

ARTIGO DE REVISÃO

Diagnóstico, prevenção e tratamento da doença vascular do aloenxerto

Rita Calé*, Maria José Rebocho, Carlos Aguiar, Manuel Almeida, João Queiroz e Melo, José Aniceto Silva

Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiorácica, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 8 de dezembro de 2010; aceite a 14 de junho de 2012
Disponível na Internet a 20 de setembro de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Transplante cardíaco;
Vasculopatia
do aloenxerto;
Ecografia
intracoronária;
Microcirculação

KEYWORDS

Heart
transplantation;
Cardiac allograft
vasculopathy;
Intravascular
ultrasound;
Microcirculation

Resumo A principal limitação da sobrevida a longo prazo após-transplante cardíaco é a doença vascular do aloenxerto que consiste na hiperplasia concêntrica e difusa da íntima arterial. A doença continua a ter uma incidência significativa estimada em 30% aos 5 anos pós-transplante cardíaco. Por ser uma doença clinicamente silenciosa, o seu diagnóstico é um desafio. A angiografia coronária complementada pela ecografia intravascular é o método de diagnóstico mais sensível. No entanto, novas técnicas de diagnóstico não invasivas podem vir a ter relevância clínica no futuro. O seu diagnóstico, o mais precocemente possível, é essencial de forma a permitir atrasar a progressão da doença a fim de melhorar o seu prognóstico. Em Julho de 2010, foi publicada uma nova nomenclatura recomendada para a vasculopatia do aloenxerto, elaborada pela *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) e que permite uma uniformização da definição. Em simultâneo, foram publicadas as novas recomendações da ISHLT que procuram uma uniformização no diagnóstico e no manejo destes doentes. Este artigo faz uma revisão dos conceitos atuais da fisiopatologia, diagnóstico, prevenção e tratamento da vasculopatia do aloenxerto, realçando áreas em investigação.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Diagnosis, prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy

Abstract The major limitation of long-term survival after cardiac transplantation is allograft vasculopathy, which consists of concentric and diffuse intimal hyperplasia. The disease still has a significant incidence, estimated at 30% five years after cardiac transplantation. It is a clinically silent disease and so diagnosis is a challenge. Coronary angiography supplemented by intravascular ultrasound is the most sensitive diagnostic method. However, new non-invasive diagnostic techniques are likely to be clinically relevant in the future. The earliest possible diagnosis is essential to prevent progression of the disease and to improve its prognosis. A new

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ritacale@hotmail.com (R. Calé).

nomenclature for allograft vasculopathy has been published in July 2010, developed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), establishing a standardized definition. Simultaneously, the ISHLT published new guidelines standardizing the diagnosis and management of cardiac transplant patients. This paper reviews contemporary concepts in the pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment of allograft vasculopathy, highlighting areas that are the subject of ongoing research.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Apesar de atualmente termos ao nosso dispor uma grande variedade de terapêuticas farmacológicas e de intervenções eletrofisiológicas, como os dispositivos de ressincronização, a transplantação cardíaca continua a ser o tratamento *gold standard* para doentes com insuficiência cardíaca avançada refratários à terapêutica médica. O registo da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) reporta, desde 1983 até 2010, a realização de 89 000 transplantes cardíacos, estimando que, atualmente, o número de transplantados cardíacos em todo o mundo possa ultrapassar os 5 000 por ano¹. Em Portugal o primeiro transplante cardíaco foi realizado em 1986²⁻⁴. Segundo dados da *Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação*, nos últimos anos Portugal registou um progressivo aumento do número de transplantes cardíacos realizados, perfazendo um total de 558 doentes tratados até ao ano 2010⁵ (ver Fig. 1). A sobrevida média após transplantação cardíaca aumentou progressivamente de 8,3 anos na década de 1980 para 10,4 anos na década de 1990, e cerca de 13 anos na atualidade. Esta melhoria reflete a diminuição da mortalidade no período precoce pós-transplante cardíaco, facto que pode ser devido a inúmeros fatores, entre eles, uma melhoria dos critérios de seleção do recetor e dador, melhor preservação do coração do dador e introdução da ciclosporina no início dos anos 1980, que veio revolucionar a terapêutica imunossupressora e a rejeição aguda do aloenxerto⁶. Pelo contrário, a mortalidade a longo prazo após o 1.º ano

de transplantação cardíaca tem-se mantido relativamente constante e superior à população geral (3 a 4% por ano)¹. Um dos grandes fatores limitativos da sobrevida a longo prazo após transplantação cardíaca continua a ser o desenvolvimento da doença vascular do aloenxerto (DVA) cardíaco⁷. Esta entidade, que é uma forma acelerada de doença coronária que se caracteriza por um progressivo espessamento da íntima arterial, é muito prevalente (8% a um ano, 20% a 3 anos, 30% aos 5 anos e mais de 50% aos 10 anos) e resulta numa significativa morbilidade e mortalidade¹. De forma a uniformizar a definição da vasculopatia do aloenxerto (VA), foi publicado em Julho de 2010 um documento de consenso comissariado pela ISHLT⁷. Em simultâneo, foram elaboradas pela ISHLT as novas recomendações no tratamento do doente transplantado cardíaco (*Guidelines for the care of heart transplant recipients*), que incluem o manejo da DVA (*Task force 3*)⁸. Ambos os documentos procuram uma maior equidade no diagnóstico precoce desta doença para que sejam implementadas medidas de tratamento e prevenção adequadas. Este artigo faz uma revisão dos conceitos atuais de fisiopatologia, diagnóstico, prevenção e tratamento da VA, realçando áreas em investigação.

