

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

Karla Cordeiro Gonçalves

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DOENÇA VASCULAR
DO ENXERTO EM UMA COORTE DE PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE CARDÍACO**

Belo Horizonte

2019

Karla Cordeiro Gonçalves

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DOENÇA VASCULAR
DO ENXERTO EM UMA COORTE DE PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE CARDÍACO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Maria da Consolação Vieira Moreira

Belo Horizonte
2019

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Reitora: **Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

Vice-Reitor: **Prof. Alessandro Fernandes Moreira**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Prof. Fabio Alves da Silva Junior**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Mário Fernando Montenegro Campos**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: **Profa. Alamanda Kfoury Pereira**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Profa. Eli Iola Gurgel Andrade**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Profa. Valéria Maria Augusto**

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:
Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Letícia Lemos Jardim – Discente Titular

Ricardo Mesquita Camelo – Discente Suplente

Dedico este trabalho aos meus pais que com muito carinho, apoio e incentivo, mesmo distantes, se mostraram e se mostram sempre presentes.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado sabedoria para superar as dificuldades e pela oportunidade desta conquista;

Aos meus pais e meus irmãos, pelo amor, incentivo e apoio incondicionais. Estendo os agradecimentos a toda minha família, pelo apoio e torcida constantes;

À Profa. Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira, pela paciência e sabedoria ímpar. A você minha admiração, carinho e respeito incondicionais.

A toda a equipe do transplante cardíaco pelo apoio oferecido;

Aos pacientes transplantados que através de suas histórias de vida, se disponibilizaram a contribuir com este trabalho;

Aos meus amigos e colegas da UCO HC-UFMG que vibraram por mim e me estenderam à mão nesta caminhada, especialmente Wagner Carvalho de Oliveira, Anna Letícia Miranda, Maria Fernanda Scarcella, Ana Cristina Carioca, Giovana Castro Vilela, Gabriela Freitas Pinheiro e Patrícia Amaro.

Ao meu parceiro de todas às horas, Guilherme de Carvalho Lopes, que me acompanhou e me auxiliou em todos os momentos deste trabalho. A você minha gratidão e carinho.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram o alcance desta realização;

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da conclusão de mais uma etapa em minha vida, o meu muito obrigada!

Pedi, e dar-se-vos-á; buscai, e encontrareis; batei, e abrir-se-vos-á.
Mateus, 7:5-6.

RESUMO

Introdução: O transplante cardíaco (TC) é o tratamento estabelecido para a insuficiência cardíaca (IC) grave e refratária. As complicações tardias, em longo prazo, representam um grave problema que acaba limitando e determinando a expectativa média de vida do paciente transplantado. A doença vascular do enxerto (DVE) é a principal causa de falência do enxerto e morte após o primeiro ano do transplante cardíaco. **Objetivo:** Verificar a associação entre fatores de risco cardiovascular clássicos e a DVE em pacientes submetidos ao transplante de coração. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional de delineamento predominantemente longitudinal, coorte histórica, em que foram avaliados marcadores cardiovasculares clássicos em 178 pacientes transplantados cardíacos e sua relação com a DVE. A DVE foi avaliada em 81 pacientes, aqueles que possuíam cineangiocoronariografia após um ano de TC. Em um recorte transversal, foi avaliado o nível de atividade física, por meio do questionário IPAQ, versão curta, em 135 pacientes transplantados vivos. Associações entre fatores de risco clássicos e não clássicos com a DVE foram realizadas. Toda a amostra foi proveniente de uma instituição universitária do Estado de Minas Gerais no período de 2006 a 2016. **Resultados:** Em uma amostra de 178 pacientes, predominou o sexo masculino (65,73%), com uma mediana de idade de 46 (15-68) anos, cuja principal etiologia da IC que culminou no TC foi a miocardiopatia (MCP) chagásica (42,45%). 79,2% dos pacientes desenvolveram hipertensão arterial sistêmica (HAS) após o TC, 26,97% diabetes, 14,02% obesidade e 38,8% dislipidemia. 1% dos pacientes fumantes no pré TC retornaram ao tabagismo após o procedimento. Dentre os fatores de risco não clássicos, houve uma prevalência de síndrome metabólica (SM) de 31,55% e de sedentarismo de 18,5%. 45,2% foram classificados como ativos fisicamente e 55,5% dos transplantados possuíam excesso de massa corporal (sobrepeso e obesidade). A incidência de DVE foi de 18,5%. O tempo médio para a ocorrência da DVE após o TC foi de 66 meses ($\pm 34,664$), mais prevalente no sexo masculino (80%) e 40% dos casos identificados são casos graves. A presença da DVE não se associou aos fatores de risco clássicos cardiovascular e aqueles não clássicos como SM e sedentarismo. **Conclusão:** Neste estudo foi observado um aumento da ocorrência dos fatores de risco clássicos cardiovascular na coorte de pacientes submetidos ao TC em relação ao período pré TC e uma ocorrência importante de SM e sedentarismo, porém não houve associação entre a DVE e fatores de risco clássicos e não clássicos cardiovascular.

