

Doença Coronariana Após Transplante Cardíaco Ortotópico

Edimar Bocchi, Fábio Vilas-Boas, Anísio A. Pedrosa, Fernando Bacal,
Noedir Stolf, Adib Jatene, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi
São Paulo, SP

A doença coronariana tem sido descrita como complicação freqüente na evolução tardia após transplante cardíaco ortotópico, suscitando muito interesse devido a algumas de suas peculiaridades fisiopatológicas e influência no prognóstico dos pacientes. Com a redução da mortalidade precoce, através de esquemas imunossuppressores mais eficazes, melhor cuidado no pós-operatório e controle dos processos infecciosos, o principal fator limitante à sobrevida dos pacientes transplantados tem sido o desenvolvimento de doença coronariana acelerada. Neste trabalho revisamos conceitos referentes a essa doença, incluindo dados de fisiopatologia e novas potenciais terapias e profilaxia.

Incidência

A doença coronariana é muito freqüente em pacientes após transplante cardíaco. No relato da primeira série de pacientes da Universidade de Stanford (1968-1969) a doença coronariana pós-transplante (DCPT) se desenvolveu na maioria dos sobreviventes após três anos ¹. Em estudo recente da mesma universidade, após um ano, a incidência de DCPT em autópsia foi de 6,2% e, após cinco anos, 24% ². Em 1992, novo relato de 501 pacientes estudados através de cinecoronariografia encontrou prevalência de DCPT em 5% dos pacientes no 1º ano após transplante, 17% no 2º, 26% no 3º, 40% no 4º e 52% no 5º ³.

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, em 24 pacientes estudados entre 1985 e 1991, a incidência de DCPT no final do 1º ano foi de 13,6%, no final do 2º 15,0%, no final do 3º 21,1%, no final do 4º 25,0% e no final do 5º 44,4% ⁴.

Histologia

O aspecto histológico tem características peculiares (quadro I). A DCPT pode acometer a circulação coronariana de duas formas distintas: envolvimento dos vasos epicárdicos proximais ou distais, incluindo os vasos intramiocárdicos. A lesão típica (fig. 1) é caracterizada

por proliferação intimal concêntrica (hiperplasia mio-intimal) ⁵. Na maioria dos casos a camada elástica não se encontra afetada, em contraste com o que ocorre na doença coronariana não relacionada a transplante. Nas lesões mais recentes, o envolvimento da luz é discreto e nas lesões mais antigas pode ocorrer até oclusão total ⁵. O envolvimento da íntima varia com o tempo de evolução após transplante e a severidade da DCPT ⁵. As lesões precoces freqüentemente apresentam endotélio intacto e não se encontram trombos plaquetários. Nestes estágios iniciais há envolvimento de linfócitos e plasmócitos, e linfócitos subendoteliais podem ser observados ⁶ (fig. 2). Podemos também encontrar macrófagos com inclusões lipídicas (células espumosas) que se alinham ao longo da elástica, mas que depois podem migrar para íntima. O exame da camada íntima pode revelar espessamento com células musculares lisas modificadas que migraram através de intervalos na elástica, além de células espumosas ⁷. À medida em que progridem essas lesões, colesterol vai se acumulando e sendo depositado sob a forma de cristais, gerando um padrão difuso e não em placas, tal como

Quadro I - Aspectos histológicos da doença coronariana pós-transplante

Envolvimento predominantemente difuso do vaso
Hiperplasia mio-intimal
Camada elástica geralmente intacta
Infiltração linfocitária
Vasculite ocasionalmente
Calcificação rara
Placas de ateroma raras
Depósitos de colesterol
Macrófagos com inclusão lipídica

