



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS DIOGO ALVES ORELHAS

***Doença Vascular do Enxerto e Transplantação Cardíaca no Adulto***  
***Cardiac Allograft Vasculopathy and Cardiac Transplantation in the Adult***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA CARDIOTORÁCICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR DAVID PRIETO

DR. CARLOS BRANCO

MAIO/2020

## Resumo

**Introdução:** A doença vascular do enxerto (DVE) cardíaco é uma interação complexa entre fatores imunológicos e não imunológicos. Desta, resulta uma lesão vascular e resposta inflamatória sustentadas localizada que ocasiona uma forma involuntariamente acelerada e difusa de arteriosclerose coronária obliterante, impactando a médio e longo prazo na função do coração transplantado. A DVE permanece como um dos grandes fatores condicionantes da sobrevivência após o transplante cardíaco.

**Objetivo:** Este estudo tem como objetivo primário avaliar a incidência de preditores de desenvolvimento de DVE em dois grupos de doentes transplantados no Centro de Cirurgia Cardioriorácica – CHUC, e como objetivo secundário comparar a incidência destes preditores, juntamente com a morbimortalidade associada.

**Métodos:** Realizou-se uma análise retrospectiva de uma coorte de 383 doentes, consecutivamente transplantados, no Centro de Cirurgia Cardioriorácica – CHUC, entre novembro de 2003 a dezembro de 2019.

Os doentes foram agrupados em 2 grupos – Grupo A (protocolo inicial de imunossupressão) e B (protocolo de imunossupressão modificado) – de acordo com o esquema de imunossupressão a que foram submetidos. Foram recolhidos os seguintes dados: sobrevivência, fatores de risco cardiovascular pré-transplante, causa de morte, grau de rejeição aguda máximo detetado, DVE, neoplasia, Ciclosporinémia e Tacrolinémia média no 1º ano pós-transplante, existência de infeções graves no 1º ano pós-transplante e existência de reinfeção por CMV.

**Resultados:** Foram incluídos 288 doentes, 221 do género masculino (76,70%) e 67 do género feminino (23,30%). A idade média dos recetores foi de  $54,66 \pm 10,58$  anos, e a idade média dos dadores de  $36,95 \pm 11,79$  anos. Encontrou-se uma sobrevivência média global de  $12,08 \pm 0,35$  anos e, ao 5º ano pós-transplante, 194 doentes estavam vivos (86,20%). A sobrevivência livre de DVE foi estimada em  $13,58 \pm 0,31$  anos e a sobrevivência livre de neoplasia em  $11,19 \pm 0,35$  anos. Quando comparados os dois grupos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivência média ( $p < 0,01$ ) e à sobrevivência livre de neoplasia ( $p < 0,05$ ), sendo estas superiores no grupo B.

**Conclusões:** A DVE permanece como um fator determinante na sobrevivência e a qualidade de vida do transplantado. Os resultados sugerem haver benefício do protocolo de imunossupressão modificado no curso natural da DVE, nomeadamente no que concerne à sobrevivência global e incidência de neoplasias.

## Abstract

**Background:** Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) is a complex interaction between immune and non-immune factors. This results in a sustained inflammatory response and a repetitive vascular lesion disease leading to an accelerated and unusual form of obliterative diffuse coronary atherosclerosis, conditioning medium and long-term cardiac allograft function. CAV remains as one of the main factors conditioning patient's survival after cardiac transplantation.

**Objective:** This article has a primary endpoint of evaluating the incidence of some predictor factors of development of CAV in Centro de Cirurgia Cardiorácica – CHUC's two groups of transplanted patients and as secondary endpoint of comparing the incidence of these factors along with the morbimortality associated.

**Methods:** A retrospective analysis of a cohort of 383 consecutively transplanted patients of Centro de Cirurgia Cardiorácica – CHUC, from January 2003 to December 2019, was performed.

Patients were divided in 2 groups – A (initial immunosuppression protocol) and B (modified immunosuppression protocol) – according to which immunosuppressive therapy were submitted. The following data was collected: Patients' survival, latest status, pre-transplant cardiovascular risk factors, cause of death, maximum detected acute rejection grade, CAV, neoplasia, Ciclosporinemia and Tacrolinemia average on the 1st year post-transplant, development of severe infections on the 1st year post-transplant and CMV reinfection.

**Results:** 288 patients were included, being 221 males (76,70%) and 67 females (23,30%). Population age averaged  $54,66 \pm 10,58$  years. Donors' age averaged  $36,95 \pm 11,79$  years. Estimated average survival was estimated as  $12,08 \pm 0,35$  years and overall survival at 5 years was 86,20%. Overall survival in function of donor's age was  $12,08 \pm 0,35$  years and  $12,16 \pm 0,42$  years in function of recipient's age. Estimated survival free of CAV was  $13,58 \pm 0,31$  years and survival free of cancer was  $11,19 \pm 0,35$  years. Statistically significant differences were found in relation to average survival ( $p < 0,01$ ) and cancer-free survival ( $p < 0,05$ ), being superior in Group B when studied by groups.

**Conclusions:** CAV remains as one important factor in patients' survival and quality of life. Results suggest a benefit of the modified immunosuppression protocol in CAV's natural progression, namely in what concerns to overall survival and cancer incidence.

**Palavras-chave:**

Transplantação Cardíaca; Doença Vascular do Enxerto; Vasculopatia do Enxerto; Imunossupressão; Citomegalovírus.

**Keywords**

Cardiac Transplantation; Cardiac Allograft Vasculopathy; Immunosuppression; Citomegalovirus.

## **Lista de Abreviaturas**

### **Instituições**

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

ISHLT – *International Society of Heart and Lung Transplantation*

FMUC – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

### **Doenças**

CAV – *Cardiac Allograft Vasculopathy*

DAP – Doença Arterial Periférica

DC – Doença Carotídea

DM – Diabetes Mellitus

DVE – Doença Vascular do Enxerto

HTA – Hipertensão Arterial

### **Agentes Patogénicos**

CMV - Citomegalovírus

### **Métodos Complementares de Diagnóstico e Terapêutica**

BEM – Biópsia Endomiocárdica

IMC – Índice de Massa Corporal

MCDT – Métodos complementares de Diagnóstico e Terapêutica

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

### **Fármacos**

CE – Corticoesteróides

CsA – Ciclosporina

MMF – Micofenolato de Mofetil

TAC – Tacrolimus (FK-506)

EVL - Everolimus

## Introdução

Cinquenta e dois anos após a realização do primeiro transplante de coração constatou-se uma grande evolução tanto das técnicas cirúrgicas como da terapêutica médica, o que possibilitou um incremento na sobrevivência e qualidade de vida destes doentes. Com estes avanços, surgiram novos desafios para resolver, como é o caso da doença vascular do enxerto (DVE) cardíaco.

A DVE representa uma interação complexa entre fatores imunológicos e não imunológicos, resultando numa doença fibroproliferativa difusa que reduz progressivamente o lúmen dos vasos e, conseqüentemente compromete a função do enxerto.<sup>(1)</sup>

Esta permanece como um dos fatores determinantes da sobrevivência a médio-longo prazo após o transplante cardíaco, sendo a terceira causa mais comum de morte entre o terceiro e quinto ano pós-transplante.<sup>(1-3)</sup>

De acordo com o consenso de 2010 da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), a DVE caracteriza-se histologicamente como o espessamento da íntima vascular e fibrose perivascular das artérias coronárias do enxerto, observando-se uma prevalência, aos 10 anos, superior a 50% dos transplantados.<sup>(4)</sup> A ISHLT definiu uma classificação da doença e critérios diagnósticos (Tabela I), utilizando a angiografia coronária como método *standard*, uma vez que, por se tratar de uma vasculopatia difusa, é de relevante complexidade interpretar resultados obtidos através deste método de diagnóstico.<sup>(5, 6)</sup>

A fisiopatologia bastante complexa envolve componentes de lesão inflamatória endotelial imunomediada e não-imunomediada.<sup>(2)</sup> Outra característica importante relacionada com o estudo da evolução desta patologia diz respeito às comorbilidades do recetor. As mais frequentes são a dislipidémia (91% aos 5 anos), hipertensão arterial (90% aos 5 anos) e a diabetes mellitus (39% aos 5 anos).<sup>(5)</sup> A presença de infeção por Citomegalovírus (CMV) também está relacionada com a progressão da DVE.