Fisiopatologia

As características patológicas da DVA diferem significativamente da doença coronária aterosclerótica típica (Tabela 1). A DVA consiste na proliferação concêntrica da íntima arterial que resulta no seu espessamento e no *remodeling*

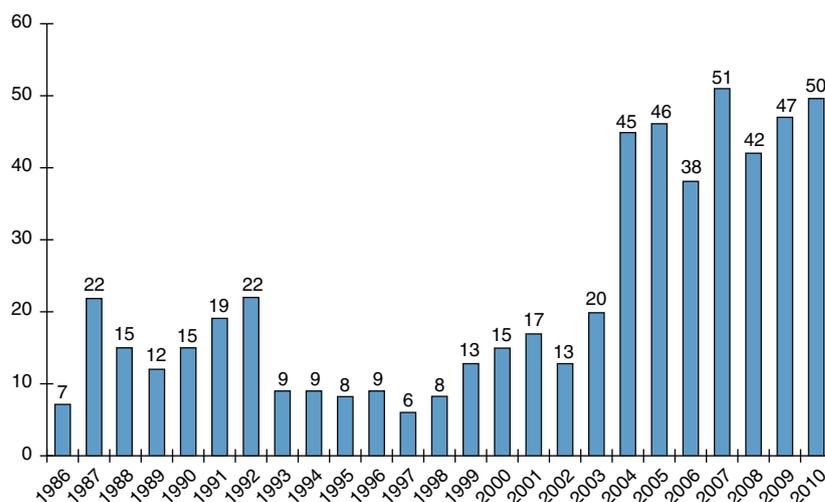


Figura 1 Evolução da transplantação cardíaca em Portugal. O total de transplantes cardíacos até 2010 foi de 558 doentes.

Tabela 1 Diferenças entre a DVA e a doença coronária aterosclerótica

Característica	Vasculopatia do aloenxerto	Doença coronária aterosclerótica
Localização	Vasos epicárdicos distais e intramiocárdicos	Vasos epicárdicos proximais
Tipo de placa	Difusa, concêntrica	Focal, excêntrica
Inflamação	Sim	Raramente
Vasculite	Infrequente	Nunca
Lâmina elástica interna	Intacta	Disrupta
Depósito de cálcio	Não	Sim

patológico, que, em conjunto, contribuem para um progressivo estreitamento do lúmen arterial⁹. Esta forma de vasculopatia caracteriza-se por um envolvimento preferencial de pequenas e médias artérias de um modo difuso e concêntrico¹⁰⁻¹¹. Os vasos intramiocárdicos, assim como as veias, são frequentemente envolvidos, raramente há depósitos de cálcio, a lâmina elástica interna permanece intacta e pode ocorrer inflamação com aumento da espessura da íntima por células inflamatórias mononucleares infiltradas¹². No entanto, numa fase muito precoce após-transplante podem ser detetadas placas excêntricas transmitidas pelo dador. Do mesmo modo, numa fase tardia pós-transplante podem ser visualizadas placas ateroscleróticas típicas que se misturam com o espessamento difuso da íntima, próprio da DVA^{13,14}. Na **Figura 2** podem ser visualizados por ecografia intracoronária 2 tipos diferentes de placas num mesmo doente transplantado há cinco anos com angiografia coronária atual, aparentemente normal.

A VA é uma doença complexa com múltiplas etiologias possíveis e que incluem fatores imunológicos e não imunológicos¹⁵. Assim, a doença vascular acelerada do aloenxerto é o resultado de uma resposta inflamatória local e sistémica contínua com a consequente lesão do endotélio vascular repetitiva e que é iniciada por fatores dependentes do aloantígeno e por fatores de *stress* não imunológicos^{16,17}. Num trabalho de Raichlin et al.¹⁶, a presença de artérias coronárias com placas inflamatórias (*core* necrótico e pontos de calcificação densa) detetadas por ecografia intracoronária com histologia virtual, estiveram associadas a rejeição recorrente precoce com a subsequente progressão para VA. Este estudo confirmou a associação entre a rejeição celular recorrente precoce e o desenvolvimento de placas inflamatórias suportando a base imunológica para o processo inflamatório. Adicionalmente, realçou a importância da inflamação local em todo o processo de disfunção endotelial. Muitos outros estudos recentes têm

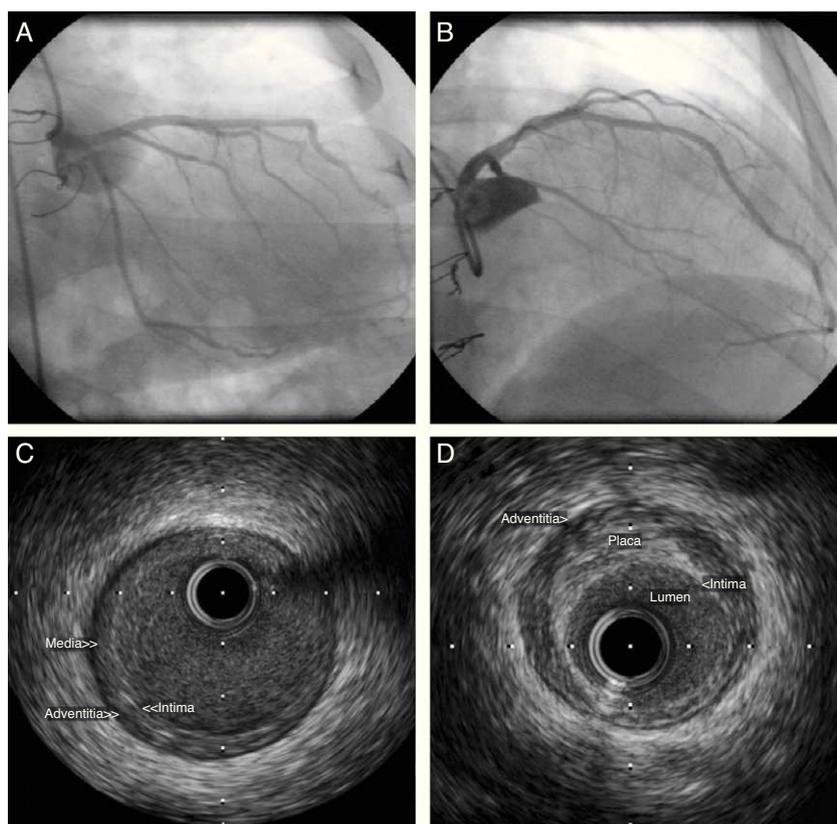


Figura 2 Imagens de ecografia intracoronária da descendente anterior referentes a um doente transplantado cardíaco há 5 anos que apresentou simultaneamente o espessamento concêntrico da íntima típico da DVA (C) e uma placa excêntrica típica da doença coronária aterosclerótica clássica (D). A angiografia coronária não foi sugestiva de doença na artéria descendente anterior (A e B).

