

Redução da Progressão da Doença Vasculardo Enxerto Cardíaco com o Uso Rotineiro da Terapia de Indução com Basiliximab

Reduced Progression of Cardiac Allograft Vasculopathy with Routine Use of Induction Therapy with Basiliximab

Ricardo Wang^{1,2}, Lidia Ana Zytynski Moura^{1,2}, Sergio Veiga Lopes², Francisco Diniz Affonso da Costa^{1,2}, Newton Fernando Stadler Souza Filho¹, Tiago Luiz Fernandes¹, Natália Boing Salvatti¹, José Rocha Faria-Neto²
Santa Casa de Curitiba¹; Pontifícia Universidade Católica do Paraná², Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: A doença vascular do enxerto (DVE) constitui uma grande limitação de sobrevivência a longo prazo de pacientes submetidos a transplante cardíaco (TxC). Alguns imunossupressores diminuem o aparecimento da DVE.

Objetivos: O principal objetivo foi avaliar, através de ultrassonografia intracoronária (USIC), a variação do crescimento volumétrico da camada íntima e comparar, após um ano, o grupo que recebeu basiliximab com um grupo de controle.

Métodos: Treze pacientes de um único centro foram analisados retrospectivamente de 2007 a 2009. As análises foram feitas através de USIC, medindo-se o volume de um segmento coronariano nos primeiros 30 dias e um ano após o TxC. A vasculopatia foi caracterizada pelo volume da camada íntima do vaso.

Resultados: O estudo incluiu 13 pacientes (7 no grupo com o basiliximab e 6 no grupo de controle). A análise por USIC revelou que o grupo de controle apresentou maior crescimento volumétrico do vaso (131,32 a 127,77 mm³ x 120 a 185,43 mm³ p = 0,051). O crescimento da camada íntima (CCI) também foi maior no grupo de controle [Basiliximab: 20,23 a 26,69 mm³ (Δ 33%); Controle: 27,30 a 49,15 mm³ (Δ 80% p = 0,015)]. De acordo com a regressão univariada, o volume da placa aterosclerótica prévia do doador não teve relação com o crescimento da íntima (r = 0,15, p = 0,96), enquanto que o remodelamento positivo do vaso foi diretamente proporcional ao crescimento da íntima (r = 0,85, p < 0,001).

Conclusão: A terapia de indução de rotina com basiliximab está associada à redução do crescimento da camada íntima do vaso no primeiro ano após o transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):176-183)

Palavras-chave: Doenças Vasculares/fisiopatologia; Transplante Cardíaco; Anticorpos Monoclonais Murinos/administração & dosagem; Imunossupressores.

Abstract

Introduction: Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is a major limitation for long-term survival of patients undergoing heart transplantation (HT). Some immunosuppressants can reduce the risk of CAV.

Objectives: The primary objective was to evaluate the variation in the volumetric growth of the intimal layer measured by intracoronary ultrasound (IVUS) after 1 year in patients who received basiliximab compared with that in a control group.

Methods: Thirteen patients treated at a single center between 2007 and 2009 were analyzed retrospectively. Evaluations were performed with IVUS, measuring the volume of a coronary segment within the first 30 days and 1 year after HT. Vasculopathy was characterized by the volume of the intima of the vessel.

Results: Thirteen patients included (7 in the basiliximab group and 6 in the control group). On IVUS assessment, the control group was found to have greater vessel volume (120–185.43 mm³ vs. 127.77–131.32 mm³; p = 0.051). Intimal layer growth (i.e., CAV) was also higher in the control group (27.30–49.15 mm³ [Δ80%] vs. 20.23–26.69 mm³ [Δ33%]; p = 0.015). Univariate regression analysis revealed that plaque volume and prior atherosclerosis of the donor were not related to intima growth (r = 0.15, p = 0.96), whereas positive remodeling was directly proportional to the volumetric growth of the intima (r = 0.85, p < 0.001).

Conclusion: Routine induction therapy with basiliximab was associated with reduced growth of the intima of the vessel during the first year after HT. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):176-183)

Keywords: Vascular Diseases/physiopathology; Heart Transplantation; Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/administration & dosage; Immunosuppressive Agents.

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

Correspondência: Ricardo Wang •
Avenida Francisco Sales 1111, Santa Efigênia, CEP 30150-221, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: rwang@cardiol.br; rwang@terra.com.br
Artigo recebido em 29/09/2014; revisado em 28/01/2015; aceito em 29/01/2015

DOI: 10.5935/abc.20150063

Introdução

Com o aumento da sobrevida no transplante cardíaco (TxC), principalmente devido a uma melhor imunossupressão, a incidência de complicações tardias, inclusive a doença vascular do enxerto (DVE)¹, torna-se mais frequente. A DVE caracteriza-se por uma obliteração progressiva dos vasos devido à proliferação intimal e é considerada a principal causa de disfunção do enxerto após o primeiro ano do TxC e a segunda causa mais comum de morte a longo prazo².