Atualmente, utilizam-se estratégias de prevenção de progressão da doença como a otimização da terapêutica imunossupressora, controlo de comorbilidades e terapêutica antiviral (se infeção por CMV concomitante). No entanto, quando estabelecida a DVE, o retransplante impõe-se como a terapêutica definitiva mais viável.<sup>(5)</sup> O controlo da eficácia da terapêutica imunossupressora é realizado através de monitorização da concentração sérica, do fármaco utilizado, de acordo com os protocolos institucionais e, ainda, por biópsia endomiocárdica (BEM), sendo este último o método de eleição e que avalia o grau de rejeição aguda celular (Tabela II).

Assim, com este estudo unicêntrico e retrospectivo, pretende-se avaliar a incidência de preditores de desenvolvimento de DVE e como objetivo secundário comparar as incidências

destes preditores, juntamente com a morbimortalidade associada, em dois grupos de doentes transplantados no Centro de Cirurgia Cardiorácica – CHUC.

## **Métodos**

Foi realizada uma análise retrospectiva de um coorte prospetivo de 368 doentes consecutivamente submetidos a transplantação cardíaca no Centro de Cirurgia Cardiorácica – CHUC. O período de seguimento decorreu desde janeiro de 2003 até dezembro de 2019, correspondendo a um seguimento de 16 anos.

### **Critérios de Inclusão e exclusão**

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: doentes transplantados no período de transição de protocolo institucional de imunossupressão (n=30); doentes pediátricos – idade <18 anos (n=8); doentes submetidos a transplantes renal ou hepático prévio (n=2); doentes submetidos a retransplantação cardíaca (n=2); doentes com sobrevivência pós-transplante inferior a 6 meses (n=38). Os 288 doentes incluídos foram divididos em 2 grupos: Grupo A (n=197), que foi submetido ao protocolo de imunossupressão em vigor até 2014 (Tabela III) e Grupo B (n=91), que foi submetido ao protocolo de imunossupressão em vigor a partir de 2014 (Tabela IV). Ambos os protocolos de imunossupressão se baseiam em terapêutica de indução com Basiliximab, Corticoterapia e Micofenolato de Mofetil (MMF) e terapêutica de manutenção tripla com Corticoterapia, Inibidor da Calcineurina e MMF, sendo que a grande diferença dos protocolos é a dose alvo.<sup>(7)</sup>

### **Análise de dados**

Foram colhidos dados acerca do género e idade do recetor e do dador, sobrevivência ao 1º ano, ao 3º ano e ao 5º ano, *status* atual, fatores de risco cardiovascular pré-transplantação, causa de morte, grau de rejeição aguda máximo detetado, presença de neoplasia, ciclosporinémia ou tacrolinémia média no primeiro ano pós-transplante, presença de DVE, infeções graves no primeiro ano pós-transplante e de reinfeção por CMV. Além dos grupos referidos anteriormente, foram utilizados grupos por idades, tanto para os transplantados como para os dadores, para avaliar a sobrevivência média.

Foi criada uma base de dados, tendo-se procedido à sua análise estatística recorrendo ao Microsoft Excel para Microsoft Office 365 ProPlus (Microsoft Corporation) e ao IBM SPSS Statistics v26. Foi realizada a análise descritiva das variáveis categóricas, descritas com recurso a frequências absolutas e relativas apresentadas sob a forma de percentagem (%), e das variáveis contínuas, através da média e desvio-padrão. Foi utilizado o SPSS v26 para calcular a associação entre variáveis nominais através do teste Qui-Quadrado, calcular o coeficiente de correlação de Spearman e o teste U de Mann-Whitney para variáveis ordinais

ou quantitativas sem distribuição normal e realizar o teste t-student para comparação de variáveis quantitativas e com distribuição normal. Foi ainda utilizada a regressão de Kaplan-Meier, juntamente com o teste de Mantel-Cox para análise de sobrevivência. Foram considerados valores estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Foram apenas considerados válidos valores com  $-2,00 \leq Z\text{-score} \leq 2,00$  na análise estatística da tacrolinemia média no 1º ano, global e por grupos, uma vez que a amostra é relativamente pequena e muito influenciada por estes (foram excluídos 3 valores).

## **Resultados**

### **Análise Descritiva**

Foram incluídos 288 doentes no estudo dos quais se verificou uma predominância do género masculino ( $n=221$  ; 76,7%). A população dos recetores apresentou uma idade média de  $54,66 \pm 10,58$  anos (idade mínima de 19 e a máxima de 73 anos). A idade média dos dadores era de  $36,95 \pm 11,79$  anos. Foi realizada ainda a caracterização demográfica dos transplantados pelos grupos definidos no estudo e por DVE nas Tabelas V e VI, respetivamente. A caracterização demográfica dos dadores de enxerto encontra-se na Tabela VII.

A sobrevivência global, incluindo os doentes com sobrevivência inferior a 6 meses, ao primeiro ano foi de 88,2% ( $n=284$ ), sendo que se constataram 38 mortes.

Relativamente à sobrevivência global do grupo em estudo (Gráfico 1), estimou-se uma sobrevivência média de  $12,08 \pm 0,35$  anos e registaram-se 284 vivos (98,6%) e 4 mortos (1,4%) ao 1º ano de seguimento, sendo que no Grupo A se observaram 4 óbitos (2,0%) e não se registaram fatalidades no Grupo B. Ao 3º ano de seguimento, contaram-se 237 vivos (93,3%) e 17 mortos (6,7%), sendo 15 pertencentes ao Grupo A (7,6%) e 2 ao Grupo B (3,5%). Por fim, ao 5º ano contaram-se 194 vivos (86,2%) e 31 mortos (13,8%), sendo que 29 doentes pertenciam ao Grupo A (14,7%) e 2 doentes pertenciam ao Grupo B (7,1%). Note-se que, no Grupo B, 63 doentes não chegaram ao 5º ano de seguimento e 34 doentes deles que não chegaram ao 3º ano de seguimento, pelo que foram excluídos desta estatística.

Quanto à causa de morte (Tabela VIII) registaram-se 15 mortes por neoplasia ( $n=15$  ; 18,5%), 15 por causa cardíaca ( $n=15$  ; 18,5%), 9 por causa vascular ( $n=9$  ; 11,1%), 24 por infeção ( $n=24$  ; 29,6%), 5 por causa neuropsiquiátrica ( $n=5$  ; 6,2%), 3 por causa gastrointestinal ( $n=3$  ; 3,7%), 3 por acidente ( $n=3$  ; 3,7%) e 7 mortes por outras causas ( $n=7$  ; 8,6%). Quando separadas por intervalos, registaram-se 5 mortes (6,2%) até ao 1º ano pós-transplante: 3 mortes por infeção (60,0%); 13 mortes entre o 1º e o 3º ano (16,0%): 5 por infeção (38,5%); 13 mortes entre o 3º e o 5º ano (16,0%): 5 por neoplasia (38,5%), 3 por causa



cardíaca (23,1%) e 3 por causa vascular (23,1%); e 50 mortes após o 5º ano pós-transplante (61,7%): 16 por infecção (32,0%), 10 por causa cardíaca (20,0%), 8 por neoplasia (16,0%) e 5 por causa vascular (10,0%).

Relativamente ao grau de rejeição aguda celular máximo registaram-se, no total, 103 transplantados livres de episódio de rejeição aguda (0R ; 35,8%), 120 transplantados com pelo menos um resultado de grau ligeiro de rejeição aguda celular (1R ; 41,7%) e 65 doentes com resultados de grau moderado ou grave ( $\geq 2R$  ; 22,6%). Relativamente à estatística por grupos (Gráfico 2): no Grupo A registou-se que 30,5% dos doentes estavam livres de episódios de rejeição aguda, 47,2% tinham tido pelo menos um episódio ligeiro e 22,3% tinham tido pelo menos um episódio moderado a grave; o Grupo B registou 47,3% dos doentes como estando livres de episódios de rejeição, 29,7% dos doentes tiveram pelo menos um resultado de 1R e 23,1% tiveram pelo menos um resultado 2R ou 3R, ao longo de todo o seguimento.

Os resultados obtidos, em relação ao desenvolvimento de neoplasia ao fim de todo o seguimento, mostraram 82 doentes com neoplasia (28,5%) e 206 doentes sem neoplasia (71,5%). 75 doentes desenvolveram neoplasia no Grupo A e 7 doentes no Grupo B. As percentagens relativamente à distribuição nos grupos encontram-se representadas abaixo (Gráfico 3). A sobrevivência livre de neoplasia (Gráfico 4) média calculada foi de  $11,19 \pm 0,35$  anos ( $p < 0,05$ ), sendo que para o grupo A foi de  $10,85 \pm 0,39$  anos.