mostrado que a inflamação sistêmica também contribui para o desenvolvimento desta forma de vasculopatia acelerada. A Proteína C Reactiva (PCR) de alta sensibilidade, que é um dos marcadores mais sensíveis de inflamação sistêmica, está frequentemente elevada nos doentes que desenvolvem DVA e é preditora de rejeição tardia¹⁷⁻²¹. Alguns autores sugerem que a disfunção endotelial pode representar uma fase precoce e potencialmente reversível da VA²²⁻²³. A perturbação da produção de óxido nítrico endotelial e o aumento da produção de endotelina parecem favorecer o desenvolvimento de aterogênese ao induzirem vasoconstrição²⁴⁻²⁵.

Em relação aos potenciais fatores imunológicos, sabe-se que as células endoteliais expressam antígenos das classes I e II do complexo de histocompatibilidade *major* (HLA) que constituem os alvos da resposta imune humoral e mediada por células^{15,26}. Os linfócitos T ativados secretam citocinas (interleucinas, interferão e fator de necrose tumoral), que são responsáveis por recrutar monócitos ativados e macrófagos e estimular a produção de moléculas de adesão pelo endotélio²⁷. Os macrófagos recrutados pelo endotélio produzem citocinas e fatores de crescimento que conduzem à proliferação de células musculares lisas e síntese de matrix extracelular²⁸. São também encontrados anticorpos circulantes anti-HLA e contra o endotélio do doador num número significativo de transplantados cardíacos, sendo que a sua presença está associada a pior prognóstico, reforçando a hipótese de que a resposta imuno-humoral também pode ter um papel na patogênese da VA²⁹⁻³².

Os fatores de risco não imunológicos identificáveis incluem a idade do dador e do recetor¹, a causa de morte cerebral³³, a lesão de isquémia e reperfusão³⁴, infeções virais³⁵⁻³⁶ e distúrbios metabólicos³⁷. A presença de aterosclerose coronária no coração do dador não contribui para uma mais rápida progressão da hiperplasia da íntima e não parece afetar a sobrevivência a longo prazo do recetor, num estudo publicado previamente com um seguimento por ecografia intravascular a três anos³⁸. Os fatores de risco cardiovasculares clássicos como a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes são frequentemente mais prevalentes na população de transplantados cardíacos do que na população geral, em grande parte resultado da terapêutica imunossupressora necessária para evitar a rejeição de órgão³⁹. De facto, a dislipidemia e a resistência à insulina são os fatores não imunológicos que mais contribuem para o desenvolvimento da vasculopatia, porque são muito prevalentes (ocorrem em cerca de 50-80% da população de transplantados cardíacos)^{37,40}.

Diagnóstico

Angiografia

O diagnóstico da DVA continua a ser um desafio para o clínico. Por ser uma doença que é clinicamente silenciosa, devido à deservação do aloenxerto, eventos cardiovasculares *major*, como enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca ou morte súbita, podem ocorrer sem pródromos de angina⁴¹. O facto de ser uma vasculopatia com atingimento dos vasos de forma difusa dificulta a utilização de

Tabela 2 Nomenclatura recomendada para a vasculopatia do aloenxerto

ISHLT CAV ₀ (Não significativa)	Sem lesão angiográfica detetável
ISHLT CAV ₁ (Ligeira)	Tronco comum com estenose angiográfica < 50%, vaso principal < 70% ou estenose de qualquer vaso secundário < 70%, sem disfunção do aloenxerto
ISHLT CAV ₂ (Moderada)	Tronco comum com estenose ≥ 50%; vaso principal com estenose isolada ≥ 70% ou estenose de vaso secundário ≥ 70% em ramos de 2 territórios arteriais, sem disfunção do aloenxerto
ISHLT CAV ₃ (Grave)	Tronco comum com estenose ≥ 50%, ou 2 ou mais vasos principais com estenose ≥ 70% ou estenose de vaso secundário ≥ 70% nos 3 territórios arteriais; ou ISHLT CAV ₁ ou CAV ₂ com disfunção do aloenxerto (definida como fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 45% habitualmente na presença de alterações segmentares) ou evidência de fisiologia restritiva

Fonte: 7.

Fisiologia cardíaca restritiva: insuficiência cardíaca sintomática com padrão ecocardiográfico restritivo (E/A > 2, tempo de relaxamento isovolumétrico < 60 mseg, tempo de desaceleração < 150 mseg) ou padrão hemodinâmico restritivo (pressão aurícula direita > 12 mmHg, pressão capilar pulmonar > 25 mmHg, índice cardíaco < 2l/min/m²); **Vaso secundário:** 1/3 do segmento distal da artéria descendente anterior, diagonais, obtusas marginais ou qualquer segmento de uma artéria coronária direita não dominante; **Vaso principal:** artéria descendente anterior proximal até 1/3 do segmento médio; artéria circunflexa, ramo intermediário e artéria coronária direita dominante ou codominante e inclui a descendente posterior e ramos póstero-laterais.

métodos não invasivos, que se baseiam na deteção de lesões coronárias com obstruções limitativas de fluxo para o seu diagnóstico precoce⁴². Em muitos centros de transplante cardíaco, a angiografia coronária é o método usado para o diagnóstico de DVA. O estudo de Costanzo⁴³ foi um estudo de grandes dimensões que incluiu 5 693 doentes de vários centros submetidos a rastreio da VA por coronariografia clássica. A doença coronária esteve presente em 42% dos doentes após cinco anos de transplante cardíaco. Nos doentes com vasculopatia documentada como grave, 50% morreram ou foram retransplantados. O esquema de classificação para a VA usado neste estudo mostrou utilidade na discriminação do prognóstico e, por isso, foi adaptado para a elaboração da nova definição da VA, publicada num documento de consenso comissariado pela ISHLT⁷ (Tabela 2).