Os linfócitos desempenham um papel importante na rejeição crônica ou aguda de enxertos. Fatores imunológicos e não-imunológicos envolvidos na patogênese da DVEc concorrem para a ativação de linfócitos T (LT)³, conforme demonstrado por Nagano e cols.⁴. Não houve desenvolvimento de vasculopatia em modelos animais nos quais os LT foram bloqueados⁵. Portanto, o bloqueio de linfócitos T tem sido tema de novas terapias para a prevenção da DVEc⁶.

O basiliximab é um anticorpo quimérico antagonista do receptor da interleucina 2 (IL2), indicado na terapia de indução em pacientes de alto risco de rejeição após transplantes de órgãos⁷. A IL2 é um potente imunomodulador que desempenha um papel importante na ativação, manutenção da resposta imune e proliferação de linfócitos⁸; além de ser o mediador de um passo fundamental no desenvolvimento da rejeição aguda⁹. O bloqueio da proliferação de LT e a redução da rejeição aguda podem retardar o aparecimento da DVE¹⁰. O objetivo deste estudo foi determinar se o bloqueio precoce da IL2 (basiliximab) após o transplante foi superior ao do placebo na redução do crescimento da camada íntima do vaso, durante o período de acompanhamento.

Métodos

Conduzimos uma análise retrospectiva do banco de dados de um único centro, incluindo pacientes que foram submetidos a TxC entre setembro de 2007 e março de 2009. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com a terapia de indução: com basiliximab (Simulect®; Novartis, New Jersey, USA)- Grupo 1 ou sem terapia de indução-Grupo 2. Considerando que o uso de basiliximab se tornou rotineiro em julho de 2008 em nossa instituição, a comparação foi feita entre séries de casos anteriores e posteriores a esse período. No período anterior não ocorreram diferenças quanto à técnica cirúrgica, preservação ou outras medicações adjuvantes. Foram incluídos apenas os pacientes que tiveram acompanhamento clínico e por ultrassonografia por pelo menos um ano. Pacientes que não cumpriram o acompanhamento comUSIC ou cujas imagens no banco de dados eram inadequadas para a avaliação foram excluídos da análise. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética local (protocolo 0005154/11).

Parâmetros

O objetivo primário foi comparar, através deUSIC, o crescimento volumétrico da camada íntima dos dois grupos após um ano. O objetivo secundário foi avaliar o remodelamento do vaso, o volume do lúmen e a aterosclerose do doador.

Protocolo de Imunossupressão

A imunossupressão realizada no Grupo 1 foi feita com basiliximab na dose de 20 mg IV, juntamente com 500 mg de metilprednisolona, em 3 doses diárias, e 150 mg de micofenolato mofetil (MMF), em duas doses no dia do transplante; no quinto dia, administrou-se outra dose de 20 mg de basiliximab; nesse dia, iniciou-se a terapia com ciclosporina. No Grupo 2, a imunossupressão foi realizada com metilprednisolona e mmF na mesma dosagem; e a terapia com ciclosporina teve início no dia do transplante na mesma dosagem.

Avaliação da vasculopatia

Como parte do protocolo de TxC, os pacientes são avaliados rotineiramente através de angiografia e de ultrassonografia intracoronária (USIC)-realizada apenas na artéria descendente anterior (ADA). Essa avaliação é realizada 30 dias após o transplante cardíaco e repetida anualmente.

A angiografia coronária e a ultrassonografia intracoronária foram realizadas concomitantemente com uma biópsia endomiocárdica. Para a realização do procedimento, após a inserção de um introdutor 6F na artéria femoral, realizou-se a cateterização da artéria coronária esquerda. Heparina não fracionada (100 UI/kg) foi instilada por via intravenosa, juntamente com uma dose intracoronária de mononitrato de isossorbida (10 mg). O exame ultrassonográfico foi realizado com um cateter Atlantis® (Boston Scientific Scimed Inc., Maple Grove, Minn.) é um cateter 4,3 Fr com um transdutor de 40 MHz. O cateter deUSIC foi posicionado na ADA distal; o recuo automático foi realizado a uma velocidade de 1 mm/seg e a taxa de aquisição foi de 30 quadros/sec. As imagens foram armazenadas em um compact disc (CD) e analisadas com o programa ILab (Boston Scientific Scimed Inc.).