Relativamente à ciclosporinémia média no 1º ano global, esta registou um valor médio de  $271,53 \pm 31,94$  ng/mL, sendo o valor mínimo obtido 197,00 ng/mL e o valor máximo 451,00 ng/mL. Para o Grupo A, verificaram-se valores médios de  $277,04 \pm 28,73$  ng/mL com valor mínimo de 197,00 ng/mL e valor máximo de 342,00 ng/mL, enquanto que para o Grupo B, os valores médios foram de  $253,93 \pm 35,42$  ng/mL com um valor mínimo de 206,11 ng/mL e um valor máximo de 451,00 ng/mL. A distribuição populacional dentro dos grupos encontra-se representada abaixo (Gráfico 5).

Quanto à tacrolinémia média no 1º ano global, verificou-se um valor médio de  $12,03 \pm 2,98$  ng/mL com um valor mínimo de 5,70 ng/mL e um valor máximo de 21,61 ng/mL. Aquando da análise por grupos, registou-se uma média de  $12,27 \pm 3,21$  ng/mL, com valor mínimo de 5,70 ng/mL e máximo de 21,61 ng/mL, para o Grupo A e média de  $11,74 \pm 2,73$  ng/mL, com valor mínimo de 7,32 ng/mL e máximo de 16,80 ng/mL, para o Grupo B. A distribuição populacional encontra-se representada abaixo (Gráfico 6).

No que diz respeito à prevalência de DVE encontrada na população, registaram-se 239 doentes livres de doença ( $CAV_0$  – 83,0%), 31 doentes com doença ligeira ( $CAV_1$  – 10,8%), 7 doentes com doença moderada ( $CAV_2$  – 2,4%) e 11 doentes com doença grave ( $CAV_3$  –

3,8%). Quando realizada a análise por grupos, encontrou-se 154 doentes CAV<sub>0</sub> (78,2%), 25 CAV<sub>1</sub> (12,7%), 7 doentes CAV<sub>2</sub> (3,6%) e 11 CAV<sub>3</sub> (5,6%) no Grupo A e 85 doentes livres de doença (93,4%), 6 doentes com doença ligeira (6,6%) e não houve registo de doentes com grau moderado ou grave, no Grupo B. Foi analisada a sobrevivência livre de doença por grupos, que está representada abaixo (Gráfico 7).

Relativamente às infeções no primeiro ano após o transplante, constatou-se que 65 doentes (22,6%) tinham contraído uma infeção grave, com necessidade de internamento. Dos 197 doentes do Grupo A, 48 doentes (24,4%) tiveram uma infeção grave no primeiro ano após o transplante e no Grupo B registaram-se 17 doentes (18,7%).

No que diz respeito à reinfeção por CMV, foram detetados 8 doentes que reinfectaram ao longo do seguimento (2,9%). Destes doentes, 4 pertenciam ao Grupo A (50,0%) e os outros 4 pertenciam ao Grupo B (50,0%).

### **Análise comparativa**

De acordo com a regressão de Kaplan-Meier e o teste Mantel-Cox, estimaram-se diferenças estatisticamente significativas tanto na sobrevivência pós-transplante como na sobrevivência livre de neoplasia, entre o Grupo A e Grupo B ( $p < 0,05$ ). Já para a sobrevivência livre de DVE não foram detetadas diferenças entre os grupos definidos (Gráfico 7), no entanto detetou-se diferença quando analisada face à idade do dador (Gráfico 8;  $p < 0,05$ ). Quando analisada a sobrevivência pós-transplante em função tanto da idade do dador, como do recetor, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Gráfico 9 e 10, respetivamente).

Relativamente aos fatores de risco cardiovascular pré-transplante, apenas foi encontrada uma maior frequência de alterações no doppler carotídeo em doentes pertencentes ao Grupo B, com uma associação ligeira. De acordo com o Teste U de Mann-Whitney, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas em relação ao IMC dos dadores ( $p < 0,01$ ), sendo que foi superior no grupo B (Tabela VII), ao contrário do que se verificou para o IMC ou a TFG dos recetores.

Analisadas as causas de morte, não foi encontrada relação entre a causa de morte e o grupo a que os doentes pertenciam, nem entre a causa de morte e o intervalo de tempo em que elas ocorreram ( $p > 0,05$ ).

Foi encontrada uma relação fraca entre o grau de rejeição máximo e os grupos ( $p < 0,05$ ), parecendo haver um maior número de casos com grau 0R no Grupo B e maior número de casos 1R no Grupo A.

Relativamente ao desenvolvimento de neoplasia, de acordo com o teste qui-quadrado existe uma associação moderada entre esta variável e a sua distribuição pelos grupos

( $p < 0,01$ ). Foi encontrada uma associação positiva entre o Grupo A e o desenvolvimento de neoplasia (valor residual ajustado 5,30).

De acordo com o teste t-student, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à tacrolinémia no 1º ano.

Já para a ciclosporinémia no 1º ano, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) pelo teste U de Mann-Whitney.

Quando analisada e comparada a presença de DVE em ambos os grupos, foram encontradas ligeiras diferenças significativas, sendo que a presença da doença, e mais especificamente de doença grave, é mais prevalente no Grupo A.

Tanto nas infeções graves no 1º ano, como na reinfeção por CMV, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

## **Discussão**

Desde que se iniciou a transplantação cardíaca, a DVE tem sido uma doença muito desafiante, não só no que toca à sua fisiopatologia, como ao seu diagnóstico e tratamento.<sup>(8)</sup>  
9) O programa de transplantação cardíaca do Centro de Cirurgia Cardiorádica – CHUC iniciou-se em novembro de 2003, contando com bastante experiência desde que começou.<sup>(7)</sup>

Neste estudo, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, utilizámos os dados disponíveis sobre 288 doentes transplantados e com seguimento superior a 12 meses, até dezembro de 2019, para analisar com maior pormenor as características da DVE na prática clínica no CHUC e comparar este impacto não só entre os grupos estudados, como com os registos da ISHLT.

Relativamente à sobrevivência, a ISHLT relatou uma sobrevivência média, para transplantes primários, de 11,6 anos<sup>(3)</sup>, o que será um número inferior ao estimado para os doentes do CHUC, neste estudo. No entanto, foram excluídos doentes que tenham morrido até 6 meses pós-transplante, pelo que poderá ter influenciado este resultado. No que toca à análise estatística, a sobrevivência não mostrou relação significativa nem com a idade do recetor, nem com a idade do dador. No entanto, como vemos pelo Gráficos 8, a sobrevivência diminuiu drasticamente a partir dos 10 anos, quando a idade do dador do enxerto era superior ou igual a 50 anos, o que é suportado pelo Gráfico 10 que nos mostra uma sobrevivência livre de DVE inferior no mesmo grupo. Isto poderá estar relacionado com a diminuição da seleção criteriosa do enxerto, devido à necessidade existente de órgãos e vai de encontro com a experiência denotada por Lietz et al.<sup>(10)</sup> e por Caforio et al.<sup>(11)</sup>

Na perspectiva de fatores de risco cardiovascular pré-transplante, apesar dos resultados mostrarem uma maior prevalência do Grupo A para o Grupo B, nomeadamente a nível de DC, não se verificou um impacto significativo na sobrevivência esperada para os doentes, durante o período de follow-up realizado. Comparativamente com as prevalências da ISHLT sendo as últimas 51,1% para a HTA e 26,9% para a DM<sup>(3)</sup>, encontramos valores inferiores de HTA na nossa população.

É de salientar que a combinação farmacológica no protocolo de imunossupressão mais utilizada no CHUC terá sido CsA + MMF, o que difere do panorama registado pela ISHLT, com cerca de 75% dos doentes utilizando a combinação TAC + MMF<sup>(3)</sup>.

A classificação de DVE pode diferir entre centros, dependendo da técnica utilizada para seu diagnóstico. Sabe-se hoje que a IVUS será a técnica com maior sensibilidade para deteção da doença por avaliar, não só o lúmen, como a parede dos vasos. Não obstante, a angiografia coronária continua a ser considerada o método *gold standard* para avaliar o seu desenvolvimento devido à sensibilidade diagnóstica e ao nível de evidência que apresenta.<sup>(6)</sup>

<sup>12)</sup> Assim, a ISHLT registou prevalências de 7,7% ao primeiro ano, 29,0% ao quinto ano e 46,8% ao décimo ano de seguimento.<sup>(3)</sup> Comparativamente, no CHUC foram registadas prevalências inferiores da doença. De acordo com a fisiopatologia da DVE e os resultados obtidos, estas diferenças podem estar associadas a menor prevalência de comorbilidades como a HTA ou DM na nossa população.