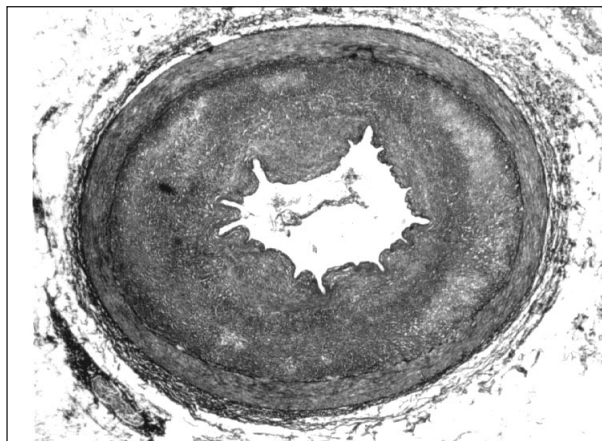


Fig. 1 - Artéria coronária descendente anterior em um paciente submetido a transplante cardíaco que evoluiu com DCPT, precocemente. A hiperplasia mio-intimal leva ao acúmulo concêntrico da parede do vaso, reduzindo severamente a sua luz.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP
Correspondência: Edimar A. Bocchi
Rua Oscar Freire, 2077/161 - CEP 05409-011 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 27/12/93
Aceito em 8/2/94

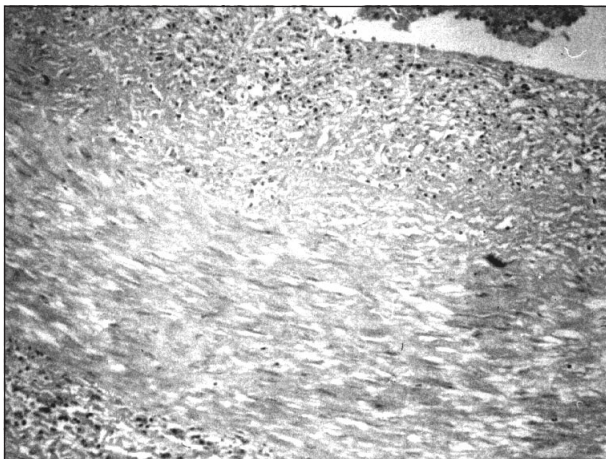


Fig. 2 - Doença coronariana pós-transplante. Infiltrado de linfócitos subendoteliais podem ser vistos.

ocorre na doença arterial coronariana não relacionada a transplante. Com o passar dos anos e a progressiva deposição de colesterol e agressão imune, o padrão histológico vai se modificando até gerar um padrão intermediário entre DCPT e doença arterial coronariana não relacionada a transplante⁷. A presença de vasculite propriamente dita é rara, mas pode ser vista em pacientes que morreram de rejeição aguda⁵.

Fisiopatogenia

Apesar de várias hipóteses e investigações, a patogênese da DCPT permanece indeterminada. A relação entre tipo de doença cardíaca inicial e desenvolvimento de DCPT é controverso. Griep e col mostraram diferença na incidência de DCPT entre pacientes nos quais a doença de base era miocardiopatia isquêmica e aqueles com miocardiopatia dilatada idiopática⁹. Mecanismos fisiopatológicos e predisponentes para o desenvolvimento de DCPT têm sido propostos (quadro II).

Mecanismos não-imunológicos - a idade avançada do doador é considerada como fator predisponente para o desenvolvimento de DCPT¹⁰.

Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia parecem ser fatores predisponentes para desenvolvimento de DCPT. Em estudo recente, perfil lipídico de pacientes transplantados foi correlacionado com tipo e incidência

de lesão coronariana¹¹. Os níveis de triglicérides após um ano de transplante foram maiores no grupo com DCPT do que no grupo sem DCPT. Esta tendência não foi evidente nos anos subsequentes, possivelmente porque os pacientes foram colocados em dieta pobre em lipídios e estimulados a perderem peso. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos, quanto aos níveis de colesterol total e suas frações. No entanto, classificando o padrão arteriográfico de lesão, parece haver maior associação de lesões obliterativas distais, concêntricas e difusas com níveis mais altos de colesterol total e triglicérides, quando comparados com a doença mais discreta, focal e proximal¹¹.

Infecção por citomegalovírus (CMV) passou a ser investigada como fator predisponente para DCPT após a constatação da sua alta incidência no paciente transplantado. Dois estudos mostraram associação entre maior incidência e gravidade da DCPT nos pacientes com sorologia IgM positiva para CMV, quando comparados com os que não contraíram a infecção^{12,13}. Os hipervírus, particularmente o CVM, podem afetar a atividade metabólica celular, induzir acumulação de lipídios, inibir a produção de matrizes protéicas, inibir a adesão da célula endotelial à membrana basal e podem, também, iniciar respostas imunológicas que terminam por agredir o endotélio, precipitando o desenvolvimento de DCPT¹³.