Palavras-chave: Transplante de coração. Doença vascular do enxerto. Oclusão coronária. Doença da artéria coronária. Fatores de risco cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac transplantation (CT) is the established treatment for severe and refractory heart failure (HF). Late complications, represent a serious problem that ends up limiting and determining the average life expectancy of the transplanted patient. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main cause of graft failure and death one year after cardiac transplantation. **Objective:** To verify the association between classic cardiovascular risk factors and CAV in patients submitted to heart transplantation. **METHODS:** This is an observational study with a predominantly longitudinal delineation, a historical cohort, in which classic cardiovascular markers were evaluated in 178 cardiac transplant patients and their relationship with CAV. The CAV was evaluated in 81 patients, those who had coronary angiography after one year of CT. In a cross-sectional study, the level of physical activity was evaluated using the IPAQ questionnaire, short version, in 135 live transplant patients. Associations between classical and non-classical risk factors with CAV were performed. **Results:** A sample of 178 patients was predominantly male (65.73%), with a median age of 46 (15-68), whose primary etiology HF prior CT was chagasic cardiomyopathy (MCP) (42.45%). 79.2% of the patients developed hypertension after the CT, 26.97% diabetes, 14.02% obesity and 38.8% dyslipidemia 1% of pre-TC smokers returned to smoking after the procedure. Among the non-classic risk factors, there was a prevalence of metabolic syndrome (MS) (31.55%) and sedentary lifestyle (18.5%). 45.2% were physically active and 55.5% of the transplanted patients had excess body mass index (overweight and obesity). The incidence of CAV was 18.5%. The mean time to the occurrence of CAV after CT was 66 months (\pm 34,664), more prevalent in males (80%) and 40% of the identified cases were severe cases. The presence of CAV was not associated with classic cardiovascular risk factors and non-classical risk factors such as MS and sedentary lifestyle. **Conclusion:** In this study, an increase in the occurrence of classic cardiovascular risk factors was observed in the cohort of patients submitted to CT in relation to the pre-CT period and an important occurrence of MS and sedentary lifestyle, but there wasn't association between CAV and classic and non-classic risk factors cardiovascular.

Keywords: Heart transplantation. Cardiac allograft vasculopathy. Coronary occlusion. Coronary artery disease. Cardiovascular risk factors.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Sobrevida geral dos receptores de TC do HC-UFMG, no período de 2006 a 2016 (N=240). Brasil, 2018.....	44
GRÁFICO 2 - Porcentagem de ausência de DVE em função do tempo após o TC (n=81)....	53
GRÁFICO 3 - Sobrevida dos receptores de TC de acordo com o nível de gravidade da DVE (n=81)	54
GRÁFICO 4 - Sobrevida para grupos com e sem DVE após o TC (n=81).....	55
GRÁFICO 5 - Sobrevida dos pacientes com DVE em função do tempo após o TC (n=15) ...	56