Em contrapartida, registámos um maior número relativo de mortes por infeções e neoplasia entre o 1º e 3º anos de seguimento e após 5º ano de seguimento, respetivamente. Apesar de inúmeros estudos não mostrarem superioridade de nenhum dos fármacos utilizados (TAC e CsA) em relação à incidência de infeção, é importante referir que, verificou-se uma diminuição de infeções graves no 1º ano pós-transplante com o novo protocolo utilizado, o que poderá ser um fator benéfico na sobrevivência e progressão de DVE. A maior mortalidade por neoplasias poderá estar associada à utilização prevalente de CsA + MMF e respetiva dose, uma vez que não há estudos a longo prazo que os comparem com TAC + MMF neste ponto. Efetivamente, a ISHLT registou uma prevalência de malignidade de 5,1% a 1º ano, 16% aos 5 anos e 27,7% aos 10 anos<sup>(3)</sup>, valores estes inferiores aos reportados nos doentes do CHUC. No entanto, foram encontradas diferenças significativas quando avaliados os diferentes grupos em que detetámos taxas de incidência inferiores no Grupo B, sendo que este estaria com doses de imunossupressores inferiores, principalmente no que toca à CsA. Apesar disto, nem a taxa de rejeição aguda nem o aparecimento de DVE parecem ter sido afetados negativamente, durante o período de seguimento.

Os resultados deste trabalho devem ser olhados de forma crítica, adequada às limitações apresentadas no seu desenho.

É um estudo retrospectivo e, sendo que a base de dados não terá sido criada especificamente para este fim, poderá ter faltado algum detalhe no seguimento dos doentes que fosse importante e pudesse alterar os resultados deste. Há uma grande diferença de seguimento temporal nos diferentes grupos, o que poderá ter influenciado os resultados, principalmente no que toca a comorbilidades que se sabem surgir a partir dos 3-5 anos de seguimento, como o desenvolvimento de neoplasias. Esta diferença também causa desde início impacto na quantidade amostral disponível para estudo. Neste trabalho não foi estudada a everolinémia, apesar deste fármaco estar presente nos protocolos de IS, por continuar a ser pouco utilizado e apenas em casos de falência terapêutica, no nosso centro. Houve variáveis com uma amostra pequena, tendo como exemplo a variável da tacrolinémia média no 1º ano.

O grupo B teve um seguimento curto, sendo que uma parte significativa foi inferior a 5 anos, para se poder avaliar o verdadeiro impacto do novo protocolo de IS no desenvolvimento de DVE e suas consequências na morbimortalidade.

Algumas das variáveis em estudo não estão em concordância no modo como são apresentadas, relativamente aos registos da ISHLT, pelo que não podem ser comparadas.

## **Conclusões**

A DVE permanece como um fator importante de morbimortalidade, de difícil estudo devido à sua cronicidade e à sua fisiopatologia multifatorial. Para uma avaliação mais correta e mais pormenorizada do seu impacto nesta população, será aconselhável prolongar o seguimento dos doentes pertencentes ao Grupo B, de modo a que se possam tirar conclusões mais precisas. No entanto, parece haver benefício do novo protocolo de IS (2014) em relação ao antigo.

O Centro de Cirurgia Cardiorácica – CHUC apresenta um panorama equiparável a outros centros de transplantação cardíaca internacionais.

O protocolo implementado em 2014 mostrou uma tendência a melhoria na sobrevivência global e na sobrevivência livre de neoplasias.

## **Responsabilidades éticas**

**Proteção de pessoas e animais** – não foram realizadas experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados** – foram seguidos os protocolos do centro de trabalho sobre a publicação dos dados de doentes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito** – foi recebido consentimento escrito dos doentes, previamente à introdução dos seus dados na base.

### **Conflito de Interesses**

Declaro não haver conflito de interesses.

### **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor David Prieto, por toda a colaboração, profissionalismo e disponibilidade que demonstrou, bem como pela excelência a nível científico com que abordou as dificuldades presentes em cada fase do trabalho.

Ao Dr. Manuel Batista, Dr. Carlos Branco e ao Dr. André Soeiro, pelo auxílio prestado no tratamento da base de dados e construção do manuscrito presente.

A Coimbra, à FMUC, a Lisboa, à FMUL, à Bélgica, à KU e UZ Leuven e a todos os que participaram ativamente na minha formação médica, ao longo destes 6 anos,

Ao meu pai, António Orelhas, família, amigos e ao grupo dos cinco que me apoiaram não só em todo o meu percurso universitário, como no desenvolver deste trabalho final de Mestrado Integrado em Medicina. Em especial, à Rita Noversa de Sousa por todo o acompanhamento que facultou em todos os momentos.

## Anexos

**Tabela I – Nomenclatura recomendada para a DVE pela ISHLT <sup>(5, 6)</sup>**

ISHLT CAV <sub>0</sub> (Não significativa)	Sem lesão angiográfica detetável.
ISHLT CAV <sub>1</sub> (Ligeira)	<b>Artéria descendente anterior com estenose &lt;50%;</b> ou Vaso primário <70% ou Estenose de qualquer vaso secundário <70%. Ausência de disfunção do enxerto
ISHLT CAV <sub>2</sub> (Moderada)	<b>Artéria descendente anterior com estenose &lt;50%;</b> ou Vaso primário com estenose isolada ≥70% ou Estenose de vaso secundário ≥70% em ramos de 2 territórios arteriais. Ausência de disfunção do enxerto
ISHLT CAV <sub>3</sub> (Grave)	<b>Tronco comum com estenose ≥50%;</b> ou Dois ou mais vasos primários com estenose ≥70%, ou Estenose de vaso secundário ≥70% nos 3 territórios arteriais. OU ISHLT CAV <sub>1</sub> /CAV <sub>2</sub> com disfunção do enxerto (fração de ejeção ventricular esquerda ≤45% na presença de alterações segmentares) OU Evidência de disfunção do enxerto.

**Tabela II – Critérios de classificação da biópsia endomiocárdica na Rejeição Aguda Celular <sup>(13)</sup>**

Sem rejeição evidente	0
Infiltração perivascular e/ou intersticial sem lesão miocitária	1R (Ligeira)
Infiltração difusa sem lesão dos miócitos	
Um foco de infiltração com lesão dos miócitos	2R (Moderada)
Infiltração multifocal com lesão de miócitos	
Infiltração difusa com lesão de miócitos	3R (Severa)
Infiltração difusa polimorfa com lesão extensa dos miócitos ± edema ± hemorragia ± vasculite	

**Tabela III – Protocolo de imunossupressão e monitorização da rejeição 2003-2013**

1ª semana	2º → 4º semana	2º → 6º mês	+ 6 meses	+12 meses		
<b>Basiliximab</b> 20 mg/ev intra OP e 4º dia						
<b>Ciclosporina (CsA)</b> Iniciar entre o 2º a 7º dia	* 300-250 ng/mL	* 300-250 ng/mL	* 250-200 ng/mL	200-150 ng/mL		
<b>Tacrolimus</b> Iniciar entre o 2º a 7º dia	** 20-15 ng/mL	** 10-15 ng/mL	** 5-10 ng/mL	5-10 ng/mL		
<b>Micofenolato de Mofetil</b> 2 x 1000mg	2x1000 mg	2x1000 mg	2x1000 mg	2x1000 mg		
<b>Everolimus</b> 1.5 mg/d iniciar no 3º dia	** 3-8 ng/mL + CsA 75-100 ng/mL					
<b>Corticoesteróides (CE)</b> 500 mg iv intra OP 125 mg/ 8h iv PO (x3) CE orais, após ev. 0.8 mg/kg/d	0.6 mg/kg/d 0.4 mg/kg/d 0.2 mg/kg/d	0.2 mg/kg/d	0.1 mg/kg/d			
<b>Biópsia endomiocárdica</b>	10d	28d	2-3ºM Cada 15d	5-6ºM mensal	bimensal	Com angiografia coronária

\*Ciclosporinémia \*\*Tacrolinémia \*\*\* Everolinémia (medidas às 12 horas da última administração).

**Tabela IV – Protocolo de imunossupressão e monitorização da rejeição 2014**

1ª semana	2º- 4º semana	2º- 6º mês	+ 6 meses
<b>Basiliximab</b> 20 mg/ev intra-OP e 4º dia			
<b>Ciclosporina (CsA)</b> Iniciar entre o 2º a 7º dia	* 200-250 ng/mL	* 150-200 ng/mL	* 100-150 ng/mL
<b>Tacrolimus</b> Iniciar entre o 2º a 7º dia	** 12-15 ng/mL	** 10-15 ng/mL	** 5-10ng/mL
<b>Micofenolato de Mofetil</b> 2 x 500 mg	2 x 1000 mg	2 x 1000 mg	3 x 500 mg
<b>Everolimus</b> 1.5 mg/d iniciar no 3º dia	***3-8 ng/mL	***3-6 ng/mL	***3-6 ng/mL



<b>Corticoesteróides (CE)</b> 500 mg iv intra OP 3 x 125 mg iv nas primeiras 24h Reiniciar CE no 7º dia	0.2 mg/kg/d		0.15 mg/kg/d			0.1 mg/kg/d		
<b>Biópsia endomiocárdica</b>	14d	28d	2M	3M	6M	6M	9M	12M

\*Ciclosporinémia \*\*Tacrolinémia \*\*\* Everolinémia (medidas às 12 horas da última administração).