Análise do USCI

A fim de permitir o monitoramento de um mesmo segmento, selecionou-se uma amostra de 10 mm logo após a saída da primeira diagonal. A análise do segmento foi validada metodologicamente de forma semelhante a descrições prévias^{11,12}. A análise foi feita no primeiro corte tomográfico (CT) após a saída do ramo diagonal, demarcando o início do segmento; uma imagem foi então avaliada a cada 30 cortes (1 mm de intervalo entre as análises), até que se completassem 10 imagens do segmento (10 mm). A análise consiste de um delineamento manual do lúmen e da membrana elástica externa (MEE) e do cálculo das áreas do lúmen e da MEE; as medições foram feitas conforme padronização do American College of Cardiology / European Society of Cardiology¹³. A área intimal foi calculada subtraindo-se a MEE da área luminal. O cálculo do volume do lúmen do vaso e da íntima foi feito de acordo com o método de Simpson¹¹. O volume percentual foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $\frac{\sum (\text{área da MEE} - \text{área do lúmen})}{\sum \text{área MEE} \times 100}$.

Análise Estatística

Dados contínuos foram expressos como mediana e percentis de 25 e 75. Dados categóricos foram expressos

como números absolutos. Devido ao tamanho reduzido da amostra, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para a avaliação das diferenças dos achados da USIC. Modelos de regressão linear simples, através de coeficientes de correlação de Pearson, foram utilizados para avaliar a relação entre aterosclerose prévia e crescimento intimal, bem como a relação entre crescimento intimal e crescimento do vaso após um ano. Para dados categóricos, as diferenças foram analisadas através do teste exato de Fisher. Adotou-se um valor bilateral de $p < 0,05$ para significância estatística. As análises foram feitas utilizando-se o programa SPSS 12.0 (Chicago, IL, USA).

Resultados

Entre 2007 e 2009, 23 transplantes cardíacos foram realizados em nossa instituição; dois pacientes foram a óbito durante o período perioperatório e três durante o acompanhamento de um ano. Dois pacientes foram excluídos devido a imagens de USIC inadequadas e três pacientes por terem se submetido ao estudo de USIC depois de 13 meses. Avaliamos 13 pacientes, dos quais 7 foram tratados com basiliximab (Grupo 1) e 6 não (Grupo 2). Os dados demográficos estão apresentados na Tabela 1. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino ($n = 10$); com idade média de 55 anos no Grupo 1, e de 47,5 anos no Grupo 2. Três pacientes do grupo de controle desenvolveram, no período pós-operatório, insuficiência renal aguda, caracterizada por creatinina sérica $> 0,5$ mg/dL; nenhum dos pacientes do grupo tratado com basiliximab desenvolveu essa complicação. Os níveis de colesterol total, triglicérides e receptores de angiotensina foram similares ($p = \text{NS}$); os níveis de creatinina foram ligeiramente mais elevados no grupo de controle. O uso de inibidores e estatinas foi também mais elevado no Grupo 1. Poucos pacientes receberam everolimus / sirolimus durante o acompanhamento: um do Grupo 1 e dois do Grupo 2. Entretanto, todos os pacientes receberam micofenolato mofetil. Nenhum paciente teve diagnóstico de citomegalovirus confirmado por sorologia. O número de episódios de rejeição foi similar em ambos os grupos. Dois pacientes do Grupo 1 e três do Grupo 2 submeteram-se à biópsia 2R; eles necessitaram de hospitalização e passaram por terapia de pulso com corticosteroides intravenosos.

Com base na nova classificação do IHLST¹⁴, a angiografia coronária realizada durante o primeiro ano após o transplante cardíaco não detectou presença de doença vascular (DVE) significativa. Os dados de medição do USIC estão apresentados na Tabela 2 e Gráfico 1. No Grupo 2, o volume do vaso (delimitado pela MEE) exibiu remodelamento positivo (aumento volumétrico de $49,39 \text{ mm}^3$). No grupo 1 o efeito foi inverso (remodelamento negativo: $- 4,17 \text{ mm}^3$), com uma tendência para significância estatística ($p = 0,051$). Com relação ao volume luminal, os achados foram similares ($-11,53 \times 17,3 \text{ mm}^3$; $p = 0,051$). Quanto à camada íntima (placa), uma maior taxa de crescimento (volume após um ano menos o volume basal) ocorreu no Grupo 2 (valor basal: $27,3 \text{ mm}^3$; Grupo 2: $49,15 \text{ mm}^3$; Grupo 1: $20,23$ a $26,69 \text{ mm}^3$; $p = 0,015$ (Gráficos 2 e 3).

Pela análise de regressão linear simples (Gráfico 4B), a aterosclerose prévia não foi associada ao aumento de crescimento da íntima ($r = 0,15$; $p = 0,96$). Um remodelamento positivo (aumento da MEE) foi associado a um maior aumento do volume intimal ($r = 0,85$; $p < 0,001$) (Gráfico 4A).

Discussão

O presente estudo revelou os seguintes achados: (1) O uso da terapia de indução com basiliximab foi associado a um menor crescimento do tecido intimal no primeiro ano após o transplante cardíaco; (2) No grupo de controle observou-se um remodelamento positivo maior, provavelmente relacionado ao aumento do crescimento intimal observado nesse grupo; (3) Pela análise de regressão linear simples, o crescimento do vaso foi proporcional ao aumento da placa, independentemente da terapia de indução; (4) A aterosclerose do doador não foi associada a um maior crescimento da íntima.