Ecografia intravascular

Embora a angiografia seja o método de rastreio anual proposto, a sua sensibilidade na deteção da doença coronária do enxerto cardíaco é baixa (apresenta um valor preditivo positivo de apenas 44% quando comparada com a ecografia

intravascular (IVUS) considerada o *gold standard*^{44,45}. A angiografia clássica não permite avaliar a parede arterial e, o *remodeling* vascular que ocorre com o desenvolvimento da vasculopatia pode obscurecer a sua detecção pela angiografia⁴⁶. Para ultrapassar estas limitações, temos ao dispor a ecografia intravascular que é atualmente reconhecida como o método diagnóstico mais sensível para a detecção precoce da VA⁴⁷. A avaliação da espessura máxima da íntima deve ser avaliada por *pullback* automático num ou mais vasos epicárdicos ao longo de um segmento de 40 a 50 mm⁷. De realçar que um espessamento da íntima arterial > 0,5 mm no primeiro ano pós-transplante cardíaco constitui um marcador de risco de eventos cardiovasculares *major* não fatais e mortalidade e prediz o desenvolvimento de VA nos cinco anos seguintes^{41,48}. Deste modo, a ecografia intravascular poderia ser usada para avaliar o risco de desenvolver a doença, definir o prognóstico e orientar a terapêutica, mas esta indicação não está ainda consolidada⁷. De acordo com as recomendações atuais da ISHLT⁸, a coronariografia clássica deve ser realizada com uma periodicidade anual ou bianual, de forma a monitorizar o desenvolvimento da DVA. Os transplantados cardíacos que não desenvolvem vasculopatia nos primeiros três a cinco anos podem ser selecionados para uma avaliação invasiva menos frequente, principalmente se tiverem insuficiência renal. A ecografia intravascular realizada quatro a seis semanas após-transplante cardíaco pode ser útil quando há suspeita de doença coronária no dador (idade > 35 anos), mas é obviada na maior parte dos centros. A ecografia intravascular no primeiro ano pós-transplante cardíaco é de extrema utilidade e pode ser uma opção, uma vez que permite a detecção da DVA rapidamente progressiva e fornece informação prognóstica. Se o transplantado cardíaco for submetido a angioplastia percutânea, recomenda-se o seguimento por coronariografia após seis meses devido à alta taxa de reestenose neste contexto⁸.

Avaliação da função endotelial e microvascular

A DVA pode atingir não só a circulação epicárdica como a microcirculação e, por isso, têm sido desenvolvidos testes de avaliação da função microvascular, nomeadamente, a avaliação da reserva coronária⁴⁹ e das resistências microvasculares⁵⁰ por termodiluição. O estudo PITA⁴⁹ mostrou, por um lado, que o *flow fractional reserve* (FFR) avaliado através de um fio de pressão ligado a um transdutor se correlaciona com os achados da ecografia intravascular, sugerindo que as alterações difusas da árvore coronária podem estar associadas a alterações funcionais, e por outro, que a medição da reserva de fluxo coronário (CFR) por termodiluição é um método de avaliação simples que pode acrescentar informações acerca do atingimento do compartimento microvascular nos doentes que apresentam coronárias angiograficamente normais. Estudos recentemente publicados na literatura mostraram haver uma boa correlação entre a doença microvascular e o prognóstico^{51,52}.

Métodos de diagnóstico não invasivos

Ao longo dos anos, os métodos de diagnóstico não invasivos, nomeadamente a cintigrafia de perfusão miocárdica,

a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina e, mais recentemente, a angiografia por tomografia computadorizada e por ressonância magnética cardíaca, têm procurado conquistar um papel na avaliação da DVA. Eles podem ser úteis na detecção da doença em recetores de transplante cardíaco impossibilitados de realizar estudo invasivo e podem ser métodos atrativos para a monitorização da doença em idade pediátrica, na qual se pretende evitar a realização sistemática de métodos invasivos, embora a sua prática não esteja ainda completamente estabelecida⁸.

Num estudo publicado no ano 2000, foi sugerido que a cintigrafia de perfusão miocárdica pudesse ter um papel no *screening* anual dos doentes transplantados cardíacos, dado o seu elevado valor preditivo negativo para excluir lesões coronárias graves com necessidade de revascularização⁵³. Mais tarde, Wu et al. confirmaram elevado valor preditivo negativo (96%) da cintigrafia com sobrecarga de dobutamina para exclusão de doença coronária significativa⁵⁴. E, embora este exame apresente uma baixa sensibilidade para a detecção precoce da DVA, alguns autores mostraram ter valor prognóstico^{55,56}.

A realização de ecocardiograma transtorácico de forma seriada é recomendável de forma a detetar uma possível deterioração progressiva da função ventricular esquerda ou disfunção diastólica tipo restritivo como resultado de isquémia miocárdica silenciosa⁷.

O primeiro estudo que comparou a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina com a ecografia intravascular incluiu 109 transplantados cardíacos e mostrou que a ecocardiografia de sobrecarga consegue identificar a presença de vasculopatia com uma sensibilidade de 72% e identificar os doentes com pior prognóstico com um valor preditivo elevado, comparável à ecografia intracoronária e angiografia⁵⁷. Outros autores mostraram também a importância do valor prognóstico desta modalidade de imagem^{58,59}. Mais recentemente, alguns estudos mostraram o valor incremental dos novos parâmetros quantitativos da ecocardiografia, como o Doppler tissular e parâmetros de deformação sistólica, na detecção mais sensível e precoce da doença vascular do transplantado cardíaco^{60,61}. A ecocardiografia mostrou ainda ter potencial na avaliação da microcirculação através da quantificação do fluxo de reserva coronário por ecocardiografia com contraste⁶²⁻⁶⁴. A diminuição da reserva de fluxo coronária é um marcador precoce de VA e relaciona-se com a ocorrência de eventos cardiovasculares *major*⁶⁵.