**Tabela V. Caracterização e fatores de risco cardiovascular pré-transplantação dos recetores.**

		Grupo A			Grupo B			Total		
		Média	N	%	Média	N	%	Média	N	%
<b>Idade</b>		54			56			55		
<b>Género</b>	Feminino		45	22,8%		22	24,2%		67	23,3%
	Masculino		152	77,2%		69	75,8%		221	76,7%
<b>IMC</b>		23,8			23,6			23,7		
<b>TFG</b>		61,1			64,1			61,8		
<b>Hipertensão arterial</b>			73	37,1%		38	43,2%		111	38,9%
<b>Hipertensão Pulmonar</b>			130	68,8%		61	70,9%		191	69,5%
<b>Diabetes Mellitus</b>			55	27,9%		29	34,5%		84	29,9%
<b>Doença Vascular Periférica</b>			59	29,9%		25	30,5%		84	30,1%
<b>Alterações ao Doppler Carotídeo</b>			69	36,5%		41	54,7%		110	41,7%
<b>DAP ou DC</b>			85	45,0%		42	56,0%		127	48,1%

**Tabela VI. Caracterização e fatores de risco cardiovascular dos recetores, por grau de DVE.**

		Livre			Ligeira			Moderada			Grave		
		Média	N	%	Média	N	%	Média	N	%	Média	N	%
<b>Idade</b>		55			53			56			49		
<b>Género</b>	Feminino		59	24,7%		7	22,6%		0	0,0%		1	9,1%
	Masculino		180	75,3%		24	77,4%		7	100,0%		10	90,9%
<b>IMC</b>		23,7			24,0			23,2			24,4		
<b>TFG</b>		61,2			69,3			57,8			55,3		
<b>Hipertensão arterial</b>			95	40,3%		9	29,0%		1	14,3%		6	54,5%
<b>Hipertensão Pulmonar</b>			159	69,7%		19	63,3%		3	50,0%		10	90,9%
<b>Diabetes Mellitus</b>			73	31,5%		7	22,6%		1	14,3%		3	27,3%
<b>Doença Vascular Periférica</b>			68	29,6%		9	29,0%		1	14,3%		6	54,5%
<b>Doppler Carotídeo</b>			90	41,3%		14	46,7%		2	33,3%		4	40,0%
<b>DAP ou DC</b>			103	47,2%		16	53,3%		2	33,3%		6	60,0%

**Tabela VII. Caracterização Demográfica dos Dadores, por grupos.**

	Grupo A			Grupo B			Total		
	Média	N	%	Média	N	%	Média	N	%
<b>Idade</b>	35			42			37		
<b>Gênero</b>	Feminino	46	23,4%	19	20,9%	65	22,6%		
	Masculino	151	76,6%	72	79,1%	223	77,4%		
<b>IMC</b>	30,2			40,8			33,5		

**Tabela VIII. Causa de Morte, por períodos.**

Período	até ao 1º ano		1º ao 3º ano		3º ao 5º ano		após 5º ano		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Neoplasia	0	0,0	2	15,4	5	38,5	8	16,0	15	18,5
Cardíaca	1	20,0	1	7,7	3	23,1	10	20,0	15	18,5
Vascular	1	20,0	0	0,0	3	23,1	5	10,0	9	11,1
Infeção	3	60,0	5	38,5	0	0,0	16	32,0	24	29,6
Neuropsiquiátricas	0	0,0	3	23,1	1	7,7	1	2,0	5	6,2
Gastrointestinal	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	6,0	3	3,7
Acidente	0	0,0	1	7,7	0	0,0	2	4,0	3	3,7
Outros	0	0,0	1	7,7	1	7,7	5	10,0	7	8,6

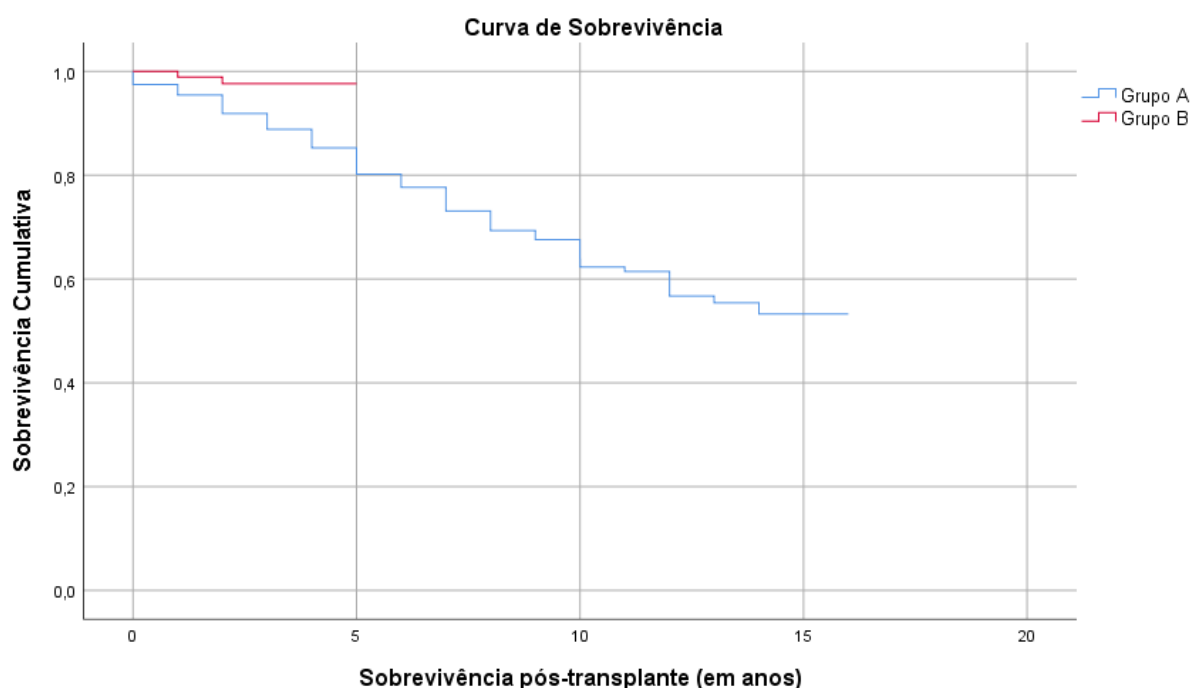


Gráfico 1. Curva de Sobrevivência ( $p < 0,05$ ) em função da sobrevivência observada ao longo do seguimento pós-transplante, para cada Grupo.

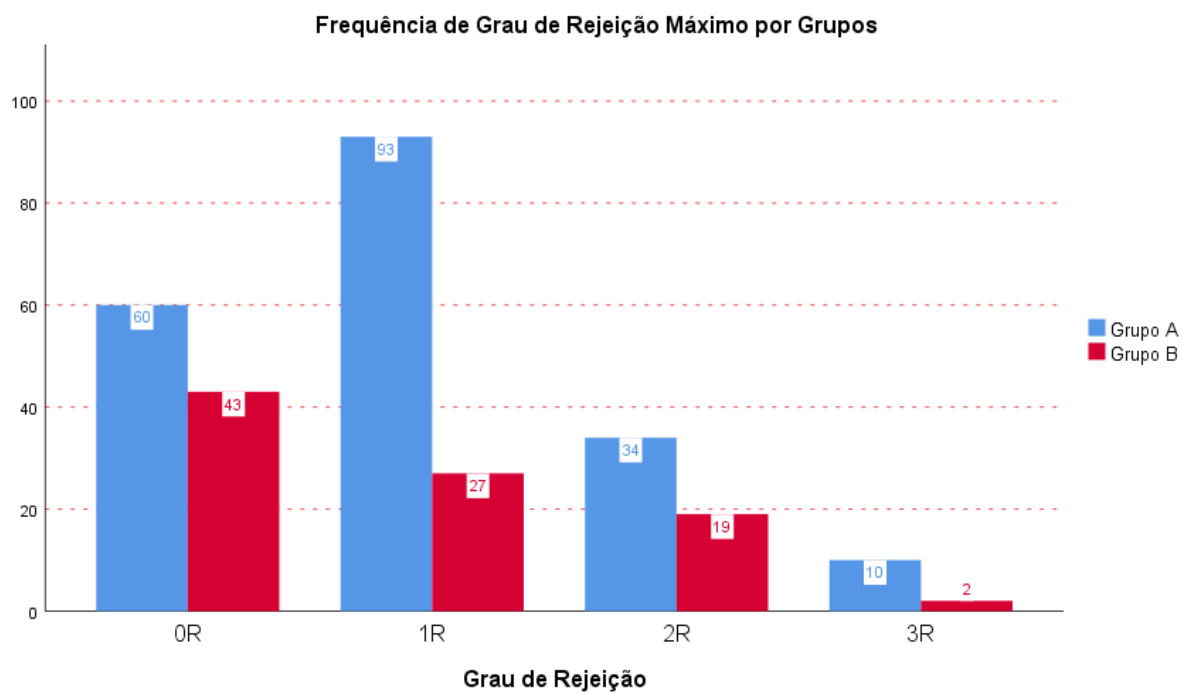


Gráfico 2. Frequência observada de grau de rejeição aguda máximo na biópsia endomiocárdica por grupos