A doença vascular do enxerto tem início com uma lesão endotelial, seguida por um processo de reparação, proliferação celular e acúmulo de matriz extracelular^{3,6}. O grau de preservação do órgão, lesões por isquemia ou reperfusão, rejeição aguda e infecções virais (particularmente por citomegalovirus) são citados como os principais fatores não imunológicos que afetam o endotélio no primeiro ano. Em resposta a uma lesão, as células endoteliais expressam moléculas de adesão celular (VCAM, ICAM, e selectinas); além disso, ocorre um recrutamento de células inflamatórias e liberação de citocinas pro-inflamatórias. Isso resulta um círculo vicioso com inflamação crônica, culminando com a obliteração do lúmen¹⁵⁻¹⁷.

A inibição de crescimento promovida pelo basiliximab, cuja ação é exibida de quatro a seis semanas após a infusão⁹, reforça a relação de recrutamento precoce de LT com o aparecimento da DVE⁶. Tori e cols.¹⁸ e Young e cols.¹⁹ observaram que a infiltração e a ativação de LT nos primeiros dias após um TxC já são suficientes para o aparecimento da DVE. A ativação específica do MHC II e a proliferação de linfócitos Th1 são consideradas a via primária da formação da DVE²⁰. O bloqueio de várias partes desse processo tem sido efetivo na redução do aparecimento da DVE²¹. A IL-2 também desempenha um papel importante no mecanismo de ativação de linfócitos Th1; isso pode explicar o benefício do uso do basiliximab na interrupção do ciclo de lesão e reparação nas primeiras semanas após o transplante cardíaco, prevenindo assim o processo inflamatório crônico.

A redução do crescimento intimal na terapia de indução não constitui um achado novo²². Zhang e cols.²² observaram que a terapia de indução com anticorpo antitimócito (ATG) retarda o início da DVE; entretanto, o efeito não significou um aumento de sobrevida de longo prazo. Além disso, observa-se uma maior incidência de câncer no grupo tratado com ATG; isso pode explicar a alta taxa de mortalidade nesse grupo. Indica-se um acompanhamento de longo prazo para determinação do benefício e/ou dano clínico dessa terapia. Como o basiliximab não está associado à infecção ou à neoplasia^{9,23}, a expectativa é de um benefício clínico.

Tabela 1 – Perfil demográfico

	Grupo 1 (n = 7)	Grupo 2 (n = 6)	Valor de p
Sexo masculino (n)	4	6	N.S. *
Idade	55 [40-65]	47,5 [40-59]	N.S.
Diabetes mellitus	3	2	N.S.
Insuficiência renal pós-transplante	0	3	N.S.
Rejeição	6	6	N.S.
Biópsia (no primeiro ano pós-transplante)			
0R	2	1	N.S.
1R	3	2	N.S.
2R	2	3	N.S.
Angiografia coronária			
ISHLT CAV ₀ †	7	6	N.S.
Colesterol total (mg/dL)	229 [179-243]	180 [152-249]	N.S.
Triglicérides (mg/dL)	223 [176-450]	150 [129.2-232]	N.S.
HDL (md/dL)	48 [36-52]	38 [28-44]	N.S.
Glicose	85 [83-98]	93 [82-105]	N.S.
Creatinina	1,2 [1,2-1,4]	1,6 [1,4-1,6]	N.S.
Imunossupressor			
Prednisona	6	5	N.S.
MMF	7	6	N.S.
Ciclosporina	6	5	N.S.
Everolimus/rapamicina	1	2	N.S.
Outras medicações			
Estatina	4	1	N.S.
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	6	4	N.S.
Insulina	0	1	N.S.

* N.S.: não significante; † ISHLT CAV₀: Definição da International Society Heart Lung Transplantation para a doença vascular do enxerto cardíaco (reference: JHLT 2010;29(7):717-727.); MMF: micofenolato mofetil.

Tabela 2 – Análise dos volumes obtidos no ultrassom intracoronário

	Vaso prévio	Vaso após	Lúmen prévio	Lúmen após	Íntima prévio	Íntima após
Basiliximab	131,32 [101,69;202,06]	127,77 [110,39;174,05]	113,22 [82,67;144,70]	99,23 [87,86;123,36]	20,23 [9,65;29,11]	26,69 [14,65;39,24]
Controle	120,77 [111,92;191,57]	185,43 [142,23;229,76]	103,31 [86,52;149,16]	134,96 [105,50;158,79]	27,30 [13,65;42,41]	4915 [39,76;82,89]
Valor de p	1,00	0,042	1,00	0,05	0,62	0,05

No registro mundial da International Society of Heart and Lung Transplantation, o uso do basiliximab para a terapia de indução teve efeito neutro na DVE (RR: 1,16; CI: 0,99 a 1,37); entretanto, a DVE aumentou com o uso de OKT3 (RR: 1,17; p = 0,038)². Esse efeito deve-se, provavelmente, a um viés de seleção. Pacientes com alto risco de rejeição aguda pós-transplante e pacientes com níveis altos contra o painel de reatividade de anticorpos (PRA) têm o maior risco de desenvolver DVE^{24,25}. Outro exemplo de viés de seleção ocorre com a terapia de indução relacionada a receptores

antagonistas da IL-2 e um risco de disfunção renal; essa medicação é indicada para pacientes com alto risco de insuficiência renal pós-transplante²⁶.

