

## Efeitos da Rejeição na Reserva de Contratilidade do Enxerto Após o Transplante Cardíaco

Giovanni Bellotti, Alvaro Vilella de Moraes, Edimar Alcides Bocchi, Pedro Graziozi, Caio Cesar Medeiros, Giovanni Cerri, Noedir Stolf, Adib Jatene, Fulvio Pileggi

São Paulo, SP

**Objetivo** - Testar a hipótese de que a rejeição após transplante cardíaco poderia diminuir a reserva de contratilidade do ventrículo esquerdo (VE).

**Métodos** - Foram estudados 11 pacientes utilizando-se metodologia não invasiva (ecocardiografia e pressão arterial sistêmica). Os parâmetros ecocardiográficos e pressóricos (pressão sistólica final (PSF), frequência cardíaca (FC), volumes diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF), fração de ejeção (FE), esforço sistólico final (ESF) e a relação de final de sístole entre o esforço e o volume (ESF/VSF) do VE foram obtidos em 68 estudos realizados sete dias-12 meses após o transplante. De acordo com o resultado das biopsias, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A - sem rejeição (53 estudos) e grupo B - com rejeição (15 estudos).

**Resultados** - A infusão de nitroprussiato provocou mudanças significativas e semelhantes nos dois grupos em todos os parâmetros, com exceção da relação ESF/VSF. Diminuiu a PSF ( $A = 107 \pm 15$  e  $B = 109 \pm 12$  mmHg), o VDF ( $A = 68 \pm 19$  e  $B = 81 \pm 12$  mL), o VSF ( $A = 12 \pm 5$  e  $B = 18 \pm 12$  mL) e o ESF ( $A = 59 \pm 13$  e  $B = 82 \pm 20$  g/cm<sup>2</sup>); aumentou a FC ( $A = 94 \pm 9$  e  $B = 93 \pm 16$  bpm) e a FE ( $A = 83 \pm 5$  e  $B = 79 \pm 8\%$ ), e não provocou modificação na relação ESF/VSF ( $A = 5,5 \pm 1,7$  e  $B = 4,8 \pm 1,5$  g/cm<sup>2</sup>/mL). A infusão de dobutamina provocou mudanças distintas nos 2 grupos, com exceção da PSF que aumentou de forma similar ( $A = 156 \pm 26$  e  $B = 149 \pm 26$  mmHg). Os aumentos na FC, na FE e na relação ESF/VSF foram significativamente maiores no grupo A do que no grupo B (FC -  $A = 117 \pm 19$  e  $B = 102 \pm 25$  bpm; FE -  $A = 91 \pm 4$  e  $B = 78 \pm 11\%$ ; ESF/VSF -  $A = 13,1 \pm 6$  e  $B = 6,1 \pm 3,1$  g/cm<sup>2</sup>/mL), bem como foram significativamente menores no grupo A o VDF ( $57 \pm 18$  x  $94 \pm 35$  mL), o VSF ( $5 \pm 3$  x  $24 \pm 20$  mL) e o ESF ( $57 \pm 21$  x  $102 \pm 40$  g/cm<sup>2</sup>).

**Conclusão** - A rejeição pode não alterar a função contrátil de repouso do VE mas deprime sua reserva de contratilidade.

**Palavras-chave:** transplante cardíaco, rejeição, função ventricular

## Effects of Rejection on the Contractile Reserve of the Graft after Heart Transplantation

**Purpose** - To teste the hypothesis that rejection could affect the contractility and contractile reserve of left ventricle after heart transplantation.

**Methods** - Echocardiographic parameters and noninvasive blood pressure (end-systolic pressure (ESP), heart rate (HR), end diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes, ejection fraction (EF), end-systolic stress (ESS) and the end-systolic relation (ESS/ESV) were recorded in 68 studies in 11 patients, seven days-12 months after heart transplantation. Accordingly with the endomyocardial biopsies results were divided into two groups: group A - with no rejection (53 studies), and group B - with rejection (15 studies).