Alterações locais parecem ser importantes na gênese da DCPT. Em resposta à agressão induzida pelo transplante, os vasos coronarianos são submetidos a um processo de remodelação que envolve mudanças no crescimento celular vascular, migração e produção de matriz celular. A resultante desse processo, hiperplasia mio-intimal, é o aspecto característico da DCPT. Os mecanismos envolvidos na gênese desse processo são parcialmente conhecidos. A interação entre substâncias vasoativas e fatores autócrinos e parácrinos pode ser um determinante importante da remodelação vascular em resposta à lesão. Sabe-se que várias substâncias, como angiotensina II, têm efeitos modulatórios no crescimento celular¹⁴. Do mesmo modo, PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e TGF (fator de crescimento tecidual), substâncias classicamente reconhecidas como fatores de crescimento, têm efeitos vasoativos, determinando vasoconstrição. Ambas as classes de substâncias ativam vias celulares comuns, capazes de levar a crescimento celular¹⁵. Em contraste, substâncias vasodilatadoras como prostaglandinas, EDRF (fator de relaxamento derivado do endotélio) e fator atrial natriurético inibem o crescimento da célula muscular lisa. Desse modo, as substâncias vasoativas teriam efeito no tono vascular a curto prazo e alterariam a estrutura vascular a longo prazo¹⁵, determinando maior ou menor grau de redução no lúmen arterial, na dependência do tipo de substância vasoativa predominante.

Mecanismos imunológico - várias evidências sugerem que DCPT é imuno-mediada: aparecimento precoce

Quadro II - Mecanismos da doença coronariana pós-transplante

Não imunológicos:

Idade do doador
Hipertrigliceridemia
Hipercolesterolemia
Infecção por citomegalovírus
Alterações locais e hemodinâmicas

Imunológicos:

Anticorpos citotóxicos de células B
Episódios de rejeição
Disfunção endotelial

e desenvolvimento acelerado, envolvimento difuso da circulação coronariana, poupando outros leitos vasculares do organismo e acometimento de pacientes de todas as idades, incluindo crianças. Doença arterial coronariana mediada imunologicamente foi descrita inicialmente em modelo animal¹⁷. Postulava-se que a doença arterial coronariana poderia resultar de um sinergismo entre lesão "alérgica" às artérias e dieta rica em lipídios, mesmo quando níveis séricos de colesterol são mantidos na faixa da normalidade¹⁸. Várias doenças associadas com envolvimento imunológico, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e poliarterite nodosa, parecem predispor o paciente a infarto do miocárdio e morte súbita¹⁹. Estudos de imunofluorescência tissular do coração transplantado mostram que há deposição de imunoglobulina fixada a complemento na parede de vasos sanguíneos²⁰.

A presença de anticorpos citotóxicos de células B tem sido descrita como agravante na aceleração da DCPT²¹. Na ausência de anticorpos citotóxicos de células B, aterosclerose do coração transplantado ocorre mais tardiamente (>3 anos), progride mais lentamente e é associada a padrão de lesão proximal e discreta, típico²¹. Outro aspecto importante na compreensão da patogênese da DCPT é o estudo da disfunção endotelial, que pode estar presente após o transplante. O endotélio desempenha papel central no início e progressão do processo de formação da DCPT. Estudos mostraram que o endotélio possui número limitado de locais de antígenos de histocompatibilidade em sua superfície, principalmente os da classe I e nenhum da classe II²². Em condições patológicas, o endotélio pode expressar número maior de locais antigênicos classe I e passar a expressar locais de classe II, tornando-se alvo de agressão pelo sistema imune. O endotélio pode também, piorar o processo de rejeição, ao induzir adesão leucocitária em suas superfícies²³. Estudos mostraram haver disfunção endotelial em estágios precoces pós-transplante. A infusão de acetilcolina nesses pacientes não foi capaz de causar vasodilatação e, paradoxalmente, causou até vasoconstrição. Por outro lado, nitroglicerina, que não depende do endotélio para sua ação, causou vasodilatação em todos os segmentos²⁴. O comprometimento funcional, manifestado como disfunção endotelial, pode ocorrer precocemente na DCPT e pode preceder a lesão intimal. A utilização de ultra-sonografia intravascular (cuja resolução é maior que a da cinecoronariografia) associada a teste de acetilcolina, permitiu correlacionar as alterações estruturais com disfunção endotelial²⁵. Outros investigadores demonstraram haver comprometimento importante do fluxo sanguíneo em resposta à infusão de substância P. Estes achados comprovam que a disfunção endotelial é freqüente na DCPT, mas a sua relação com o desenvolvimento de DCPT ainda é desconhecida e será melhor compreendida na medida em que novos métodos capazes de evidenciar alterações estruturais e funcionais mais precocemente estejam disponíveis.