Como na aterosclerose²⁷, observamos remodelamento positivo para acomodar o aumento da íntima, evitando assim o comprometimento do lúmen arterial. Em estudos prévios, o maior crescimento do tecido intimal e o remodelamento positivo ocorreram durante o primeiro ano após o transplante cardíaco^{28,29}. A partir do segundo ano, apesar do menor crescimento da íntima, ocorre maior comprometimento do

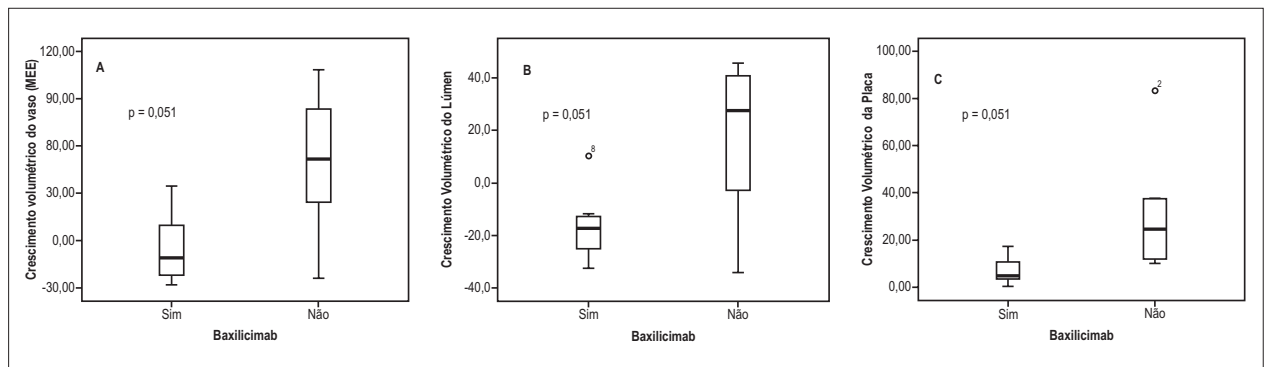


Gráfico 1 – Análise da alteração do volume um ano após o transplante. A: variação do vaso. B: variação do lúmen. C: variação da íntima.