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Transplantes cardíacos realizados no HC-UFMG de Belo Horizonte, segundo o ano	35
QUADRO 2 - Pacientes vivos submetidos ao TC em acompanhamento no ambulatório do HC-UFMG de Belo Horizonte, segundo o ano do transplante.....	36
QUADRO 3 - Nomenclatura e classificação para DVE segundo a ISHLT	40
QUADRO 4 - Componentes da SM segundo o NCEP-ATP III.....	40
QUADRO 5 - Classificação do nível de atividade física IPAQ	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características clínicas dos receptores de TC do HC-UFMG, no período de 2006 a 2016 (N=240). Brasil, 2018	43
TABELA 2 - Características clínicas dos receptores de TC do HC-UFMG, após aplicados os fatores de exclusão do estudo (n=178). Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018.....	45
TABELA 3 - Ocorrência de HAS em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018.....	46
TABELA 4 - Ocorrência de DM em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018.....	47
TABELA 5 - Ocorrência da obesidade em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018	48
TABELA 6 - Ocorrência da dislipidemia em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018	48
TABELA 7 - Ocorrência do tabagismo em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018	49
TABELA 8 - Identificação da incidência dos fatores de risco clássicos de acordo com o tempo de TC	49
TABELA 9 - Ocorrência da SM em receptores de TC do HC-UFMG (n=168). Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018.....	50
TABELA 10 - Avaliação do IMC de acordo com variáveis clínicas em receptores de TC do HC-UFMG. Período de 2006 a 2016 (n=153). Brasil 2018	51
TABELA 11 - Frequência do uso de imunossupressores em receptores de TC do HC-UFMG (n=178)	51
TABELA 12 - Ocorrência da DVE em receptores de TC do HC-UFMG submetidos à cineangiocoronariografia. Período 2006 a 2016 (n=81).....	52
TABELA 13 - Distribuição da frequência de atividade física em receptores de TC do HC-UFMG (n=135).....	57
TABELA 14 - Distribuição da atividade física de acordo com sexo e idade em receptores de TC do HC-UFMG (n=135).....	57
TABELA 15 - Análise da associação entre Fatores de Risco Cardiovascular e a DVE em receptores de TC do HC-UFMG (n=81)	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance System
CAV	Cardiac Allograft Vasculopathy
CID 10	Classificação Internacional de Doenças
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo II
DMPT	Diabetes Mellitus Pós Transplante
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DVE	Doença Vascular do Enxerto
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol
HLA	Human Leukocyte Antigen
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
ISP	Inibidores do Sinal de Proliferação
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MCP	Miocardiopatia
MCPD	Miocardiopatia Dilatada
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica

SM	Síndrome Metabólica
TC	Transplante Cardíaco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USIV	Ultrassom Intra vascular
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Doença vascular do enxerto	19
2.2 Fatores de risco clássicos cardiovascular após o transplante cardíaco	22
2.1.1 Hipertensão	23
2.2.2 Diabetes	24
2.2.3 Dislipidemia	26
2.2.4 Aumento da massa corporal.....	28
2.2.5 Tabagismo	29
2.3 Síndrome metabólica e prática de atividade física após o transplante cardíaco	30
2.3.1 Síndrome Metabólica.....	30
2.3.2 Prática de atividade física após o transplante cardíaco	31
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
4 MÉTODOS.....	35
4.1 Tipo de estudo	35
4.2 Local, População, Amostra e Período do Estudo.....	35
4.2.1 Critérios de inclusão	36
4.2.2 Critérios de exclusão	36
4.3 Procedimentos, instrumentos de coleta de dados e aspectos éticos.....	37
4.3.1 Etapa I: estudo de coorte histórica longitudinal	37
4.3.2 Etapa II: estudo transversal	41
4.4 Análise estatística.....	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Perfil clínico da população e amostra do estudo.....	43
5.2 Análise dos fatores de risco cardiovascular clássicos na população transplantada cardíaca	45
5.3 Avaliação da síndrome metabólica, massa corporal e uso de imunossupressores após o transplante cardíaco	50
5.4 Avaliação da ocorrência da doença vascular do enxerto nos receptores de transplante cardíaco	52
5.5 Caracterização da prática de atividade física nos pacientes transplantados	56
5.6 Associação entre os Fatores de Risco Clássicos e a Doença Vascular do Enxerto.....	57
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÃO.....	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES	72
ANEXO.....	77