Estudos recentes sugeriram que a angiografia por tomografia computadorizada com um detetador de 64 cortes pode ser superior à angiografia convencional por cateter ao identificar doença vascular não obstrutiva que pode não ser reconhecida na coronariografia isolada⁶⁶. Quando comparada com a ecografia intravascular, a angiografia por tomografia computadorizada mostrou apresentar uma elevada especificidade (92%) e um aceitável valor preditivo negativo (77%) para a detecção da VA⁶⁷, podendo vir a ter, no futuro, um papel na monitorização da doença. Embora as frequências cardíacas elevadas que os transplantados cardíacos frequentemente apresentam possa ser uma limitação da qualidade técnica do estudo, Schepis et al. mostraram que a tomografia computadorizada com dupla ampola de raios x (*dual source*) é um exame não invasivo que pode apresentar uma boa acuidade diagnóstica para a VA. Efetuaram a comparação desta modalidade de imagem com a

ecografia intravascular em 30 transplantados cardíacos com uma frequência cardíaca média de 80 ± 14 batimentos, e obteve uma especificidade (84%) e um valor preditivo negativo (91%) elevados⁶⁸.

A angiografia coronária por ressonância magnética cardíaca é uma modalidade de imagem atrativa por ser não invasiva e não requerer o uso de contraste nefrotóxico ou exposição a radiação, mas apresenta ainda uma baixa sensibilidade para a detecção de VA para poder ser usada como método de rastreo⁶⁹.

Biopsia endomiocárdica

Os achados da biopsia endomiocárdica têm uma sensibilidade limitada no reconhecimento de vasculopatia, porque as amostras são apenas de pequenas artérias intramiocárdicas e arteríolas onde as lesões típicas de proliferação da íntima (Fig. 3) não são habitualmente visíveis nos primeiros anos pós-transplante²⁸.

Biomarcadores

No campo da investigação têm surgido inúmeros marcadores baseados na imunologia (p. ex. anticorpos antivimentina⁷⁰ e anti-HLA³²), na genética⁷¹ e em proteínas (p. ex. proteína C reativa²¹, péptido natriurético tipo B⁷², troponina I⁷³, fator de von Willebrand⁷⁴) que se procuram afirmar como marcadores de risco de desenvolver a DVA. No entanto, eles ainda não estão incluídos na prática clínica atual como parâmetros para definir a gravidade da doença, porque existem diversos métodos para o seu doseamento que não se encontram estandardizados, com diferentes sensibilidades e especificidades, e não são ainda reprodutíveis entre os diferentes laboratórios⁷.

Em resumo, os exames de diagnóstico não invasivos, em particular, a angiografia por tomografia computadorizada, podem vir a ter um papel na exclusão de DVA significativa, embora com uma menor sensibilidade do que a ecografia intracoronária. O ecocardiograma de sobrecarga com dobutamina pode ser usado para estimar o prognóstico. No futuro, os métodos de imagem não invasivos podem vir a substituir a coronariografia como métodos de *screening*, reservando a coronariografia com ecografia intravascular para os doentes de alto risco ou para aqueles com resultados equívocos ou positivos nos métodos não invasivos⁷.

Prevenção

O tratamento da DVA já completamente estabelecida continua muito limitado devido à natureza obliterativa difusa do processo. E, por isso, são necessários esforços na prevenção da doença, que deve ser iniciada o mais precocemente possível, uma vez que o espessamento da íntima arterial pode ocorrer logo no primeiro ano pós-transplante cardíaco⁷⁵. Antes do transplante, as medidas preventivas incluem prevenção da lesão endotelial, reduzindo o tempo de isquemia, melhorando a preservação e transporte do enxerto. Após o transplante, a prevenção primária deve incluir a otimização da terapêutica imunossupressora, o controlo apertado dos fatores de risco cardiovasculares comuns