**Results** - The nitroprussiate infusion changed significantly and in the same way, all the parameters except the ESS/ESV ratio ( $A = 5.5 \pm 1.7$  x  $B = 4.8 \pm 1.5$  g/cm<sup>2</sup>/mL,  $p = NS$ ); there was a decrease in ESP ( $A = 107 \pm 15$  and  $B = 109 \pm 12$  mmHg,  $p = NS$ ), EDV ( $A = 68 \pm 19$  and  $B = 81 \pm 12$  mL,  $p = NS$ ), ESV ( $A = 12 \pm 5$  and  $B = 18 \pm 12$  mL,  $p = NS$ ) and ESS ( $A = 59 \pm 13$  and  $B = 82 \pm 20$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = NS$ ); there was an increase in HR ( $A = 94 \pm 9$  and  $B = 93 \pm 16$  bpm,  $p = NS$ ) and EF ( $A = 83 \pm 5$  and  $B = 79 \pm 8\%$ ,  $p = NS$ ). In the dobutamine study it was observed differences for both groups, except for ESP ( $A = 156 \pm 26$  and  $B = 149 \pm 26$  mmHg,  $p = NS$ ). The increase in HR, EF and ESS/ESV ratio was greater in group A (HR -  $A = 117 \pm 19$  and  $B = 102 \pm 25$  bpm,  $p < 0.05$ ; EF -  $A = 91 \pm 4$  and  $B = 78 \pm 11\%$ ,  $p < 0.05$ ; ESS/ESV -  $A = 13,1 \pm 6$  and  $B = 6,1 \pm 3,1$  g/cm<sup>2</sup>/mL,  $p < 0.05$ ). For group A it was smaller the EDV ( $57 \pm 18$  x  $94 \pm 35$  mL,  $p < 0.05$ ), ESV ( $5 \pm 3$  x  $24 \pm 20$  mL,  $p < 0.05$ ) and ESS ( $57 \pm 21$  x  $102 \pm 40$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion** - Rejection may not induce changes in resting left ventricular contractility, however, the contractile reserve is depressed during an episode of moderate to severe rejection.

**Key-words:** heart transplantation, rejection, ventricular function

Arq Bras Cardiol, volume 67 (nº1), 5-9, 1996

são freqüentemente observados, principalmente nos primeiros meses após o procedimento<sup>2,3</sup>.

Na vigência de episódios de rejeição, resultados discordantes foram descritos no comportamento da função do ventrículo esquerdo (VE)<sup>4-13</sup>. Esses estudos, que avaliaram o desempenho sistólico do VE através de ecocardiografia<sup>4-8</sup>, cateterismo cardíaco<sup>9-11</sup>, e medicina nuclear<sup>12,13</sup>, utilizaram fundamentalmente índices da fase de ejeção, que sabidamente apresentam limitações pela incapacidade de distinguir anormalidades próprias do estado contrátil das decorrentes de alterações na pré ou na pós carga<sup>14</sup>.

Diversos índices "carga-independentes" têm sido propostos para a avaliação do estado contrátil do VE<sup>15-18</sup>. Um deles é a curva da relação de final de sístole entre o esforço e a dimensão do VE<sup>19-21</sup>. Este parâmetro permite avaliar a também denominada reserva contrátil, através do uso de estímulo inotrópico, já que esta relação varia linearmente com as modificações das cargas, a partir de um dado estado contrátil<sup>15-21</sup>.

Alguns autores, usando estes índices de contratilidade<sup>22-24</sup>, têm relatado comportamento normal da contratilidade e da reserva contrátil do VE em corações transplantados, na ausência de episódios de rejeição, mas a influência desta no estado contrátil em modelos humanos ainda não foi descrita<sup>2</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar, utilizando índices independentes de carga, a influência dos episódios de rejeição no comportamento do estado contrátil e de sua reserva após transplante cardíaco ortotópico.