1 INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco (TC) teve início no mundo de forma pioneira, em 1967 e hoje constitui tratamento estabelecido para insuficiência cardíaca (IC) terminal (STEHLIK et al., 2012). Apesar de ter havido melhora nos processos iniciais envolvendo o TC, como preservação do órgão doado, critérios para seleção de receptores, controle da infecção e terapia imunossupressora (LIM et al., 2017), são as complicações tardias que ainda determinam a expectativa de vida média de 11 anos para estes indivíduos (LUND et al., 2015). As principais causas de morte observadas em longo prazo na ordem de importância são neoplasias malignas, doença vascular do enxerto (DVE), falência renal e rejeição crônica (KHUSH et al., 2018). Os indivíduos evoluem para um quadro, onde verifica-se obesidade (MILANIAK et al., 2014), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) (LUND et al., 2016) e aumento da resistência à insulina (CEHIC et al., 2018). Este perfil pode favorecer a ocorrência da DVE (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012).

Caracteristicamente, os pacientes evoluem de modo tardio para um quadro onde aproximadamente 91% dos pacientes apresentam HAS, 51% apresentam disfunção renal, 88% dislipidemia segundo relatório internacional de 2016 (LUND et al., 2016) e, 36% diabetes (DM) segundo relatório de 2017 (LUND et al., 2017). Dados, referentes ao ano de 2011, demonstram que a incidência de 73% de dislipidemia verificada no primeiro ano elevou-se para 91% aos 5 anos após o TC. Enquanto DM e HAS apresentaram prevalência de 40% e 75%, respectivamente após 5 anos (STEHLIK et al., 2011). Todo este quadro característico de síndrome metabólica (SM) poderia contribuir para que 53% destes indivíduos apresentem algum grau de DVE (TAYLOR et al., 2008). A DVE é uma das sequelas que limitam o sucesso em longo prazo do TC (TAYLOR et al., 2008). A patogênese da DVE e sua relação com as alterações metabólicas citadas, ainda não estão completamente esclarecidas (SEGURA; BUJA, 2013).

A inflamação crônica é um forte componente deste quadro no qual a aloimunidade e autoimunidade estão envolvidas (COSTELLO; MOHANAKUMAR; NATH, 2013). As dislipidemias, em geral agravadas pelo uso de imunossupressores, são um dos principais fatores. Este dado pode ser corroborado pelo fato de que o tratamento com estatinas reduz a incidência e a gravidade da DVE (KOBASHIGAWA et al., 1995).

Os imunossupressores são essenciais ao sucesso do TC, novos agentes e estratégias têm sido desenvolvidas ao longo do tempo. O esquema tríplice de imunossupressão (corticosteróides, inibidores de calcineurina e antiproliferativos), recentemente incorporados aos inibidores do sinal de proliferação (ISP), é utilizado pela maioria dos centros transplantadores (TAYLOR et al., 2008). No entanto, paradoxalmente, os efeitos adversos dos imunossupressores também são fatores que limitam a sobrevida após o TC. Tais efeitos incluem neurotoxicidade, insuficiência renal, HAS, doença óssea, DM, dislipidemia, obesidade e doença maligna (COSTANZO et al., 2010). Ou seja, os agentes imunossupressores utilizados favorecem processos metabólicos relacionados à doença aterosclerótica clássica e poderiam estar relacionados com o desenvolvimento da DVE.

De acordo com o registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), a DVE afeta 8% dos sobreviventes no primeiro ano pós-transplante, 30% nos primeiros 5 anos e aproximadamente 50% após 10 anos de TC (LUND et al., 2014).

A DVE diferencia-se da aterosclerose clássica, pois é caracterizada por proliferação celular difusa-concêntrica da camada mediointimal dos vasos (JOHNSON et al., 1988). Não há na DVE uma etiopatogenia única, mas o envolvimento de alterações vasculares caracterizadas por hiperplasia da íntima fibromuscular, aterosclerose e vasculite (inflamação de uma ou mais camadas da parede vascular). Veias e artérias são afetadas. Embora seja incorreto usar os termos "arteriosclerose", "aterosclerose" ou "vasculite" como sinônimos de DVE, combinações destes três processos são componentes desta doença (LU et al., 2011). A deposição de cálcio, utilizada para o diagnóstico da aterosclerose, não é um achado proeminente na DVE, mesmo em artérias gravemente estreitadas (JOHNSON et al., 1988; LU et al., 2011).