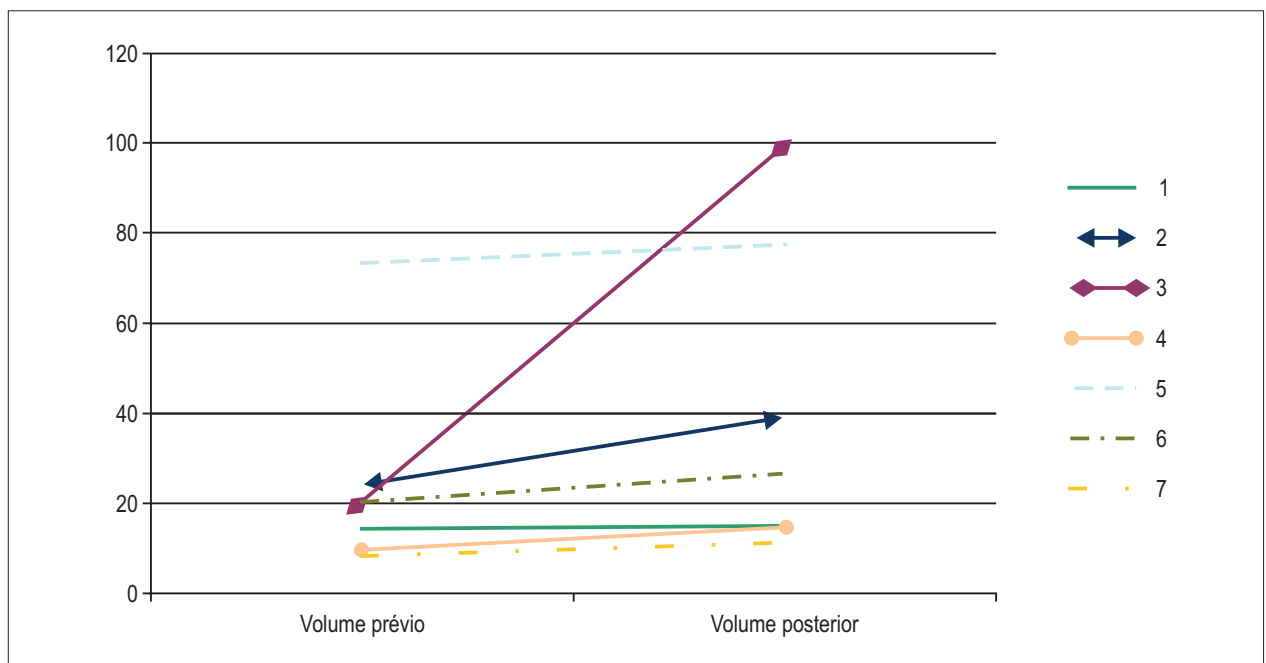


Gráfico 2 – Crescimento do volume da placa em pacientes em terapia de indução com basiliximab.

lúmen arterial devido ao remodelamento negativo do vaso²⁸. Observou-se variação da história natural do processo no grupo tratado com basiliximab. Observou-se também um leve decréscimo do remodelamento do vaso e redução do volume luminal. Entretanto, até o momento não se sabe qual será a evolução desse processo a partir do segundo ano.

Na nossa instituição, fazemos rotineiramente a terapia de indução objetivando retardar o início dos inibidores de calcineurina e minimizar os efeitos nefrotóxicos da ciclosporina^{26,30}. Candidatos ao transplante cardíaco têm uma alta prevalência de disfunção renal; além disso, a função renal pode deteriorar-se após um transplante cardíaco, principalmente devido ao uso de drogas nefrotóxicas, ao débito cardíaco comprometido e a circulação extracorpórea. Adicionalmente, insuficiência renal aguda está associada a mau prognóstico².

Devido à baixa sensibilidade da angiografia coronariana para a detecção precoce da DVE, utilizamos a USIC em nossa instituição para investigações sobre DVE. Devido à sua alta sensibilidade e especificidade, essa técnica permite um diagnóstico precoce da DVE^{14,31}. Clinicamente, a USIC apresenta uma boa correlação com a angiografia, sendo portanto uma boa ferramenta prognóstica³². Existem evidências de que o diagnóstico precoce da DVE, juntamente com ajustes na terapia imunossupressiva, esteja associado ao controle do seu crescimento. Existem, ainda, alguns relatos de regressão da DVE^{21,33,34}. A determinação volumétrica da placa por USIC está validada através de estudos experimentais¹¹ e clínicos¹². Essa metodologia tem forte correlação com a histomorfometria; é um método robusto, e requer uma pequena amostra para demonstrar a eficácia de estratégias impactantes na redução da íntima¹¹.

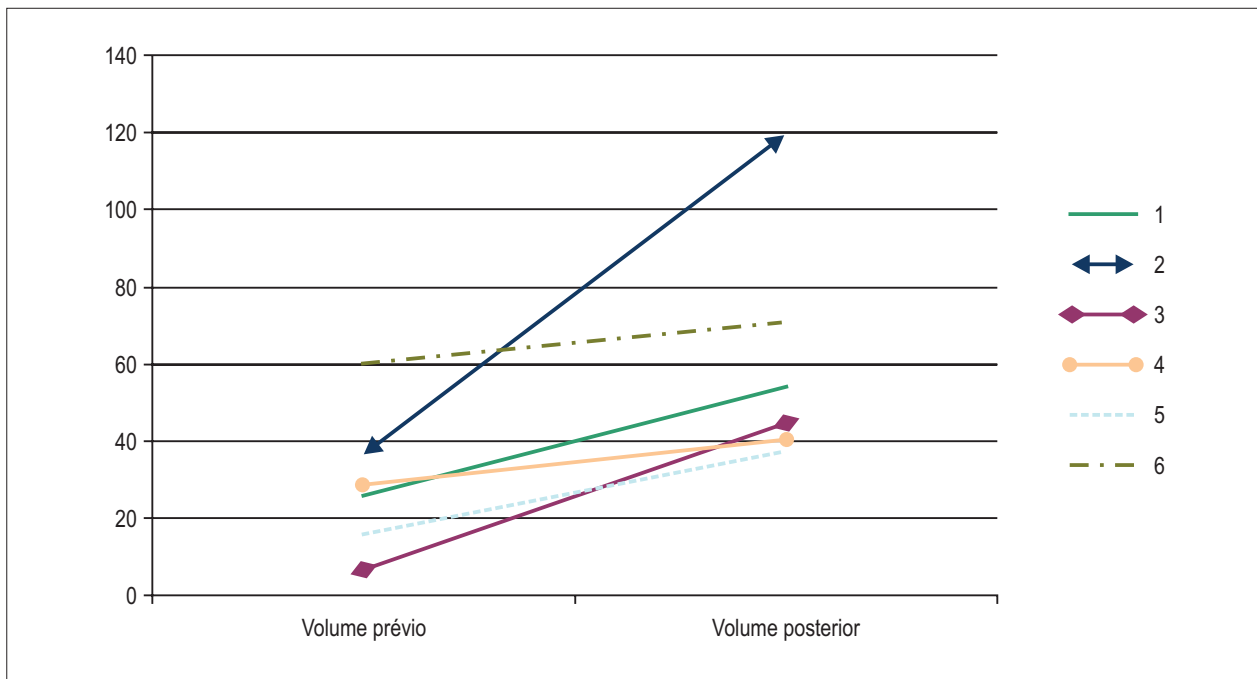


Gráfico 3 – Volume da placa em pacientes sem terapia de indução.