## Métodos

Foram estudados 11 pacientes do sexo masculino, com idades variando entre 37 e 51 (média 45±3) anos, submetidos a transplante cardíaco ortotópico. O esquema de imunodepressão foi realizado utilizando-se prednisona na dose diária de 0,2 a 0,4mg/kg, azatioprina na dose de 1,0 a 2,5mg/kg e ciclosporina na dose de 2,8 a 9,0mg/kg. Agentes natriuréticos, quando utilizados, tiveram seu uso suspenso 24h antes do estudo. Nenhum paciente fazia uso de beta-bloqueadores.

Os pacientes foram submetidos a 68 biopsias endomiocárdicas, realizadas no mesmo dia do estudo ecocardiográfico. De acordo com a presença ou não da rejeição foram constituídos dois grupos: grupo A, ausência de rejeição ou presença de rejeição discreta que não necessitou de tratamento medicamentoso; e grupo B, com rejeição, moderada ou severa.

As biopsias endomiocárdicas foram realizadas através de técnica convencional e para o diagnóstico de rejeição aguda foram utilizados os critérios descritos por Billingham<sup>25</sup>.

Quando o estudo foi iniciado, três pacientes já haviam sido submetidos a 12 biopsias endomiocárdicas, mas em somente uma observou-se rejeição severa, que foi resolvida antes da inclusão do paciente neste estudo. O tempo decorrido entre a cirurgia e o 1º estudo variou de sete dias até quatro meses e com relação ao último estudo variou de um a 12 meses. Três pacientes tinham menos de quatro estudos

e oito tinham mais de cinco.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética e submetido aos critérios para investigações em humanos previamente estabelecidos no INCOR. Foram obtidos consentimento por escrito em todos os pacientes.

Exames ecocardiográficos utilizando os modos M e bidimensional, foram realizados com equipamentos comercialmente disponíveis, com transdutores mecânicos de 3,0MHz. As imagens obtidas do VE ao ecocardiograma bidimensional foram utilizadas para avaliar, em tempo real, o padrão de contração e, também, para orientar a aquisição do modo M. Para obter, a intervalos regulares, as pressões arterial sistólica, diastólica e média, foi utilizado um monitor não invasivo de pressão arterial (PA), modelo *Dinamap 1846 Vital Signs Monitor* (Critikon, Inc - Oregon, USA).

A pressão sistólica final, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg) do VE foi estimada através do valor obtido na incisura dicrótica do traçado do pulso carotídeo calibrado. Esta calibração foi realizada alinhando-se o pico do traçado com o valor da pressão arterial sistólica (PAS) e o nadir com a pressão arterial diastólica (PAD), em maneira similar já descrita em outros trabalhos<sup>17,20,26</sup>.

As medidas das dimensões do VE e da espessura do miocárdio, expressas em centímetros (cm), obtidas no final da sístole e da diástole, foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>27</sup>.

Através do monitor de PA quantificando o pulso carotídeo, e uma derivação eletrocardiográfica de referência, os traçados foram registrados simultaneamente com os obtidos no modo M, tendo sido determinado para todas as variáveis um valor médio correspondente a cinco ciclos cardíacos consecutivos.

Os volumes sistólico final e diastólico final do VE, expressos em mililitros (ml), foram estimados através do método do Cubo<sup>27</sup>. O cálculo do esforço sistólico final circunferencial da parede do VE, expresso em gramas por centímetro quadrado (g/cm<sup>2</sup>), foi realizado através da fórmula de Timoshenko modificada<sup>27</sup>. Também foram analisadas a fração de ejeção (FE) (em porcentagem), e a relação esforço sistólico final/volume sistólico final.