No processo de aterosclerose clássica, tem o estresse mecânico da pressão arterial elevada como um de seus principais causadores. A HAS como fator de risco foi reforçada em estudo americano mostrando que 50% dos indivíduos hipertensos maior que 30 anos já apresentaram um evento cardiovascular (WONG et al., 2012).

HAS e dislipidemia frequentemente se associam ao DM configurando a SM e potencializando o risco cardiovascular. O DM favorece a aterosclerose por inúmeros mecanismos. A hiperglicemia induz disfunção endotelial, expressão de moléculas de adesão, maior permeabilidade vascular, estresse oxidativo e favorece modificação das partículas de LDL

(REUSCH; WANG, 2011). Estas doenças, frequentemente acompanhadas de obesidade visceral, apresentam em comum a resistência à insulina. O tecido adiposo hipertrofiado estimula a infiltração de macrófagos e estas células em conjunto secretam citocinas inflamatórias, que comprometem a sinalização da insulina, enquanto a produção de interleucinas anti-inflamatórias se torna reduzida (REUSCH; WANG, 2011).

Outro fator relevante é o peso corporal e o índice de massa corporal (IMC). Rickenbacher et al. (1996) identificaram que a progressão da DVE se correlaciona com a elevação de triglicerídeos e com o peso corporal (RICKENBACHER et al., 1996). Estudos demonstram que o IMC está entre os principais fatores de risco para mortalidade entre pacientes transplantados após 5 anos e permanece, representado pelo peso corporal entre os fatores de risco após 15 anos de TC (STEHLIK et al., 2012). A resistência à insulina aparece, aos 5 anos após transplante, especialmente em pacientes que apresentavam DM antes do procedimento (STEHLIK et al., 2012).

Com relação à DVE, segundo dados da Diretriz para TC de 2018, as medidas preventivas a serem adotadas devem contemplar a orientação para atividades físicas, redução de peso, controle da HAS e DM (BACAL et al., 2018). A obesidade favorece a ocorrência de dislipidemias e está associada a um hábito alimentar inadequado os quais são fatores de risco importantes para processos patológicos e inflamatórios crônicos, como a aterosclerose (CAMPOS et al., 2008). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) para cada 38,7mg/dL de redução da fração LDL-C (*Low Density Lipoprotein Cholesterol*) há uma correspondente redução de 21% nos eventos cardiovasculares (MÄHÖNEN et al., 2004).

Em revisão de literatura Wang (2008) enfatiza que o tratamento da DVE tem sido desapontador, apesar da prescrição de agentes hipolipemiantes, de bloqueadores dos canais de cálcio, de inibidores da enzima conversora da angiotensina e de drogas antiproliferativas. Inclusive, os procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgicos ou percutâneos não têm bons resultados em função do processo obliterativo difuso das coronárias que acontece na DVE. O autor enfatiza que a profilaxia com modificação de fatores de risco para HAS, dislipidemia, hiperglicemia, obesidade e tabagismo, bem como a promoção de programas de exercícios são essenciais (WANG, 2008).

Os fatores de risco para a formação da aterosclerose já estão bem estabelecidos na literatura

(MAHMOOD et al., 2014; ROSS, 1999), sendo a DVE um processo que envolve dano endotelial e inflamatório assim como o processo aterosclerótico, o envolvimento de fatores de risco clássicos na DVE ainda não está bem esclarecido (SEGURA; BUJA, 2013), constituindo-se o principal problema de pesquisa deste estudo.

Diante de todo este contexto, observa-se a relevância das alterações metabólicas no desfecho tardio do TC e para o processo de DVE. Tendo em vista o crescente desenvolvimento da ciência com relação a fatores e marcadores de risco cardiometabólico, sugere-se relevante compreender como se comportam os fatores de risco cardiovasculares em pacientes submetidos ao TC e sua relação com a DVE.