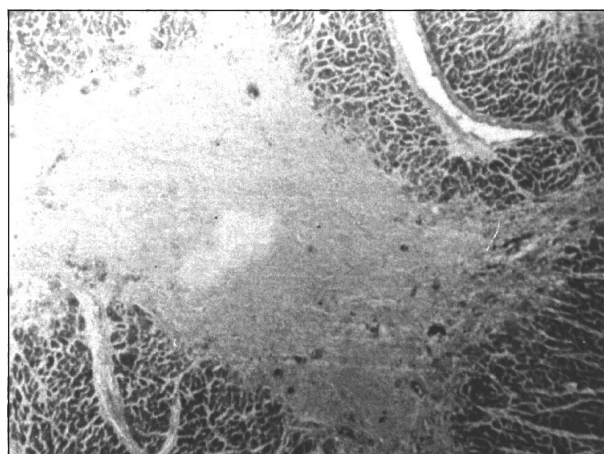


Fig. 3 - Micro-infarto miocárdico na evolução de doença coronariana pós-transplante.

Quadro Clínico

O quadro clínico difere do esperado em pacientes não-transplantados com doença arterial coronariana. Por, comumente, não apresentarem fibras nervosas aferentes, os pacientes transplantados não costumam apresentar dor precordial²⁶, embora recentemente tenha sido demonstrada reinervação simpática do coração transplantado^{27,28}. Os primeiros sinais clínicos de DCPT são, freqüentemente, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio silencioso e, às vezes, morte súbita²⁹. Quando infarto agudo do miocárdio sobrevém, geralmente é do tipo não-Q, possivelmente por causa da alta incidência de infarto subendocárdico e de múltiplos infartos não transmurais³⁰ (fig. 3). Apesar da apresentação atípica, a complicação de DCPT com infarto agudo do miocárdio é evento de alta morbidade e mortalidade³⁰. Queixas vagas podem facilmente ser menosprezadas. Diagnósticos equivocados incluem infecção aguda, insuficiência cardíaca congestiva e arritmia de controle. Alterações eletrocardiográficas são freqüentemente inespecíficas ou ausentes.

Diagnóstico

O diagnóstico de DCPT deve ser buscado ativamente através de alto índice de suspeita, já que o quadro clínico pode ser diverso e os meios diagnósticos não são suficientemente sensíveis. A utilização de cintilografia miocárdica com tálio²⁰¹ não tem mostrado sensibilidade nem especificidade semelhantes às encontradas na doença coronariana não relacionada a transplante³¹. A cinecoronariografia é o único exame capaz de estabelecer o diagnóstico de DCPT e deve ser realizada quando sintomas cardiovasculares aparecerem na ausência de rejeição histopatológica³². Alguns centros realizam cinecoronariografia anualmente, no intuito de detectar precocemente alterações coronarianas. Apesar disso, pelas características da doença descritas anteriormente, a sensibilidade da cine-

coronariografia também não se equipara à descrita na doença coronariana clássica³³. Novas técnicas capazes de detectar alterações vasculares com maior resolução que a cinecoronariografia têm sido descritas e experiência clínica tem se acumulado na investigação da DCPT. O uso de ultra-sonografia intravascular foi descrito recentemente em pacientes transplantados com resultados promissores.

Profilaxia

Nenhum esquema imunossupressor específico mostrou ser eficaz em diminuir a incidência de DCPT³⁴. Medidas gerais, como estímulo à prática de exercícios, controle do peso corpóreo e redução dos níveis de colesterol e triglicérides devem ser recomendadas, embora seu benefício em pacientes transplantados seja controverso.