Todos os pacientes foram estudados em posição supina e os traçados foram obtidos em três condições: 1) condição de repouso (R), obtida após 15min de repouso do paciente. Foram avaliados a freqüência cardíaca (FC), a PA e o estado contrátil basal do VE; 2) condição nitroprussiato de sódio (NP), após os registros em repouso, todos os pacientes receberam infusão de nitroprussiato de sódio, na dose de 6µg/kg/min administrados por 5min ou até ser observada diminuição de 20% da PAS. Neste momento, com sinais vitais constantes, novos registros foram realizados definindo esta condição; 3) condição dobutamina (D), obtida após a infusão progressiva de dobutamina, com incrementos a cada 5min, a partir da dose de 5µg/kg/min. Os critérios de interrupção foram o alcance da dose máxima de 40µg/kg/min ou a observação de importante diminuição do volume sistólico

Tabela I - Parâmetros de função do ventrículo esquerdo nas condições R e NP nos grupos A e B

	Grupo A		Grupo B	
	R	NP	R	NP
PSF (mmHg)	140±18	107±15*	131±19	109±12*
FC (bpm)	85±15	94±9*	84±16	93±16*
VDF (mL)	95±18	68±19*	107±28	81±12*
VSF (mL)	23±7	12±5*	29±15	18±12*
FE (%)	76±5	83±5*	74±8	79±8*
ESF (g/cm <sup>2</sup> )	109±24	59±13*	115±36	82±20*
ESF/VSF (g/cm <sup>2</sup> /mL)	5,0±1,1	5,5±1,7	4,7±1,1	4,8±1,5

R- condição repouso; NP- condição nitroprussiato de sódio; D- condição dobutamina; PSF- pressão sistólica final; FC- frequência cardíaca; VDF- volume diastólico final; VSF- volume sistólico final; FE- fração de ejeção; ESF- esforço sistólico final; \* - p<0,05, quando se compararam R, NP e D em cada grupo.

final do VE.

Para a análise estatística das variáveis obtidas nas diversas condições estudadas foram utilizados dois diferentes modelos. Em ambos um valor de p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Modelo 1 - teste "t" de Student para amostras não pareadas com correção para múltiplas comparações, utilizado para se fazer a comparação entre os dados dos dois grupos, em qualquer das três condições; modelo 2 - análise de variância com um critério de classificação para amostras repetidas, utilizado para a comparação entre as três condições dentro de cada grupo.

### Resultados

No grupo A ocorreu ausência de rejeição em 32 biopsias endomiocárdicas, rejeição discreta em 21. No grupo B foi evidenciada rejeição moderada em 13 biopsias e de grau severo em duas.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos (A e B) com relação aos valores das variáveis PAS final, FC, volume diastólico e sistólico final, esforço sistólico final, FE, e da relação esforço sistólico final/volume sistólico final (tab. I).

**Condição nitroprussiato de sódio** - No grupo A, houve aumento da FC e FE; diminuição da PAS final, do volume diastólico final, do volume sistólico final e do esforço sistólico final. Não se observou alteração significativa na relação esforço sistólico final/volume sistólico final. No

grupo B, notou-se aumento da FC e FE, diminuição da PAS final, do volume diastólico final, do volume sistólico final e esforço sistólico final. Não se observaram modificações na relação esforço sistólico final/volume sistólico final (tab. I e II).

Quando foram comparados os dados obtidos no grupo A com os do grupo B, não foi observada diferença significativa em nenhum dos parâmetros analisados.

**Condição dobutamina** - Em ambos os grupos, foi observado o aumento da PAS final e da FC, apesar do menor aumento desta nos pacientes do grupo B (A - 25%; B - 9%). O volume diastólico final não apresentou diferença significativa na comparação entre as duas condições (NP e D) em ambos os grupos, assim como o esforço sistólico final, O volume sistólico final diminuiu 58% no grupo A, não apresentando diferença significativa no grupo B. Este achado foi a causa das alterações encontradas no comportamento da FE onde ocorreu aumento de 10% no grupo A e não houve alterações significativas no grupo B. A análise da relação esforço sistólico final/volume sistólico final mostrou importante modificação, com um aumento de 138% no grupo A e alterações não significativas no grupo B (tab. II, fig. 1).

