transplante, que pode ser evidenciada pela incapacidade de atingir frequência cardíaca máxima, explicaria em parte a baixa sensibilidade do método. Outro aspecto importante a ser considerado, é o fato de que o padrão da doença vascular do enxerto é freqüentemente difuso e com comprometimento distal dos vasos, resultando na chamada isquemia balanceada que pode ser de difícil detecção por métodos diagnósticos de imagem, que comparam diferenças de captação de radioisótopos nas diferentes regiões do coração. O método diagnóstico tornar-se-á mais sensível à medida que o estresse máximo para desencadeamento de isquemia seja atingido, e talvez para esta população específica, a utilização da cintilografia miocárdica com dipiridamol seja capaz de revelar valores de sensibilidade diagnóstica superiores.

A utilização da ecocardiografia de estresse com dobutamina no diagnóstico de doença coronariana tem crescido nos últimos anos e baseia-se no conceito de que doses elevadas e progressivas de dobutamina exercem influência no aumento do trabalho cardíaco devido aos efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. Os eventos isquêmicos são desencadeados, portanto, à medida que ocorre aumento da frequência cardíaca. A sensibilidade do método na doença coronariana convencional tem variado de 80 a 95%, dependendo da série, sendo mais sensível na detecção de isquemias relacionadas às artérias descendente anterior e coronária direita e menos sensível no território da artéria circunflexa^{41,42}. Na detecção da doença vascular do enxerto pós-transplante cardíaco, os resultados ainda são controversos. Spes e cols.⁴³ obtiveram sensibilidade de 79% e especificidade de 83% com esse método na detecção de doença vascular do enxerto, e Derumeaux e cols.⁴⁴ encontraram sensibilidade de 86% e especificidade de 95% em sua série. Neste estudo, a sensibilidade diagnóstica foi 63% e especificidade 91%, onde todos os pacientes que realizaram o exame atingiram a frequência cardíaca máxima, caracterizando teste eficaz. Esses pacientes, no entanto, apresentavam

função ventricular normal, bem como ausência de hipocontratilidade segmentar ao ecocardiograma de repouso no período de inclusão no estudo e ao se analisar esse subgrupo de pacientes em outros estudos, observou-se também sensibilidade mais baixa, semelhante àquela por nós encontrada. Outro aspecto que pode exercer influência na análise de métodos diagnósticos que se baseiam em critérios qualitativos, ao invés de quantitativos, é a experiência do observador, sendo desejável, portanto, que a análise seja realizada por dois observadores e a solicitação de um terceiro, se por ventura houver discordância diagnóstica entre os dois primeiros. Atualmente tem se estudado, em pacientes coronarianos, o impacto dos achados da ecocardiografia de estresse com dobutamina na prevenção de eventos cardíacos, tais como, insuficiência cardíaca, angina instável, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, retransplante e morte de origem cardíaca. Os achados negativos do exame se relacionaram com bom prognóstico em vários estudos, sugerindo que este método diagnóstico possa ajudar a identificar pacientes com doença coronariana funcionalmente importante e com risco de sofrer um evento futuro⁴⁵⁻⁴⁷. Em pacientes submetidos a transplante cardíaco este conceito ainda não está bem estabelecido. Ao se analisar, no presente estudo, a associação dos dois métodos diagnósticos (ecocardiografia de estresse e cintilografia miocárdica), considerando-se exame positivo quando pelo menos um dos dois exames fosse alterado, aumenta-se a sensibilidade diagnóstica para 71%. Com a possibilidade de discriminar pacientes de maior risco de eventos coronarianos, especialmente em grupos selecionados de pacientes, a utilização destes métodos não-invasivos de diagnóstico podem se tornar opções efetivas, na tentativa de substituir a avaliação angiográfica periódica, em pacientes submetidos a transplante cardíaco, havendo, no entanto, a necessidade de novos estudos com seguimento longo, a fim de confirmar tais proposições. Apesar do custo menor, a associação dos dois métodos ainda traz dúvidas em relação ao procedimento terapêutico a ser proposto, porém, existem indícios de que exames normais e pacientes com função ventricular normal possam ser preditivos de bom prognóstico.

Limitações do estudo - A quantidade reduzida de pacientes com doença angiograficamente documentada (15 pacientes), é um fator limitante na análise dos resultados encontrados em relação aos métodos diagnósticos não invasivos, sendo necessário, portanto, novos estudos para melhor acurácia dos valores preditivos dos métodos diagnósticos utilizados e para confirmação de nossos resultados obtidos.

As informações complementares com o ultra-som intravascular poderiam ser úteis na detecção da disfunção endotelial que ocorre precocemente no período pós-operatório do transplante, bem como seriam capazes de afastar o aspecto de subestimação das lesões ao estudo angiográfico; no entanto, seu elevado custo e falta de documentação do seu real valor prognóstico têm desencorajado sua utilização no manuseio de rotina dos pacientes.