O Programa de TC da instituição de saúde onde o trabalho foi desenvolvido, hospital terciário, é o segundo maior do Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2018) e está entre os 17 principais centros de TC do mundo, em número de procedimentos e resultados, que realizam um quantitativo de 30 a 39 TC por ano (KHUSH et al., 2018). Deste modo, representa um local de referência para execução de um projeto que visa avaliar pacientes submetidos a TC, através da identificação da influência de fatores de risco clássicos sobre a DVE tardia.

Compreender como se comportam fatores de risco cardiovasculares em pacientes submetidos ao TC é relevante para o panorama de saúde pública mundial, tendo em vista a importância da DVE na mortalidade destes indivíduos. Desta forma, o conhecimento da evolução destas variáveis e de sua relação com os resultados tardios, poderá contribuir com a redução das taxas de hospitalização, custos e consequente aumento na sobrevida, com impacto favorável ao sistema de saúde.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença vascular do enxerto

A DVE é uma doença progressiva caracterizada por espessamento intimal difuso (LUND et al., 2014), uma doença fibroproliferativa acelerada que afeta a vasculatura do coração transplantado. A proliferação do músculo liso, o acúmulo de células inflamatórias e a deposição de lipídios causam espessamento intimal circunferencial, difusos e alcança vasos tanto epicárdicos como intramurais, difere-se da aterosclerose em que ocorre lesões epicárdicas focais, excêntricas e proximais (CHIH et al., 2016).

A fisiopatologia da DVE envolve interação entre fatores imunológicos e não imunológicos que desencadeia uma via final comum de inflamação e lesão endotelial, em que se inicia uma cascata de mecanismos de reparação tecidual excessivos, como proliferação, fibrose e remodelamento de células vasculares. A composição da placa pode evoluir de tecido fibroso para um núcleo necrótico ateromatoso com calcificação tardia (CHIH et al., 2016).

A associação de múltiplos fatores de risco, incluindo fatores fisiopatológicos relacionados ao doador, bem como fatores metabólicos e imunológicos relacionados ao receptor podem levar ao desenvolvimento da DVE (LANGSTRAAT et al., 2018).

Múltiplos mecanismos imunológicos desencadeantes de lesão de vasos coronários são inicializados após o sistema imune do hospedeiro reconhecer antígenos de histocompatibilidade não-próprios (HLA - *Human Leukocyte Antigen*) do coração transplantado no processo de alo reconhecimento. Isto é seguido por ativação de células T, formação de anticorpos específicos do doador, ativação de células endoteliais e expressão alterada de citocinas (SKORIĆ et al., 2014). Os macrófagos recrutados para a íntima secretam citocinas (interleucina-1 e -6, fator de necrose tumoral-alfa) e fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento semelhante à insulina-I, fator de crescimento transformador alfa e beta) que causam migração de células do músculo liso para a íntima, proliferação e deposição de matriz extracelular (CHIH et al., 2016). Os receptores de TC que desenvolvem DVE mostram uma maior incidência de incompatibilidade de HLA (SKORIĆ et al., 2014).

Fatores não-imunológicos associados ao aumento do risco de DVE incluem doador mais idoso, receptor mais jovem, sexo, massa corporal do receptor, DM, tabagismo, dislipidemia, HAS, doença coronariana prévia, infecções por citomegalovírus, disfunção precoce do enxerto devido a dano de preservação, lesão de isquemia-reperfusão, bem como a etiologia da morte encefálica do doador e regime de imunossupressão. Fatores não imunológicos causam disfunção e dano endotelial, além de promover a ativação da via de coagulação (CHIH et al., 2016; KRANSDORF et al., 2017; SKORIĆ et al., 2014).

Muitos destes fatores de risco clínicos foram estabelecidos, mas a força de muitas destas associações ainda se mostram inconsistentes (KRANSDORF et al., 2017).

Devido à denervação do sistema nervoso cardíaco aferente e à ausência ou reinervação incompleta do enxerto cardíaco, a maioria dos pacientes submetidos ao TC apresenta-se assintomática, portanto, as primeiras manifestações clínicas de isquemia do enxerto incluem predominantemente IC, arritmias ventriculares, infarto do miocárdio silencioso ou morte súbita (LUC et al., 2018) . Dado à natureza assintomática e progressiva da DVE, é necessária uma vigilância próxima e frequente para receptores de TC (LUC et al., 2018) .