Várias terapias profiláticas potenciais têm sido relatadas sem redução significativa na incidência da doença⁹ (quadro III). Recentemente, diltiazem tem sido proposto como droga capaz de inibir o desenvolvimento de DCPT. Em estudo prospectivo, 134 pacientes foram randomizados imediatamente após a operação para diltiazem ou tratamento convencional sem bloqueador de cálcio. Os pacientes foram seguidos com cinecoronariografia anual com média de 20,3 meses. Os resultados mostraram que diltiazem pode inibir o declínio precoce pós-transplante no diâmetro luminal coronário e pode diminuir a incidência de DCPT angiográfica³⁵. O mecanismo responsável por essa melhora seria aumento de fluxo sanguíneo coronariano, levando a aumento na produção de EDRF, aumento na produção de prostacilinas e diminuição da produção de endotelina (vasoconstritor)¹⁶. Dadas as propriedades antiproliferativas dessas substâncias vasodilatadoras, especula-se que o aumento do fluxo sanguíneo com conseqüente aumento de substâncias vasodilatadoras, cronicamente, teria efeito remodelador vascular, inibindo a hiperplasia mio-intimal¹⁶. A nifedipina vem sendo investigada como possível droga anti-aterosclerótica e um recente estudo multicêntrico demonstrou sua capacidade

em inibir o desenvolvimento de novas placas ateroscleróticas, detectáveis por arteriografia coronária quantitativa³⁶. Embora esse estudo não tenha sido realizado com pacientes transplantados, tem sido sugerido algum benefício potencial do emprego dessa droga na DCPT.

Estudo recente mostrou a inibição da aterosclerose acelerada pós-transplante, com o uso de angiopeptina³⁷. A angiopeptina, um análogo da somatostatina (cuja capacidade de inibir a proliferação de linfócitos tem sido demonstrada *in vitro* e *in vivo*), que tem diferentes afinidades de ligação com diferentes receptores de somatostatina foi demonstrada *in vitro* ser capaz de inibir a proliferação celular em várias linhagens tumorais. Vários mecanismos celulares foram propostos para explicar a ação antiproliferativa da angiopeptina, que provavelmente é multifatorial. A utilização da angiopeptina clinicamente depende de estudos clínicos randomizados, que mostrem a eficácia clínica dessa substância.

A porção não-anticoagulante da heparina é outra substância que seria capaz de prevenir o crescimento da célula muscular lisa. A heparina retarda a migração e faz com que as células produzam matriz extracelular diferente³⁶. Quando associada a inibidores da enzima conversora da angiotensina de ação prolongada, pode ter efeito mais acentuado³⁹. Da mesma forma que a angiopeptina, a utilização de heparina vai depender de estudos clínicos que comprovem a sua eficácia.

Tratamento

A abordagem terapêutica quando a doença já está instalada é difícil (quadro III). Pode-se utilizar as mesmas drogas habitualmente prescritas para a doença arterial coronariana não relacionada a transplante, tais como aspirina, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

PTCA pode ser aplicada em pacientes selecionados, com taxas de complicação e sucesso a curto prazo, comparáveis ao procedimento realizado de rotina em pacientes não-transplantados. Em estudo recente⁴⁰, cinco pacientes foram submetidos a PTCA pós-transplante. O procedimento foi realizado com sucesso em 13 de 17 lesões identificadas. Houve melhora imediata nos testes provocativos de isquemia em todos os casos. Não houve deterioração nos quatro pacientes em que a PTCA não obteve sucesso. Consecutivamente, outros dois casos foram relatados, nos quais a PTCA foi realizada com sucesso^{41,42}. Recentemente, estudo retrospectivo, multicêntrico de PTCA após transplante cardíaco foi conduzido em 11 centros médicos⁴³. O total de 35 pacientes foi estudado, sendo realizados 51 procedimentos. Foi obtido sucesso em 93% dos casos. Nos casos sem sucesso, a causa foi incapacidade de ultrapassar a lesão em 6 casos e incapacidade de dilatar além de 50% em 1 caso. As incidências de complicações equipararam-se à taxa que ocorre em PTCA não relacionada a DCPT. O seguimento tardio