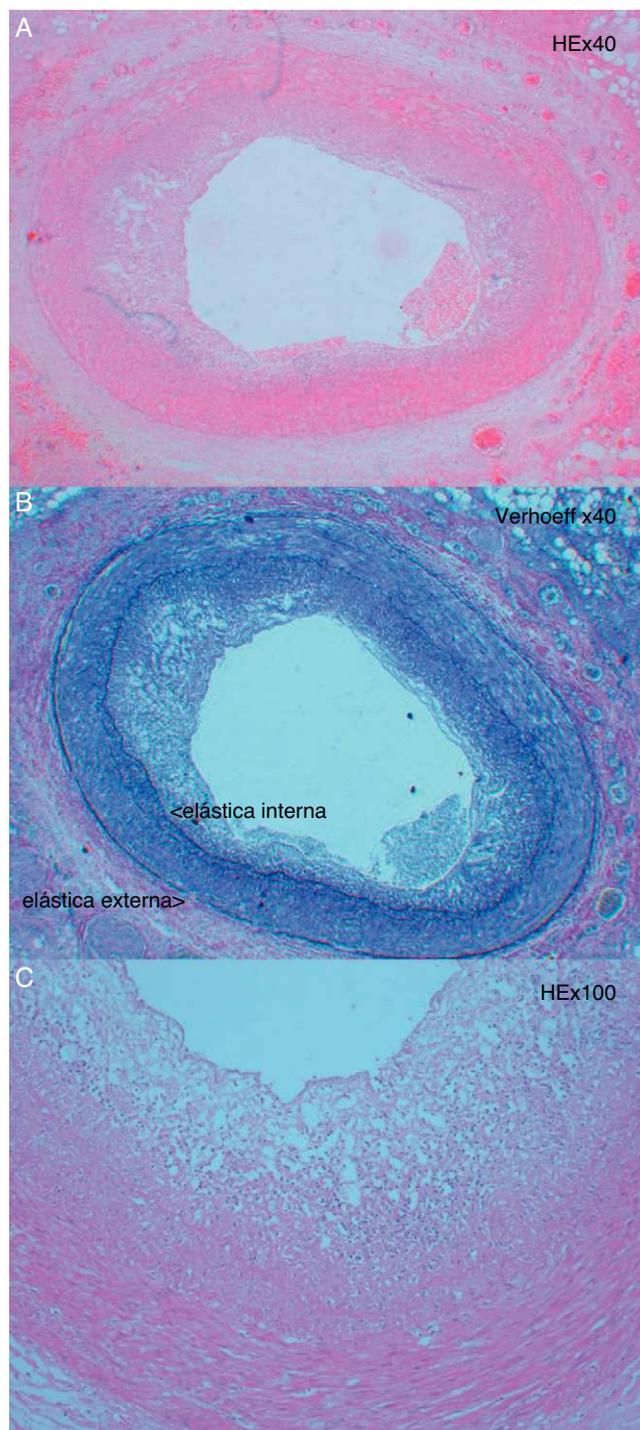


Figura 3 Imagens histológicas de lesões típicas da DVA com proliferação concêntrica da íntima (A e B). Na figura C é possível observar a presença de numerosas células inflamatórias na lesão.

(hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade, tabagismo e sedentarismo), assim como estratégias para prevenir a infecção pelo citomegalovírus⁸.

A hipertensão arterial, a dislipidemia e a diabetes são, na verdade, comorbidades muito prevalentes na população de transplantados cardíacos, que frequentemente resultam ou são agravadas pela terapêutica imunossupressora em curso¹.

A hipertensão tem uma incidência de 76 e 90% a um a cinco anos, respectivamente¹. A terapêutica com a ciclosporina, por efeitos diretos e por induzir nefrotoxicidade, é dos principais fatores que aumentam o risco de hipertensão⁷⁶. O uso de corticoesteroides também pode contribuir para o seu desenvolvimento ou agravamento. Quanto ao tratamento, não existem grandes estudos aleatorizados a mostrar superioridade de uns anti-hipertensores em relação a outros nesta população. Em muitas ocasiões, por ser uma hipertensão de difícil controle, é necessária a associação entre dois ou mais fármacos anti-hipertensores, nomeadamente, entre os antagonistas do canal de cálcio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores de angiotensina⁸. A restrição de sal da dieta, a perda de peso e o exercício são adjuvantes da terapêutica que facilitam o controlo da pressão arterial nesta população^{8,76}.

A dislipidemia tem uma incidência de 74% no primeiro ano e 91% ao quinto ano¹. Dois estudos aleatorizados que compararam a pravastatina⁷⁷ ou a sinvastatina⁷⁸ com placebo nos doentes transplantados cardíacos mostraram o benefício das estatinas na redução da incidência de DVA e na melhoria do prognóstico a longo prazo. Estudos prévios sugerem que o benefício das estatinas pode não estar apenas relacionado com a redução dos níveis de colesterol, mas também com o seu efeito imunossupressor⁷⁹. E, como tal, o uso de estatinas deve ser considerado em todos os doentes, independentemente do perfil lipídico⁸.

A diabetes *mellitus* afeta 39% dos transplantados cardíacos nos primeiros cinco anos¹. A terapêutica com inibidores da calcineurina, nomeadamente o tacrolimus⁸⁰ e glucocorticóides⁸¹, contribui para a elevada prevalência de diabetes. Outros fatores de risco incluem a intolerância à glucose oral pré-transplante, história familiar de diabetes e a obesidade⁸². De acordo com as recomendações atuais, deve optar-se, sempre que possível, por regimes livres de corticoesteroides e com doses mais baixas de inibidores da calcineurina; deve ser realizada uma monitorização periódica da glucose em jejum, testes de tolerância à glucose oral e determinações da HbA1C, sempre que apropriado; e o tratamento da diabetes já estabelecida no doente transplantado cardíaco não deve diferir do da população geral⁸.

De forma integrada no programa de modificação dos fatores de risco, deve ser incentivada a participação em programas de reabilitação cardíaca que incluam não só um componente de treino aeróbio mas também de resistência^{8,83,84}.

Quando existe infeção, a citomegalovírus, o tratamento antiviral (ganciclovir/valganciclovir) parece reduzir a progressão da doença vascular do aloenxerto¹². Por outro lado, o papel da profilaxia da infeção por citomegalovírus na prevenção da vasculopatia não está completamente definido⁸.

Quanto à terapêutica imunossupressora, na fase imediata pós-transplante, os doentes iniciam habitualmente terapêutica tripla que inclui um inibidor da calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina) associado a azatioprina ou a micofenolato de mofetil, em adição a corticoesteroides⁸. A evidência sugere que há benefício na redução das doses dos inibidores da calcineurina, sempre que possível, uma vez que esta terapêutica está associada a um potencial risco de nefrotoxicidade, a efeitos adversos metabólicos e a disfunção

endotelial, podendo contribuir para a progressão da vasculopatia no transplantado cardíaco⁸⁵.

Outros fármacos têm sido sugeridos como protetores da progressão da VA, nomeadamente o imunossupressor micofenolato mofetil usado em combinação com um inibidor da calcineurina, que, quando comparado com a azatioprina, mostrou uma redução do espessamento da íntima no primeiro ano pós-transplante cardíaco, que se traduziu numa diminuição da mortalidade e do retransplante aos 36 meses⁸⁶.

O uso do everolimus⁸⁷ e do sirolimus⁸⁸, com propriedades antiproliferativas, mostraram reduzir a gravidade e a incidência de VA, aos 12 e 24 meses respetivamente, quando comparados com a azatioprina. E, por isso, as recomendações atuais consideram que, na DVA já estabelecida, pode ser considerada a substituição da azatioprina ou do micofenolato mofetil por um destes dois fármacos⁸. A maior parte dos centros não utiliza estes fármacos na fase aguda pós-transplante porque, pelas suas propriedades antiproliferativas, podem atrasar a cicatrização da ferida operatória.