Quando foram comparados os grupos A e B, não se notou diferença significativa apenas em relação à PAS final. Os demais parâmetros apresentaram diferenças significativas: FC, FE, volume diastólico final, volume sistólico final, esforço sistólico final, e relação esforço/volume no final da sístole.

Tabela II - Parâmetros de função do ventrículo esquerdo nas condições NP e D nos grupos A e B

	Grupo A		Grupo B	
	NP	D	NP	D
PSF (mmHg)	107±15	156±26*	109±12	149±26*
FC (bpm)	94±9	**117±19*	93±16	**102±25*
VDF (mL)	68±19	**57±18*	81±23	**94±35
VSF (mL)	12±5	**5±3*	18±12	**24±20
FE (%)	83±5	**91±4*	79±8	**78±11
ESF (g/cm <sup>2</sup> )	59±13	**57±21	82±20	**102±40
ESF/VSF(g/cm <sup>2</sup> /mL)	5,5±1,7	**13,1±6*	4,8±1,5	**6,1±3,1

R- condição repouso; NP- condição nitroprussiato de sódio; D- condição dobutamina; PSF- pressão sistólica final; FC- frequência cardíaca; VDF- volume diastólico final; VSF- volume sistólico final; FE- fração de ejeção; ESF- esforço sistólico final, \* - p<0,05, quando se compararam R, NP e D em cada grupo; \*\* - p<0,05, quando se compararam os grupos A e B, em cada condição.

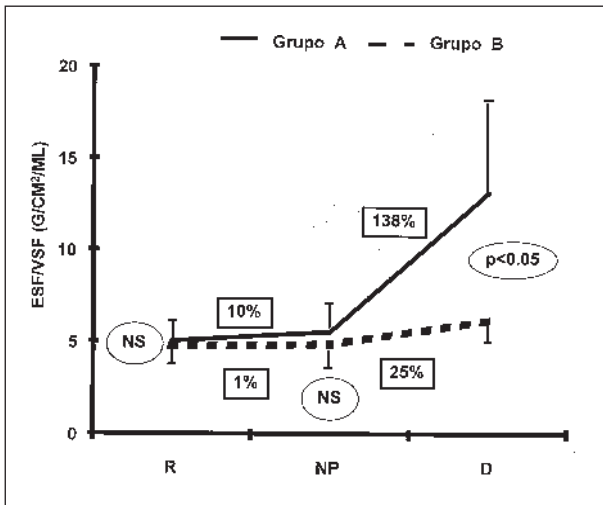


Fig. 1 - Relação de final de sístole entre esforço (ESF) e volume (VSF). R- condição de repouso; NP- nitroprussiato; D- dobutamina.

## Discussão

A influência da rejeição na função sistólica do VE tem sido estudada utilizando-se metodologia invasiva e não invasiva<sup>4-13,28</sup>. Em sua maior parte, estes estudos utilizaram índices da fase de ejeção para avaliar o desempenho cardíaco. Alterações estruturais na valva, pericárdio ou nas condições de pré ou pós carga podem, em presença de uma função contrátil normal, deprimir os tradicionais índices de função do VE, como, entre outros, a FE, a fração de encurtamento e o débito cardíaco. Ao contrário do desempenho cardíaco global, a contratilidade é uma propriedade intrínseca da fibra muscular e reflete os processos bioquímicos e mecânicos que provocam a geração de força e encurtamento do miócito do VE<sup>29</sup>.