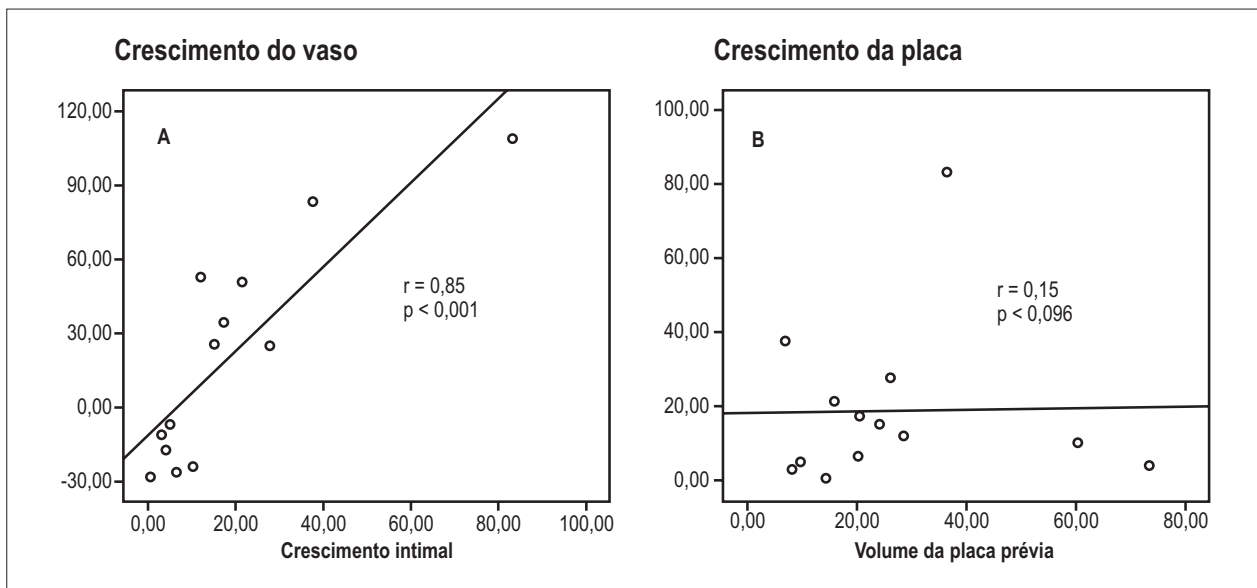


Gráfico 4 – A. Crescimento do vaso em função do crescimento intimal. B. Impacto da placa aterosclerótica prévia no crescimento da DVEc.

As grandes limitações do presente estudo constituem o tamanho reduzido da amostra, um possível viés de seleção e sua natureza retrospectiva. Assim, o indicado seria um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, com uma amostra maior, abrangendo acompanhamento clínico para avaliação de benefícios de longo prazo. Além disso, nosso grupo de controle

apresentava volume da placa elevado, provavelmente devido à aterosclerose do doador; isso pode ter influenciado os resultados, conforme sugerido em um estudo recente feito por Yamasaki e cols.³⁵. No nosso estudo, porém, o volume da placa não apresentou correlação com maior crescimento da íntima ($r = 0,24$; $p = 0,94$); esse achado é consistente com estudos prévios^{36,37}.

Conclusão

Nessa análise, a terapia de indução com basiliximab apresentou associação com um menor crescimento volumétrico do tecido intimal (doença vascular do enxerto) no primeiro ano após o transplante cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Wang R, Moura LAZ, Costa FA, Souza Filho NS, Faria-Neto JR. Obtenção de dados: Wang R, Moura LAZ, Lopes SV, Costa FA, Fernandes TL, Salvatti NB, Faria-Neto JR. Análise e interpretação dos dados: Wang R, Moura LAZ, Lopes SV, Costa FA, Souza Filho NS, Fernandes TL, Salvatti NB, Faria-Neto JR. Análise estatística: Wang R, Faria-Neto JR. Obtenção de financiamento: Wang R, Lopes SV, Souza Filho NS, Faria-Neto JR. Redação do manuscrito: Wang