O manejo adequado da terapêutica imunossupressora pode ser essencial na fase precoce de desenvolvimento da DVA, porque alguns estudos sugerem poder parar a progressão ou mesmo provocar uma regressão da vasculopatia^{88,89}.

Tratamento

Assim que a DVA se encontra completamente estabelecida, a revascularização por intervenção percutânea ou a cirurgia são opções viáveis; no entanto, são consideradas terapêuticas paliativas, porque não alteram a progressão da doença, a necessidade de reintervenção ou a sobrevida global⁹⁰⁻⁹². A angioplastia coronária é normalmente o tratamento de escolha para estenoses graves focais. Pode ser realizada com uma elevada taxa de sucesso e um número reduzido de complicações, mas com o risco de reestenose superior à da população geral⁹³. Sempre que possível, é recomendado o uso de *stents* revestidos por fármaco, porque reduzem a frequência de reestenose quando comparados com *stents* metálicos, embora a sobrevida seja semelhante nos 2 tipos de *stents*⁹³⁻⁹⁶.

A única terapêutica definitiva continua a ser a retransplantação que pode ser considerada em doentes com VA grave e sem contraindicações para um novo transplante⁹⁷. O retransplante cardíaco encontra-se associado a uma sobrevida global inferior à do primeiro transplante. No entanto, quando este é efetuado após cinco anos do primeiro transplante, a sobrevida a um ano é satisfatória e comparável à do transplante primário¹. A retransplantação cardíaca no contexto específico da DVA também parece estar associada a melhor sobrevida quando comparada com outras causas de retransplante⁹⁸.

Conclusão

A DVA é de causa multifatorial e constitui a principal limitação da sobrevida a longo prazo pós transplantação cardíaca. O seu diagnóstico precoce é difícil, mas reveste-se de grande importância, porque permite tratar a doença num estadio inicial de forma a atrasar a sua progressão

e melhorar o prognóstico. A angiografia coronária permanece o método de diagnóstico recomendado para a deteção da doença e ganha sensibilidade se for realizada conjuntamente com a ecografia intravascular. Novas técnicas de diagnóstico não invasivas podem vir a ter relevância clínica no futuro. De realçar que a abordagem do doente transplantado passa pela melhor concertação das formas de tratamento nos diferentes centros. Porque só é possível melhorar a sobrevida global do doente transplantado cardíaco se, em conjunto, conseguirmos detetar mais precocemente, prevenir melhor e tratar mais ativamente a DVA.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.^a Sância Ramos do laboratório de patologia do Hospital de Santa Cruz (C.H.L.O.) pela sua colaboração no âmbito da patologia da DVA.

Bibliografia

1. Stehlik JEL, Kucheryavaya AY, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1089–103.
2. Queiroz e Melo J. Transplantação Cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 1989;8:625–8.
3. Rebocho MJ, Aguiar C, Queiroz e Melo J. Morbilidade e Mortalidade após Transplantação Cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 2001;20 Suppl. III:67–74.
4. Silva Cardoso JFC, Rebocho MJ, Palma Reis R, et al. Transplantação cardíaca em Portugal: Realidade e Perspectivas. *Rev Port Cardiol*. 2002;21:1077–97.
5. Relatório Estatístico 2010. 2010 [consultado 20 Mai 2012]. Disponível em: www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/RelatorioEstatistico2010.pdf
6. Starzl TEKG, Porter KA, Iwatsuki S, et al. Liver transplantation with use of cyclosporin and prednisone. *N Engl J Med*. 1981;305:266–9.
7. 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;29:717–27.
8. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–56.
9. Julius BK, Attenhofer Jost CH, Sutsch G, et al. Incidence, progression and functional significance of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Transplantation*. 2000;69:847–53.
10. Billington ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11:538–44.
11. Kapadia SRNS, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 1999;14:140–50.
12. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*. 2008;117:2131–41.
13. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, et al. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant*. 1989;8:349–59.
14. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, et al. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res*. 2006;99:801–15.
15. Vassalli G, Gallino A, Weis M, et al. Alloimmunity and nonimmunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. 2003;24:1180–8.
16. Raichlin E, Bae JH, Kushwaha SS, et al. Inflammatory burden of cardiac allograft coronary atherosclerotic plaque is associated with early recurrent cellular rejection and predicts a higher risk of vasculopathy progression. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1279–86.
17. Pethig K, Heublein B, Kutschka I, et al. Systemic inflammatory response in cardiac allograft vasculopathy: high-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction. *Circulation*. 2000;102:III233–6.
18. Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:826–33.
19. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R, et al. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:477–82.
20. Ventura HO, Mehra MR. C-Reactive protein and cardiac allograft vasculopathy: is inflammation the critical link? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:483–5.
21. Hognestad AEK, Wergeland R, Stokke O, et al. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:477–82.
22. Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. *Circulation*. 1996;93:457–62.
23. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001;104:3091–6.
24. Liu Z, Wildhirt SM, Weismuller S, et al. Nitric oxide and endothelin in the development of cardiac allograft vasculopathy. Potential targets for therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 1998;140:1–14.
25. Koglin J. Pathogenetic mechanisms of cardiac allograft vasculopathy-impact of nitric oxide. *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl. 9:IX/24–7.
26. Hosenpud JD, Everett JP, Morris TE, et al. Cardiac allograft vasculopathy. Association with cell-mediated but not humoral alloimmunity to donor-specific vascular endothelium. *Circulation*. 1995;92:205–11.
27. Briscoe DM, Yeung AC, Schoen FJ, et al. Predictive value of inducible endothelial cell adhesion molecule expression for acute rejection of human cardiac allografts. *Transplantation*. 1995;59:204–11.
28. Tan CD, Baldwin 3rd WM, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1169–91.
29. Rose EA, Pepino P, Barr ML, et al. Relation of HLA antibodies and graft atherosclerosis in human cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11:S120–3.
30. Suciu-Foca N, Reed E, Marboe C, et al. The role of anti-HLA antibodies in heart transplantation. *Transplantation*. 1991;51:716–24.
31. Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation*. 1999;67:385–91.
32. Kaczmarek I, Deutsch MA, Kauke T, et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008;6:229–35.
33. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102:2426–33.
34. Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, et al. Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced

- endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:5142-9.
35. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA.* 1989;261:3561-6.
 36. Weis M, Kledal TN, Lin KY, et al. Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis. *Circulation.* 2004;109:500-5.
 37. Kemna MS, Valantine HA, Hunt SA, et al. Metabolic risk factors for atherosclerosis in heart transplant recipients. *Am Heart J.* 1994;128:68-72.
 38. Li H, Tanaka K, Anzai H, et al. Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2470-6.
 39. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:5187-93.
 40. Chamorro CI, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al. Do cardiovascular risk factors influence cardiac allograft vasculopathy? *Transplant Proc.* 2006;38:2572-4.
 41. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1538-42.
 42. 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.
 43. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant.* 1998;17:744-53.
 44. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation.* 1992;85:979-87.
 45. Stork S, Behr TM, Birk M, et al. Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1103-8.
 46. Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, et al. Changes in coronary anatomy and physiology after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1603-7.
 47. Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:711-4.
 48. Kobashigawa JATJ, Starling RC, Tuzcu EM, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1532-7.
 49. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation.* 2003;108:1605-10.
 50. Fearon WF, Hirohata A, Nakamura M, et al. Discordant changes in epicardial and microvascular coronary physiology after cardiac transplantation: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy II (PITA II) study. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:765-71.
 51. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation.* 2007;116:1274-82.
 52. Escaned J, Flores A, Garcia-Pavia P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation.* 2009;120:1561-8.
 53. Carlsen J, Toft JC, Mortensen SA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:873-8.
 54. Wu YW, Yen RF, Lee CM, et al. Diagnostic and prognostic value of dobutamine thallium-201 single-photon emission computed tomography after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:544-50.
 55. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. *Eur Heart J.* 2001;22:964-71.
 56. Elhendy A, Van Domburg RT, Vantrimpont P, et al. Prediction of mortality in heart transplant recipients by stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol.* 2002;89:964-8.
 57. 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.
 58. Akosah KOMS, 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.
 59. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. *VACOMED Research Group. J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1665-72.
 60. Nguyen T, Ahmadie R, Fang T, et al. Stress echocardiography: abnormal tissue doppler imaging in the absence of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Echocardiography.* 2008 Nov 7 [Epub ahead of print].
 61. Eroglu E, D'Hooge J, Sutherland GR, et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Heart.* 2008;94:e3.
 62. Tona F, Caforio AL, Montisci R, et al. Coronary flow reserve by contrast-enhanced echocardiography: a new noninvasive diagnostic tool for cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2006;6:998-1003.
 63. Osto E, Tona F, Angelini A, et al. Determinants of coronary flow reserve in heart transplantation: a study performed with contrast-enhanced echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:453-60.
 64. Tona F, Osto E, Tarantini G, et al. Coronary flow reserve by transthoracic echocardiography predicts epicardial intimal thickening in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2010;10:1668-76.
 65. Tona F, Caforio AL, Montisci R, et al. Coronary flow velocity pattern and coronary flow reserve by contrast-enhanced transthoracic echocardiography predict long-term outcome in heart transplantation. *Circulation.* 2006;114:149-55.
 66. Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, et al. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1363-6.
 67. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:877-84.
 68. Schepis T, Achenbach S, Weyand M, et al. 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.
69. Nunoda S, Machida H, Sekikawa A, et al. Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography. *Circ J.* 2010;74:946–53.
 70. Mahesh B, Leong HS, McCormack A, et al. Autoantibodies to vimentin cause accelerated rejection of cardiac allografts. *Am J Pathol.* 2007;170:1415–27.
 71. Mehra MR, Kobashigawa JA, Deng MC, et al. Clinical implications and longitudinal alteration of peripheral blood transcriptional signals indicative of future cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:297–301.
 72. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, et al. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2004;94:454–8.
 73. Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, et al. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA.* 2000;284:457–64.
 74. Martinez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:760–6.
 75. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2006;6:1248–56.
 76. Lindenfeld J, Page 2nd RL, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation.* 2005;111:113–7.
 77. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1995;333:621–7.
 78. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation.* 1997;96:1398–402.
 79. Kwak BMF, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 2000;6:1399–402.
 80. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 1999;318:1104–7.
 81. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004;110:3858–65.
 82. Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplant Rev.* 2008;22:39–51 (Orlando).
 83. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med.* 1999;340:272–7.
 84. Haykowsky M, Taylor D, Kim D, et al. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:734–9.
 85. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation.* 2007;116:2726–33.
 86. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:517–25.
 87. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349:847–58.
 88. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation.* 2004;110:2694–700.
 89. Lamich R, Ballester M, Marti V, et al. Efficacy of augmented immunosuppressive therapy for early vasculopathy in heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:413–9.
 90. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46:268–74.
 91. Aranda JM, Pauly DF, Kerensky RA, et al. Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. One center's experience. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:860–6.
 92. Bhamra JK, Nguyen DQ, Scolieri S, et al. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1488–92.
 93. Colombo P, Bruschi G, Sacco A, et al. Percutaneous coronary interventions in cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42:1286–90.
 94. Lee MS, Kobashigawa J, Tobis J. Comparison of percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:710–5.
 95. Aqel RA, Wells BJ, Hage FG, et al. Re-stenosis after drug-eluting stents in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:610–5.
 96. Gupta A, Mancini D, Kirtane AJ, et al. Value of drug-eluting stents in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol.* 2009;103:659–62.
 97. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:2075–81.
 98. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:862–8.