Neste estudo foi utilizada a curva construída com dados obtidos da relação entre o esforço circunferencial da parede e o volume no final da sístole, que é independente da pré-carga e incorpora a pós-carga. Estes parâmetros, quando relacionados linearmente através de uma ampla variação de cargas, permitem a avaliação do estado contrátil e, quando associados a estimulação inotrópica, permitem análise da reserva de contratilidade<sup>16,23,30-34</sup>.

A ausência de depressão de contratilidade em repouso com ou sem rejeição, confirmado por outros estudos<sup>23,24</sup>, permite supor que alterações celulares, observadas durante episódios de rejeição moderada ou severa, detectadas através das biopsias programadas, não são suficientes, em quantidade ou qualidade, para deprimir a função contrátil em repouso do VE.

No estudo da análise da reserva de contratilidade com dobutamina (amina sintética simpatomimética cardioativa que estimula os adrenoreceptores beta-1, beta-2 e alfa)<sup>35</sup> o aumento menos significativo no grupo com rejeição da FC pode sugerir que receptores responsáveis pela resposta cronotrópica (adrenérgicos) tenham sofrido alguma injúria durante a rejeição<sup>23</sup>.

A diminuição significativa do volume sistólico final no grupo sem rejeição (58%) deve-se provavelmente ao fato de ter ocorrido um significativo aumento da contratilidade e da FE.

A diferença do comportamento da contratilidade e da reserva contrátil entre os grupos com e sem rejeição foi melhor observada quando se analisou a representação gráfica da relação esforço/volume no final da sístole (fig. 1). Os dados obtidos com uma ampla variação de carga (condição R para NP) com infusão de nitroprussiato, mostraram um comportamento similar entre os dois grupos, com ambas as curvas permanecendo dentro do intervalo de confiança, confirmando, portanto, que a contratilidade não é afetada pela presença da rejeição. Quando analisados os dados obtidos durante a infusão de dobutamina, após a interrupção do nitroprussiato (condição NP para D) constatou-se um comportamento bastante diverso entre as curvas dos dois grupos. O grupo A apresentou diminuição significativa do volume sistólico final, mantendo valores similares de esforço sistólico final, como demonstrado pelo deslocamento para a esquerda desta curva. Assim, o coração transplantado tem sua reserva de contratilidade preservada na ausência de rejeição, em concordância com os achados de Borow e col<sup>23</sup> e de Scheidt e col<sup>24</sup>. No grupo com rejeição, apesar do estímulo inotrópico com dobutamina, a relação esforço sistólico final/volume sistólico final não apresentou alteração significativa, permanecendo na mesma curva de contratilidade, o que nos leva a admitir que na presença de rejeição, o VE de pacientes transplantados tem sua reserva de contratilidade deprimida.

Várias hipóteses foram aventadas para explicar os mecanismos que provocariam a diminuição da reserva de contratilidade, durante episódios de rejeição, pois o transplante cardíaco ortotópico torna o coração sem inervação, com respostas peculiares aos mais diferentes estímulos<sup>23</sup>.

Os sistemas de controle intrínseco (efeitos Frank-Starling, Bowditch e Anrep) são próprios do músculo cardíaco e não dependem da inervação. Assim, o coração transplantado na ausência de rejeição, exibe contratilidade normal<sup>23,24,36</sup>. Poder-se-ia especular a possibilidade de necrose ou injúria dos miócitos, decorrentes da rejeição, serem responsáveis pela diminuição da reserva contrátil do VE. Contra esta teoria reside o fato de que a alteração na reserva de contratilidade reverte plenamente após a terapêutica com sucesso, além de não ocorrer prejuízo na contratilidade em repouso. Provavelmente, a injúria que ocorre nos miócitos, e não a necrose, bem como alterações da geometria destes miócitos pelo edema intersticial, tem uma contribuição na diminuição da reserva contrátil de uma maneira reversível<sup>37,38</sup>.