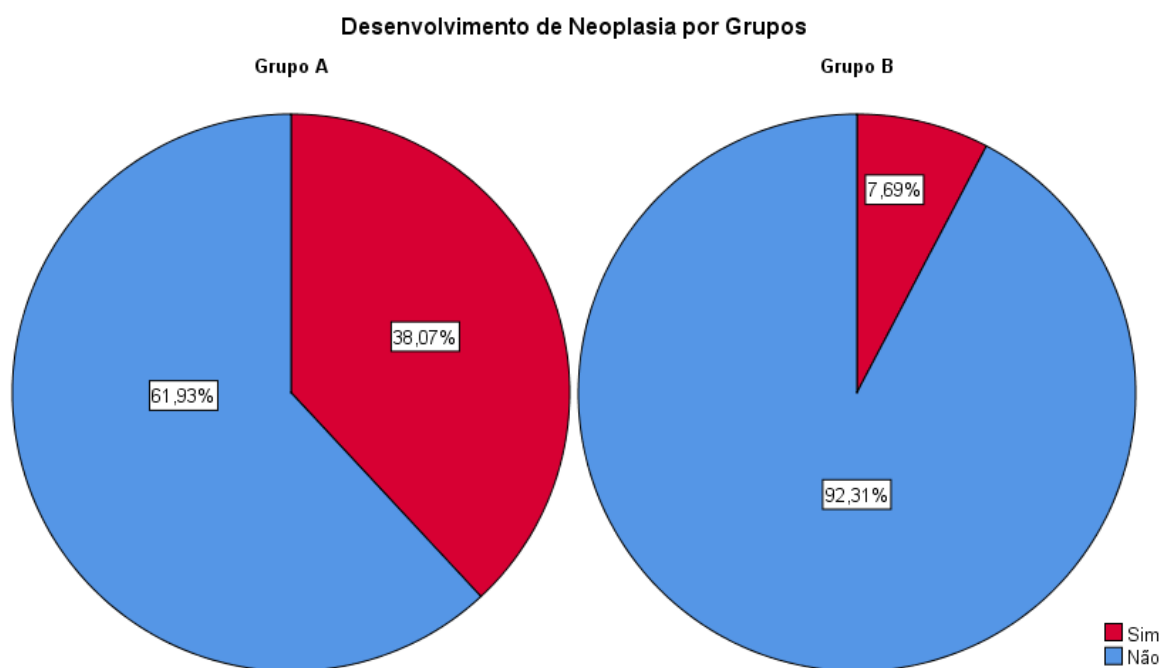


Gráfico 3. Percentagem de doentes que terão desenvolvido uma neoplasia durante o seguimento, por grupos.

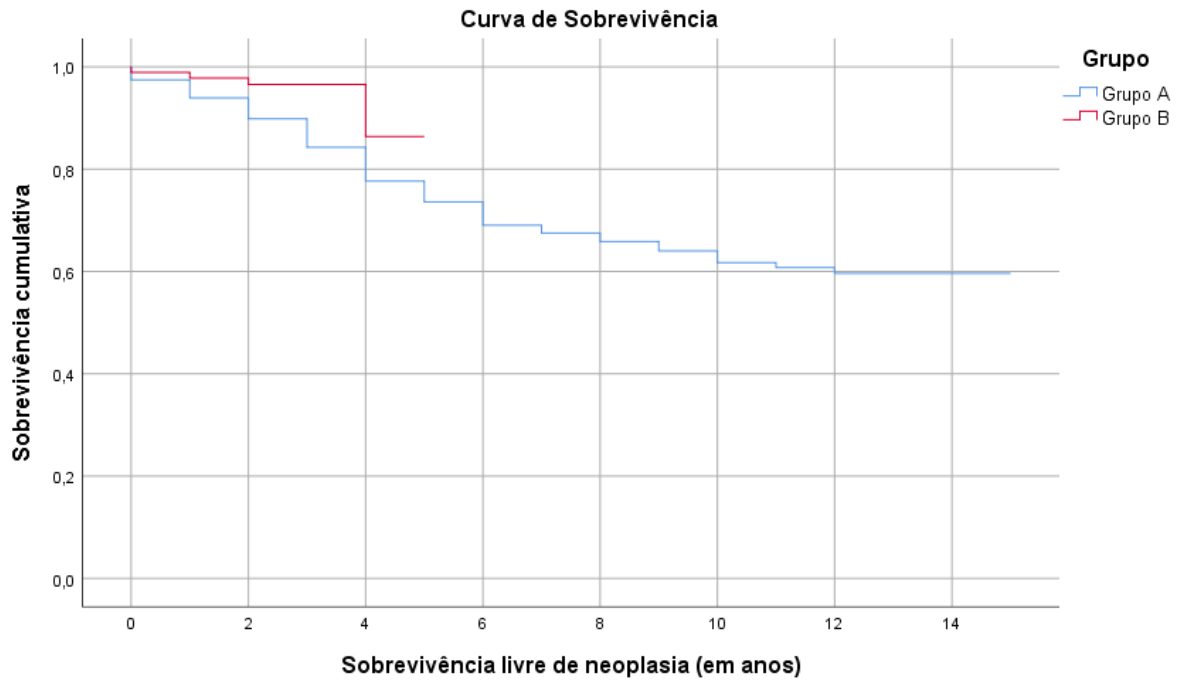


Gráfico 4. Comparação de Sobrevivência Livre de Neoplasia ( $p < 0,05$ ) em função do desenvolvimento de neoplasia observado ao longo do seguimento pós-transplante, por grupos.

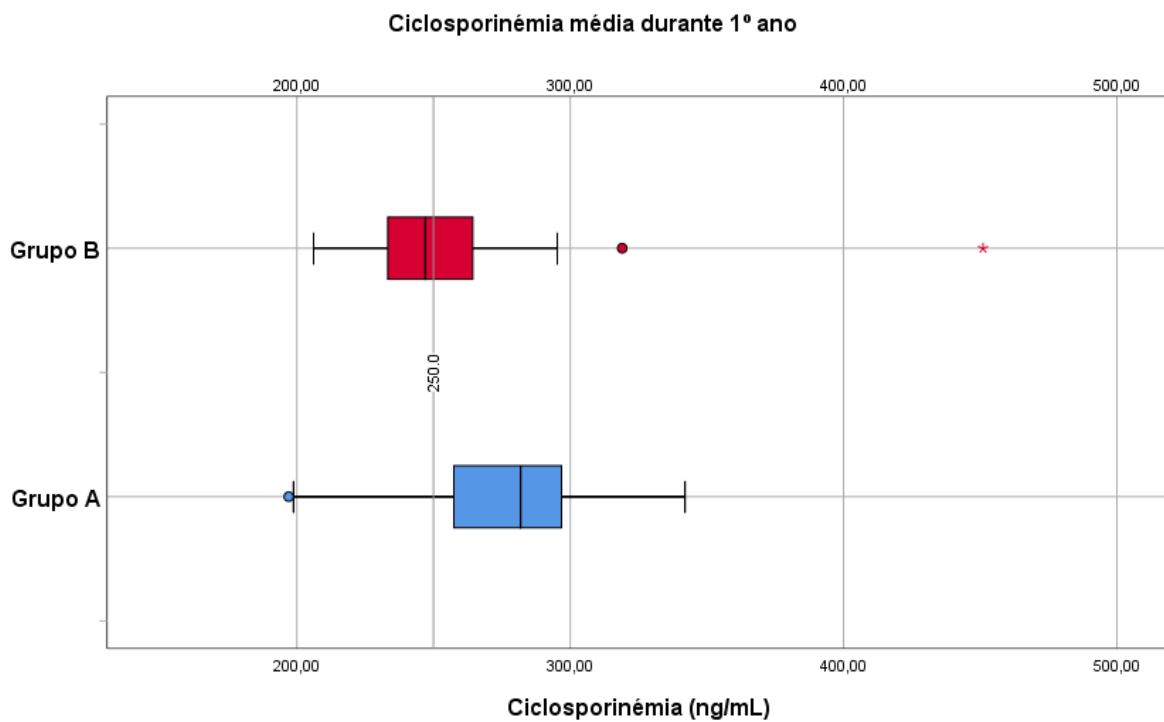


Gráfico 5. Distribuição populacional relativamente à concentração sérica de Ciclosporina A medida durante o seguimento, no 1º ano pós-transplante.