Referências

- Lower RR, Kontos HA, Kosek JC, Sewell DH, Graham WH. Experiences in heart transplantation. *Am J Cardiol* 1968; 22: 766-71.
- Thomson JG. Production of severe atheroma in a transplanted heart. *Lancet* 1969; 2: 1088-92.
- Fiorelli A, Stolf N, Graziosi P, et al. Incidência de coronariopatia após o transplante cardíaco ortotópico. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1994; 9: 69-80.
- 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.
- Grattan MT, Moreno Cabral CE, Stames VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Eight year results of cyclosporine treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 500-9.
- 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.
- Bocchi E, Vilas-Boas F, Pedrosa AA, et al. Doença coronariana após transplante cardíaco ortotópico. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 195-200.
- Gao SZ, Schroeder JS, Hunt AS, Billingham ME, Valentine HA, Stinson EB. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1093-7.
- Starke RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac transplant recipients: evidence of sensory re-innervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1791-4.
- Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Kornberg R, Kelly C, Lesch M. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996; 77: 180-3.
- Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
- Valentine H, Pinto FJ, Goar FG, Alderman EL, Popp RL. Intracoronary ultrasound imaging in heart transplant recipients: the Stanford experience. *J Heart Lung Transpl* 1992; 11: 60-4.
- Rickenbacher PR, Kemna MS, Pinto FJ, et al. Coronary artery intimal thickening in the transplanted heart. An in vivo intracoronary ultrasound study of immunologic and metabolic risk factors. *Transplantation* 1996; 61(suppl 1): 46-53.
- Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 140-50.
- Rodney RA, Johnson LL. Myocardial perfusion scintigraphy to assess heart transplant vasculopathy. *J Heart Lung Transpl* 1992; 11: 74-8.
- Verhoeven PPAM, Lee FA, Ramahi TM, et al. Prognostic value of noninvasive testing one year after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 183-9.
- Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999; 100: 509-15.
- Akosah KO, Mcdaniel 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.
- Sones FM, Shirey EK, Prondit WL, Westcott RN. Cine-coronary arteriography. *Circulation* 1959; 20: 773.
- 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.
- Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, Young JB. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-7.
- Consenso Nacional de Ergometria. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 191-211.
- ACC/AHA Guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(suppl 1): 260-315.
- Bourdillon PDV, Broderick TM, Sawada SG, et al. Regional wall motion index for infarct and non-infarct regions after reperfusion in acute myocardial infarct comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 398-407.
- Agresti A. *Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley & Sons, 1990: 71-97.
- SAS Institute Inc., SAS/STAT User's Guide. Version 6, fourth edition, volume 1, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989.
- Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 168-77.
- Barnhart GR, Pascoe EA, Mills AS. Accelerated coronary atherosclerosis in cardiac transplant recipients. *Transplant Ver* 1988; 1: 31-46.
- Fitzgerald PJ, Goar FG, Connolly AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992; 86: 154-8.
- Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valentine HA, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1992; 85: 979-87.
- Rickenbacher PR, Kemna MS, Pinto FJ, et al. Coronary artery intimal thickening in the transplanted heart. *Transplantation* 1996; 61: 46-53.
- Martin TW, Gaucher J, Pupa LE, Seaworth JF. Response to upright exercise after cardiac transplantation. *Clin Cardiol* 1994; 17: 292-300.
- Kao AC, Van Trigt P, Shaeffer-MCCAL GS, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 89: 2605-15.
- Stern S, Tzivoni D. Early detection of silent ischaemia heart disease by 24 hours electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 1974; 36: 481-5.
- Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Myocardial ischaemia: silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988; 318: 1038-43.
- Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: Its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 1: 753-8.
- Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996; 77: 180-3.
- Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93: 2142-51.
- Richter J, Herreros J, Serena A, Domper M, Ramirez JC, Arias R. Thallium scintigraphy in human transplants: a way to detect myocardial damage. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 33-7.
- Smart FW, Grinstead WC, Cocanougher B, et al. Detection of transplant arteriopathy: does exercise thallium scintigraphy improve noninvasive diagnostic capabilities? *Transplant Proc* 1991; 23: 1189-92.
- Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1197-202.
- Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-73.
- Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996; 78: 168-74.
- Derumeaux G, Redonnet M, Mouton S, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 25: 1665-72.
- Akosah KO, Olsovsky M, Kirchberg D, Salter D, Mohanty PK. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events in heart transplant patients. *Circulation* 1996; 94: 283-8.
- Lewis JF, Selman SB, Murphy JD, Mills RM, Geisen EA, Conti CR. Dobutamine echocardiography for prediction of ischemic events in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 390-3.
- Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 29: 290.