Outra possibilidade seria a diminuição da reserva coronariana, durante os episódios de rejeição, relatada por Nitenberg e col<sup>39</sup>. Esta poderia contribuir para diminuição temporária da reserva de contratilidade, muito embora, não seja possível, afastar a presença de aterosclerose coronariana acelerada, comum em pacientes após um ano de seguimento, como mecanismo de redução da reserva coronária<sup>40,41</sup>.

Uma terceira hipótese seria a presença de um defeito reversível na via beta-receptor-proteína-G-adenililciclase causada pela rejeição. Esta proteína, em última instância, aumentaria a concentração intracelular de cálcio, via AMP cíclico e, portanto, este defeito prejudicaria a estimulação beta-adrenérgica pela dobutamina.

Outro aspecto a ser considerado é o fato do coração transplantado apresentar supersensibilidade do nó sinusal (de origem pré-sináptica) a catecolaminas circulantes<sup>42</sup>, bem como tem os outros receptores adrenérgicos intactos e também supersensíveis<sup>36</sup>. Assim, os episódios de rejeição

poderiam deprimir as vias de estimulação cronotrópica<sup>43</sup>, contribuindo para uma menor resposta contrátil. O menor aumento da FC observado no grupo B, após a infusão de dobutamina, poderia, *per se*, ter significativa influência na análise da reserva de contratilidade.

Concluindo, o VE de pacientes submetidos a transplante cardíaco apresenta, em ausência de episódio de rejeição, estado contrátil e reserva de contratilidade normais. Na presença de episódio de rejeição, os pacientes podem apresentar estado contrátil normal, porém, com depressão da reserva de contratilidade.