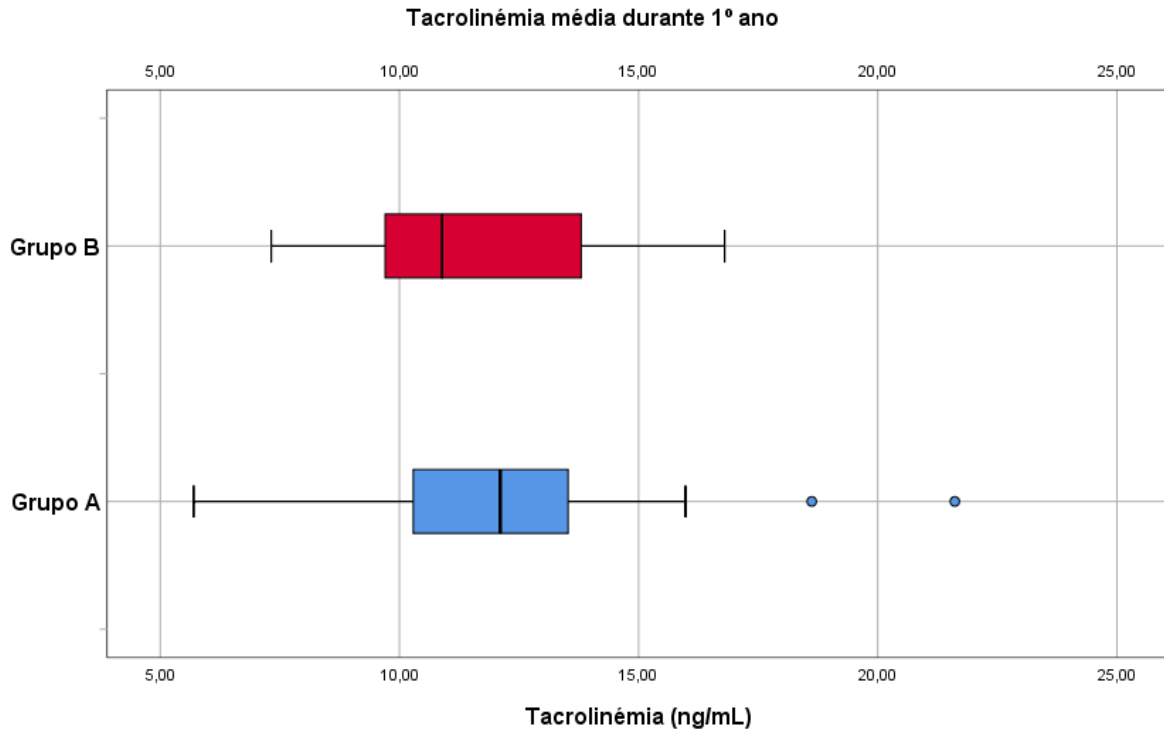


Gráfico 6. Distribuição populacional relativamente à concentração sérica de Tacrolimus medida durante o seguimento, no 1º ano pós-transplante.

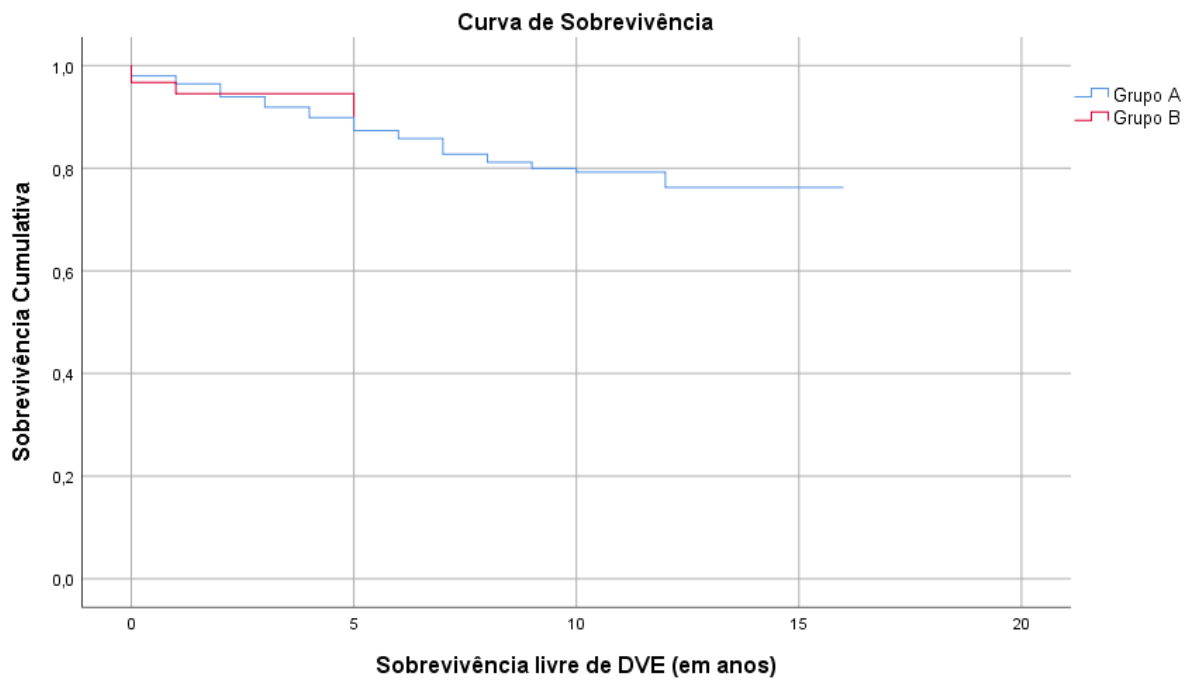


Gráfico 7. Sobrevivência pós-transplante livre de DVE registada ao longo do tempo do estudo, por grupos.

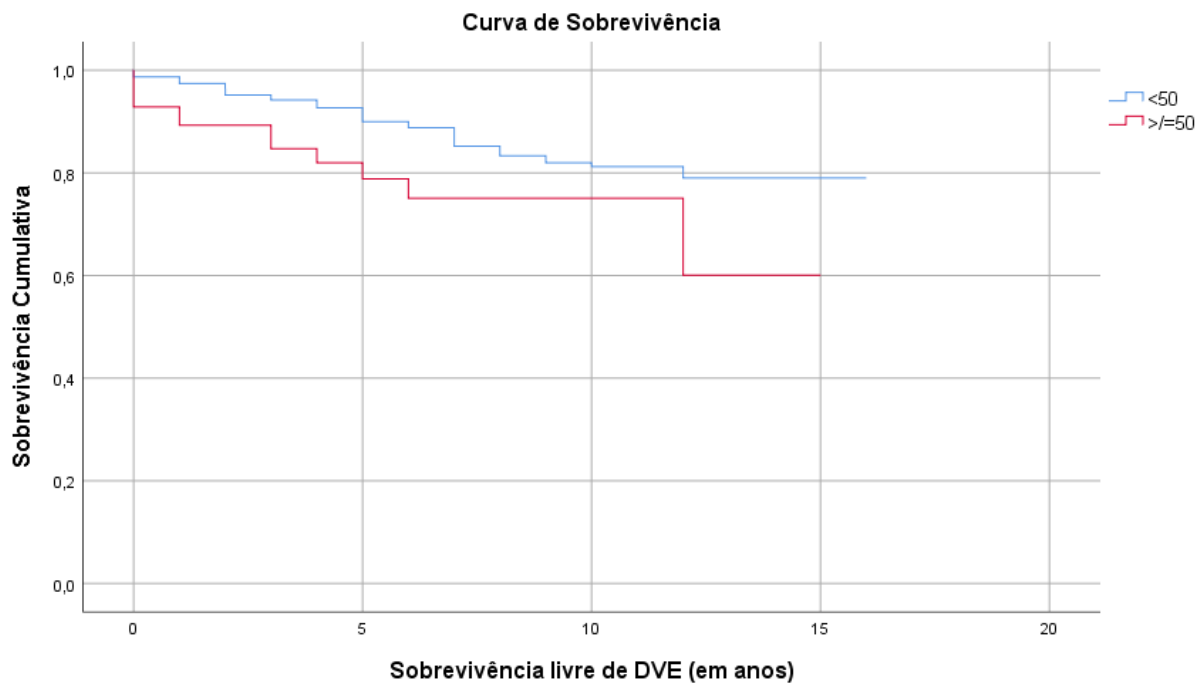


Gráfico 8. Sobrevivência pós-transplante livre de DVE ( $p < 0,05$ ) registrada ao longo do tempo do estudo, em função da idade dos doadores de enxerto.