R, Moura LAZ, Faria-Neto JR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wang R, Moura LAZ, Lopes SV, Costa FA, Souza Filho NS, Fernandes TL, Salvatti NB, Faria-Neto JR.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Ricardo Wang pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Referências

1. Houser S, Muniappan A, Allan J, Sachs D, Madsen J. Cardiac allograft vasculopathy: real or a normal morphologic variant? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(2):167-73.
2. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report -- 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-103.
3. Benza RL, Tallaj J. Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). In: Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. (eds.). *Heart transplantation.* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 615-65.
4. Nagano H, Libby P, Taylor MK, Hasegawa S, Stinn JL, Becker G, et al. Coronary arteriosclerosis after T-cell-mediated injury in transplanted mouse hearts: role of interferon-gamma. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1187-97.
5. Uehara S, Chase CM, Colvin RB, Madsen JC, Russell PS. T-cell depletion eliminates the development of cardiac allograft vasculopathy in mice rendered tolerant by the induction of mixed chimerism. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3169-71.
6. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "atheroma". *Transplantation.* 2003;76(6):891-9.
7. Bacal F, Souza-Neto J, Fiorelli A, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Brazilian Guidelines for cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1 Suppl):e16-76.
8. Church AC. Clinical advances in therapies targeting the interleukin-2 receptor. *QJM.* 2003;96(2):91-102.
9. Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs.* 1999;57(2):207-13.
10. Young JB, Lloyd KS, Windsor NT, Cocanougher B, Weilbaecher DG, Kleiman NS, et al. Elevated soluble interleukin-2 receptor levels early after heart transplantation and long-term survival and development of coronary arteriopathy. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10(2):243-50.
11. Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Brahim A, et al. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):794-9.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2006;295(13):1556-65.
13. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
14. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-27.
15. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Tuzcu EM, Ratliff NB, Cook DJ, et al. Myocardial ischemic-fibrotic injury after human heart transplantation is associated with increased progression of vasculopathy, decreased cellular rejection and poor long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):970-7.
16. Land W, Messmer K, Events E. The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non-specific, early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev.* 1996;10:108-27.
17. Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, Baldwin WM 3rd, Lowenstein CJ, Kasper EK, et al. Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S142-9.
18. Tori M, Kitagawa-Sakakida S, Li Z, Izutoni H, Horiguchi K, Ito T, et al. Initial T-cell activation required for transplant vasculopathy in retransplanted rat cardiac allografts. *Transplantation.* 2000;70(5):737-46.
19. Young JB, Windsor NT, Kleiman NS, Lowry R, Cocanougher B, Lawrence EC. The relationship of soluble interleukin-2 receptor levels to allograft arteriopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(3 Pt 2):S79-82.
20. Mitchell RN. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:19-47.
21. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349(9):847-58.
22. Zhang R, Haverich A, Strüber M, Simon A, Bara C. Delayed onset of cardiac allograft vasculopathy by induction therapy using anti-thymocyte globulin. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(6):603-9.
23. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs.* 2003;63(24):2803-35.
24. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleston MM, Kawano MA, Kiyosaki KK, Davis SN, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(1):E61-7.

25. Feingold B, Bowman P, Zeevi A, Giritna AL, Quivers ES, Miller SA, et al. Survival in allosensitized children after listing for cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(6):565-71.
26. Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ, Feindel C, Rao V, Ross HJ. Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(2):166-9.
27. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316(22):1371-5.
28. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Tyisoy A, Magyar WA, Crowe TD, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;104(6):653-7.
29. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valentine HA, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S215-20.
30. Anselm A, Cantarovich M, Davies R, Grenon J, Haddad H. Prolonged basiliximab use as an alternative to calcineurin inhibition to allow renal recovery late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(9):1043-5.
31. Cai Q, Rangasetty UC, Barbagelata A, Fujise K, Koerner MM. Cardiac allograft vasculopathy: advances in diagnosis. *Cardiol Rev.* 2011;19(1):30-5.
32. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation.* 1995;92(12):3445-52.
33. Lamich R, Ballester M, Marti V, Brossa V, Aymat R, Carrió I, et al. Efficacy of augmented immunosuppressive therapy for early vasculopathy in heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(2):413-9.
34. Dambrin C, Klupp J, Birsan T, Luma J, Suzuki T, Lam T, et al. Sirolimus (rapamycin) monotherapy prevents graft vascular disease in nonhuman primate recipients of orthotopic aortic allografts. *Circulation.* 2003;107(18):2369-74.
35. Yamasaki M, Sakurai R, Hirohata A, Honda Y, Bonneau HN, Luikart H, et al. Impact of donor-transmitted atherosclerosis on early cardiac allograft vasculopathy: new findings by three-dimensional intravascular ultrasound analysis. *Transplantation.* 2011;91(12):1406-11.
36. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Linag D, Schroeder JS, Oesterle SN, et al. Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1995;92(5):1126-32.
37. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE, et al. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation.* 1998;98(24):2672-8.