## Referências

1. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report - 1995. *J Heart Transplant* 1995; 14: 805-15.
2. Disesa VJ, Masetti P, Diaco M, Schoen FJ, Marsh JD, Cohn LH - The mechanism of heart failure caused by cardiac allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 46-9.
3. Winters GL - The pathology of heart allograft rejection. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 266-72.
4. Ciliberto GR, Cataldo G, Cipriani M et al - Echocardiographic assessment of cardiac allograft rejection. *Eur Heart J* 1989; 10: 400-8.
5. Graziosi P, Fiorelli A, Cattani C et al - Importância da rejeição aguda na evolução morfológico-funcional do VE no transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl II): 206.
6. Antunes ML, Spontnitz HM, Clark MB et al - Long-term function of human cardiac allografts assessed by two-dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 275-84.
7. Paulsen W, Magid N, Sagar K, Hastillo A et al - Left ventricular function of heart allografts during acute rejection: an echocardiographic assessment. *J Heart Transplant* 1985; 4: 525-9.
8. Graziosi P, Fiorelli A, Cattani C et al - Análise evolutiva da geometria e função de VE em 5 anos de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl II): 205.
9. Frist WH, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC, Shumway NE - Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 685-93.
10. Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy S et al - Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985; 71: 487-94.
11. Reid CJ, Yacoub MH - Determinants of left ventricular function one year after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1988; 59: 397-402.
12. Follansbee WP, Kiernan JM, Curtiss EI, Zerbe TR, Mock C, Kormos RL - Changes in left ventricular systolic function that accompany rejection of the transplanted heart: a serial radionuclide assessment of fifty-three consecutive cases. *Am Heart J* 1991; 121: 548-56.
13. McGiffin DC, Karp RB, Logic JR, Tauxe WN, Ceballos R - Results of radionuclide assessment of cardiac function following transplantation of the heart. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 382-6.
14. Wisenbaugh T - Does normal pump function belie muscle dysfunction in patients with chronic severe mitral regurgitation? *Circulation* 1988; 77: 607-12.
15. Weber KT, Janicki JS - The dynamics of end-systolic measures of ventricular performance. *Fed Proc* 1984; 43: 2418-22.
16. Carabello BA, Spann JF - The uses and limitations of end-systolic indexes of lv function. *Circulation* 1984; 69: 1058-64.
17. Borow KM, Green IH, Grossman W, Braunwald E - Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans: normal values and sensitivity to inotropic states. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1301-8.
18. Colan SD, Borow KM, Neuman A - The left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 715-24.
19. Borow KM, Grossman W - Clinical use of pressure-dimension and stress-shortening relations in systole and diastole. *Fed Proc* 1984; 43: 2414-17.
20. Borow KM, Neumann A, Wynne J - Sensitivity of end-systolic pressure-dimension and pressure-volume relations to the inotropic state in humans. *Circulation* 1982; 65: 988-97.
21. Sagawa K, Suga H, Shoukas A, Bakalar KM - End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* 1977; 40: 748-53.
22. Weyman AE - Principles and Practice of Echocardiography. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994.
23. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH - Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation* 1985; 71: 866-72.
24. Scheidt W, Neudert J, Erdmann E, Kemkes BM, Gokel JM, Autenrieth G - Contractility of the transplanted, denervated human heart. *Am Heart J* 1991; 121: 1480-8.
25. Billingham M - Myocardial biopsies for detection of acute rejection for the transplanted heart. *J Heart Transplant* 1982; 1: 25-30.
26. Marsh JD, Green IH, Wynne J, Cohn PF, Grossman W - Left ventricular end-systolic pressure-dimension and stress-length relations in normal human subjects. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1311-17.
27. Hagan AD, De Maria AN - Clinical applications of two-dimensional echocardiography and cardiac doppler. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little Brown 1989.
28. Bolling SF, Putnam JB, Abrams GD, Mckay AM, Deeb GM - Hemodynamics versus biopsy findings during cardiac transplant rejection. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 52-5.
29. Borow K - An integrated approach to the noninvasive assessment of left ventricular systolic and diastolic performance. In: Sutton MSJ, Oldershaw PJ, ed - Textbook of Adult and Pediatric Echocardiography and Doppler. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1989; 97-153.
30. Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin IP - Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 1977; 56: 845-52.
31. Moraes AV, Marrara JP, Rati M et al - Análise das propriedades mecânicas do ventrículo esquerdo em portadores de valvopatia aórtica. *Arq Bras Cardiol* 1989; 53: 327-32.
32. Mckay RG, Aroesty JM, Heller GV et al - Left ventricular pressure-volume diagrams and end-systolic pressure-volume relations in human beings. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 301-12.
33. Reichel N, Wilson J, Sutton MSJ - Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65: 99-108.
34. Cohn JN, Burke IP - Diagnosis and treatment - drugs five years later: nitroprusside. *Ann Intern Med* 1979; 91: 752-57.
35. Majerus TC, Dasta JF, Bauman JL - Dobutamine: ten years later. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 245-54.
36. Kent KM, Cooper T - The denervated heart - a model for studying autonomic control of the heart. *N Eng J Med* 1974; 291: 1017-21.
37. Nitenberg A, Tavolaro O, Benvenuti C et al - Recovery of a normal coronary vascular reserve after rejection therapy in acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1990; 81: 1312-18.
38. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman J, Hunt S - Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
39. McMahon JT, Ratliff NB - Regeneration of adult human myocardium after acute heart transplant rejection. *J Heart Transplant* 1990; 9: 554-67.
40. Hosenpud JD, Norman DJ, Cobanoglu A, Floten HS, Conner RN, Starr A - Serial echocardiographic findings early after heart transplantation: evidence for reversible right ventricular dysfunction and myocardial edema. *J Heart Transplant* 1987; 6: 343-7.
41. Narrod J, Kormos R, Armitage J, Hardesty R, Ladowski J, Griffith B - Acute rejection and coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989; 8: 418-21.
42. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR - Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989; 79: 344-9.
43. Heinz G, Laufer G, Ohner T, Gasic S, Laczkovics A - Analysis of heart rate changes in cardiac transplant recipients related to graft rejection. *Am J Cardiol* 1990; 66: 647-8.