Quadro III - Possíveis medidas profiláticas e terapêuticas

<i>Medidas gerais</i>
Redução de triglicérides e colesterol
Estímulo à prática de exercícios físicos
<i>Profilaxia medicamentosa</i>
Diltiazem
Nifedipina
Angiopeptina
Porção não-anticoagulante da heparina
<i>Tratamento</i>
Nitratos, β -bloqueadores, bloqueadores de cálcio e ácido acetil salicílico
Angioplastia coronariana transluminal percutânea
Revascularização miocárdica
Retransplante

com média de 13±3 meses revelou reestenose em 55% dos casos com média de 7 meses após a PTCA, sendo refeito o procedimento com sucesso em 100% dos casos. A explicação para a maior taxa de reestenose é desconhecida. A persistência do mecanismo de base e a extensão da DCPT podem ser responsáveis. Apesar da melhora clínica e de alguns estudos funcionais, um estudo prospectivo, controlado, será necessário para determinar se PTCA prolonga ou não a sobrevida a longo prazo após transplante nos pacientes com DCPT. Desse modo, PTCA pode ser utilizada em pacientes transplantados com doença coronariana focal proximal e que estejam evoluindo com algum grau de limitação funcional.

Revascularização miocárdica tem sido utilizada, mas é geralmente pouco indicada, devido à natureza difusa da vasculopatia, freqüentemente não detectada pela cinecoronariografia⁴⁴.

Nos casos em que a doença é difusa, com comprometimento da microcirculação e da função ventricular, a alternativa considerada tem sido o retransplante. O primeiro retransplante cardíaco foi realizado em 1975 e, desde então, tem se mostrado capaz de prolongar a sobrevida do receptor. Dein e col⁴⁵ estudaram 23 pacientes retransplantados, sendo 14 por DCPT. Não houve diferença significativa na sobrevida atuarial entre os pacientes submetidos a transplante primário e aqueles retransplantados por DCPT. Já os pacientes retransplantados por rejeição intratável tiveram menor sobrevida. Ao contrário dos pacientes com rejeição intratável, os pacientes com DCPT estavam, freqüentemente, hemodinamicamente estáveis quando o segundo coração foi doado. Com base nesses dados, o retransplante é justificado quando DCPT severa é diagnosticada, causando limitação funcional ao paciente, devendo o procedimento ser realizado eletivamente, caso não existam contra-indicações.