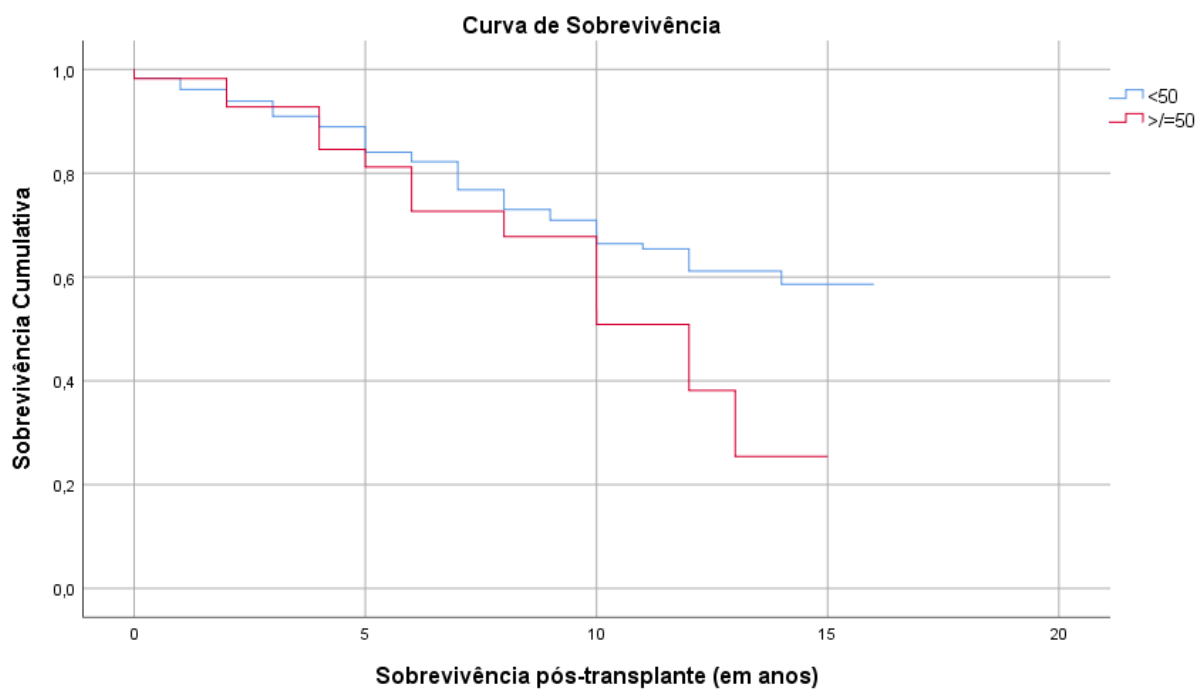


Gráfico 9. Sobrevivência pós-transplante ( $p < 0,05$ ) registrada ao longo do tempo do estudo, em função da idade dos doadores de enxerto.

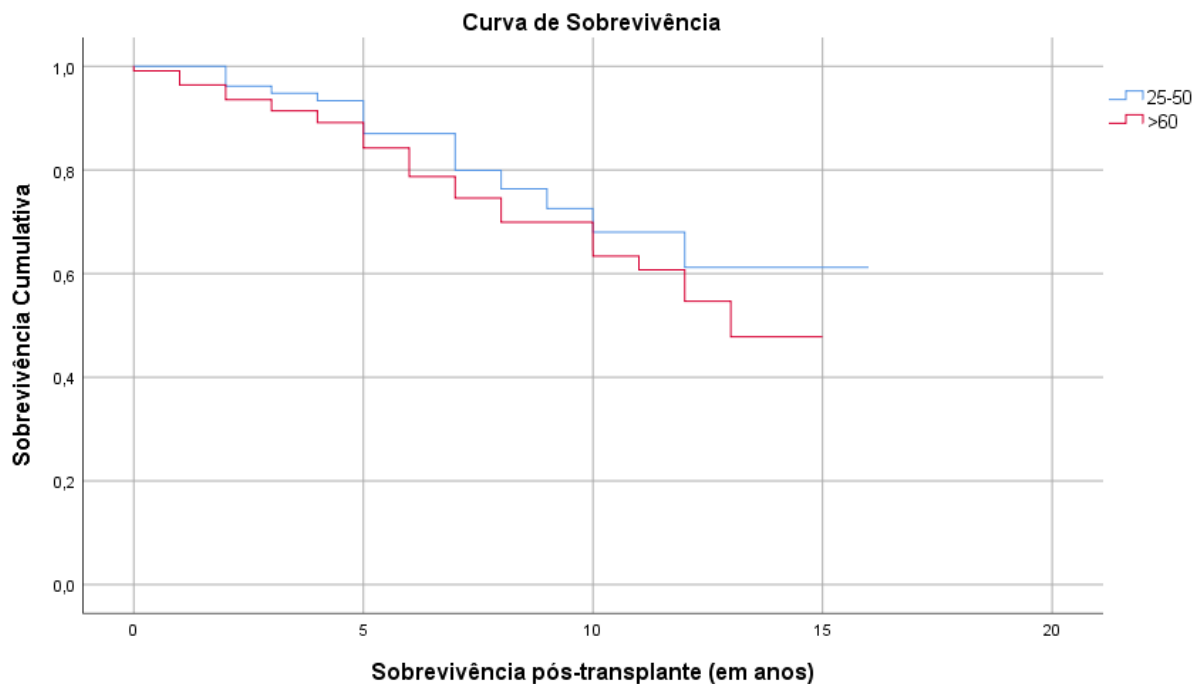


Gráfico 10. Sobrevivência pós-transplante ( $p < 0,05$ ) registada ao longo do tempo do estudo, em função da idade dos recetores do enxerto.

**Doente transplantado em 2015 e retransplantado em 2020, devido a DVE.**



Figura 1. Angiografia coronária de 2016

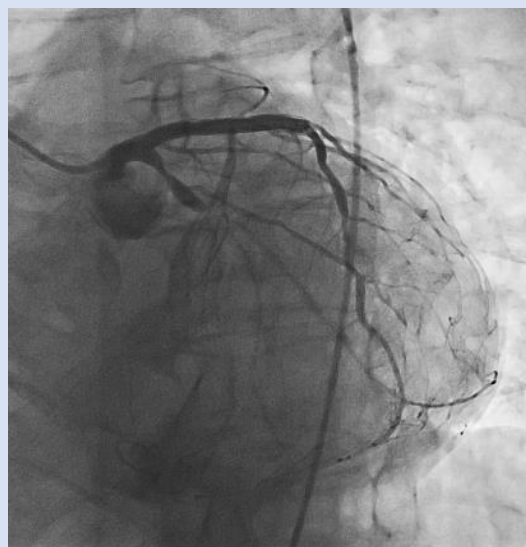


Figura 2. Angiografia coronária de 2019

## Referências

1. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80-91.
2. Nunoda S. Cardiac Allograft Vasculopathy- Heart Transplantation Provides Insights Into Pathogenesis and Treatment of Arteriosclerosis. *Circ J.* 2018;82(12):2943-5.
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1056-66.
4. 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.
5. Cale R, Rebocho MJ, Aguiar C, Almeida M, Queiroz EMJ, Silva JA. [Diagnosis, prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy]. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):721-30.
6. 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.
7. Prieto D, Correia P, Batista M, Sola E, Franco F, Costa S, et al. A decade of cardiac transplantation in Coimbra: the value of experience. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(11):671-81.
8. Hunt SA. Cardiac Allograft Vasculopathy: It Really Has Changed Over Time. *JACC Heart Fail.* 2017;5(12):902-3.
9. McCann GP, Miller CA. Diagnosing Cardiac Allograft Vasculopathy: Focusing on the Little Things. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):267-8.
10. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; Implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1553-61.
11. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, Angelini A, Piaserico S, Gambino A, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *Am J Transplant.* 2004;4(6):962-70.
12. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA. Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1514-30.
13. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.