Referências

- Griep RB, Stinson EB, Bieber CP et al - Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients. *Surgery* 1977; 81: 262.
- Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE - Eight years result of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 500-9.
- Sandhu JS, Uretsky BF, Reddy PS et al - Potential limitations of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1234-7.
- Fiorelli AI - Contribuição ao Estudo da Função do Ventrículo Esquerdo no Pós-Operatório de Transplante Cardíaco (Tese de Doutorado) São Paulo: Universidade de São Paulo 1992.
- Billingham ME - Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Transplant* 1992; 11: S38-44.
- Hayry P, Renkanen R, Lezczynsky et al - Local events in graft rejection. *Transplant Proc* 1989; 21: 3716-20.
- Pucci AM, Forbes RDC, Billingham ME - Pathologic features in long term cardiac allograft. *J Heart Transplant* 1990; 9: 330-45.
- Uretsky BF, Murdi S, Reddy PS et al - Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
- Griep RB, Stinson EB, Bieber CP et al - Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant. *Surgery* 1977; 81: 262.
- Jamieson SW, Oyer P, Baldwin J, Billingham M, Stinson E, Shumway N - Heart transplantation for end stage ischemic heart disease: the Stanford experience. *Heart Transplant* 1984; 3: 224.
- Gao SZ, Schroeder JS et al - Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987; 76(suppl V): 56-61.
- Grattton MT, Moreno Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE - Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-6.
- Kendall TJ, Wilson JE, Macmannus BM et al - Cytomegalovirus and other herpesvirus: do they have a role in the development of accelerated coronary arterial disease in human allografts? *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S28-31.
- Kato H, Suzuki H, Tajuna S et al - Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cell. *J Hypertens* 1991; 9: 17-22.
- Dubin D, Pratt RE, Cooke JP, Dzan VJ - Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vasc Med Biol* 1989; 1: 150-4.
- Miller VM, VanHoutte PM - Enhanced release of endothelium derived factor(s) by chronic increases in blood flow. *Am J Physiol* 1988; 255: H446-51.
- Minick CR, Murphy GE, Campbell WG Jr - Experimental induction of atherosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid rich diet. I. Effect of repeated injection of horse serum in rabbits fed a dietary cholesterol supplement. *Exp Med* 1966; 124: 635.
- Minick CR, Sterman MB, Insull W - Role of endothelium and hypercholesterolemia in intimal thickening and lipid accumulation. *Am J Pathol* 1979; 95: 131.
- Rheumatic fever and other rheumatic disorders involving the heart. In: Braunwald E - *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders 1992.
- Palmer DC, Tsai CC, Roadman ST et al - Heart graft atherosclerosis. *Transplantation* 1985; 39: 385.
- Hess ML, Hastillo A, Mohanakumar T et al - Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic B-cell antibodies and hyperlipidemia. *Circulation* 1983; 68(suppl II): 94.
- Salomon R, Hughes C, Schoen F et al - Human coronary transplantation associated atherosclerosis: evidence of a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol* 1991; 138: 791-8.
- Briscoe D, Schoen F, Rice E, Bevilacqua M, Ganz P, Pober J - Induced expression of endothelial leukocyte adhesion molecules in human cardiac allografts: correlation with CD3+ T Cell infiltration. *Transplantation* 1991; 51: 537-9.
- Fish RD, Nabel EG, Selwin AP et al - Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine. *J Clin Invest* 1988; 81: 21-31.
- Yeung A, Ryan TJ, Isner J, Mudge G, Selwyn A, Ganz P - Correlation of intravascular ultrasound characteristics with endothelium dependent vasodilator function in the coronary arteries of cardiac transplant patients. *Circulation* 1991; 84(suppl II): 624.
- Stark RP, McGinn AL - Chest pain in cardiac transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1791-4.
- Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT et al - Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: 1210-20.
- Wilson RF, McGinn AL, Johnson TH, Christensen BV, Laxson DD - Sympathetic reinnervation after heart transplantation in human beings. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S88-S9.
- Gao SZ, Schroeder JS et al - Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987; 76(suppl V): 56-61.
- Gao SZ, Schroeder JS, Hunst SA, Billingham ME, Valentine HA, Stinson EB - Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1093-7.
- Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B et al - Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-7.
- O'Connell et al - Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement and medical follow up. *Circulation* 1992; 86: 1061-79.
- O'Neill BJ et al - Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1221-6.
- Zusman DR, Stinson EB, Oyer PE et al - Determinants of accelerated graft atherosclerosis in conventional and cyclosporine treated heart transplant recipients. *Heart Transplant* 1985; 4: 587.

35. Schroeder JS, Gao SZ, Aldeman EL, Hunt SA, Wiederhold V, Stinson EB - Diltiazem prevents accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1990; 82(suppl III): 257.
36. Lichtlen PR, Hugenholz PG et al - Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine - results of the international trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
37. Foegh ML, Khirabi BS, Chambres E, Ramwell PW - Peptide inhibition of accelerated transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 1989; 21: 3674-6.
38. Clowes AW, Clowes MM - Kinetics of cellular proliferation after injury. IV heparin inhibits rat smooth muscle mitogenesis and migration. *Circ Res* 1996; 58: 839-45.
39. Clowes AW, Clowes MM, Vergel Sc et al - Heparin and cilazapril together inhibit injury induced intimal hyperplasia. *Hypertension* 1991; 18: 1165-9.
40. Vetrovec GW, Cowley MJ, Newton CM et al - Applications of PTCA in cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 98(suppl III): 83-6.
41. Wohlgernter D, Stevenson LN, Brunken R - Reversal of ischemic myocardial dysfunction by PTCA in a cardiac transplant patient. *Am Heart J* 1986; 112: 837-9.
42. Gammage MD, Shiu MF, English TA - Percutaneous coronary angioplasty in a cardiac transplant recipient. *Br Heart J* 1988; 59: 253-5.
43. Halle III AA, Wilson RF, Vetroec GW et al - Coronary angioplasty in cardiac transplant patients - results of a multicenter study. *Circulation* 1992; 86: 458-62.
44. Copeland JG, Butman SM, Cethi G - Successful coronary bypass grafting for high risk left main coronary atherosclerosis after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 106.
45. Dein JR, Oyer PE, Stinson EB, Starnes VA, Shumway NE - Cardiac retransplantation in the cyclosporine era. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 350-5.