Embora a sobrevida após o TC tenha melhorado consideravelmente, a DVE continua sendo uma das principais complicações em longo prazo, como uma das principais causas de morte e a causa mais frequente de disfunção tardia do enxerto (LANGSTRAAT et al., 2018) . A DVE parece ser responsável por até 15% das mortes após o primeiro ano do TC (LUND et al., 2013).

De acordo com os dados da ISHLT, apesar da incidência e mortalidade relacionadas à DVE terem reduzido nos últimos anos, pelo menos 50% desses pacientes morrem dentro de 5 anos após o diagnóstico, destacando que a eficácia das opções terapêuticas disponíveis ainda são insuficientes para limitar esta doença (MASETTI; POTENA, 2016).

A vigilância de rotina é essencial para o diagnóstico precoce da DVE, já que os pacientes são na maioria assintomáticos, podendo a morte súbita ocorrer a qualquer momento. A detecção precoce da DVE é particularmente desafiadora. A angiografia coronariana continua sendo o padrão atual para o diagnóstico e monitoramento da DVE na maioria das instituições, sendo Classe I nas recomendações de vigilância invasiva, porém apresenta avaliação limitada aos

vasos epicárdicos, além de ser pouco sensível à detecção precoce da doença e visualizar sua característica difusa (CHIH et al., 2016).

A ecocardiografia sob estresse com dobutamina é uma técnica não invasiva, comumente utilizada para triagem da DVE, sendo classe IIa como recomendação de vigilância para a DVE, mas que também possui suas limitações, já que comparando esta técnica à ultrassonografia intravascular (USIV), modalidade invasiva, também de recomendação II A, apresenta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 72%, 83%, 88% e 62%, respectivamente (CHIH et al., 2016).

Para criar uma definição uniforme e possibilitar o estadiamento da DVE, a ISHLT propôs um sistema de graduação baseado na combinação de achados angiográficos e função do enxerto definida por ultrassonografia ou mensuração hemodinâmica invasiva. Foi utilizado para a classificação as iniciais da denominação da DVE na língua inglesa, “*Cardiac Allograft Vasculopathy*” (CAV) como detalhado a seguir: CAV 0 (sem lesões angiográficas detectáveis) = sem vasculopatia; CAV 1 (doença leve) = estenose de tronco de coronária esquerda menor que 50% ou estenose de vaso primário menor que 70% (incluindo artéria coronária descendente anterior, coronária circunflexa e coronária direita) ou qualquer estenose de seus ramos menor que 70%, sem disfunção do enxerto; CAV 2 (doença moderada) = lesão de tronco de coronária esquerda menor que 50% ou estenose de vaso primário único igual ou maior que 70% ou estenose de ramo isolada igual ou maior que 70% em 2 sistemas, sem disfunção do enxerto; CAV 3 (doença grave) = lesão de tronco de coronária esquerda igual ou maior que 50% ou estenose igual ou maior que 70% em dois ou mais vasos primários ou estenose de ramo isolado igual ou maior que 70% em três sistemas; ou ISHLT CAV 1 ou ISHLT CAV 2 com sinais de disfunção do enxerto, definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) igual ou menor que 45% (MEHRA et al., 2010).

O tratamento da vasculopatia pós-transplante não é muito promissor. Pacientes selecionados podem ser tratados com intervenções coronárias percutâneas (ICP), enquanto apenas alguns pacientes são candidatos à cirurgia de revascularização do miocárdio. A revascularização cirúrgica foi tentada no passado, sendo associada a desfechos desfavoráveis e foi, portanto, largamente abandonada na era atual. A ICP para DVE surgiu como uma terapia em grande parte paliativa na era da angioplastia com balão e stents farmacológicos e não-farmacológicos. A

experiência precoce com angioplastia demonstrou a viabilidade da terapia, mas seu uso foi associado a altas taxas de reestenose e à incidência de perda do enxerto (CHENG et al., 2017).

A ICP quando possível, considerando que a doença é caracterizada por lesões coronárias difusas, é uma opção para retardar o retransplante. O retransplante é recomendado para pacientes com DVE avançada. No entanto, existe a restrição do procedimento devido à escassez de órgãos, além de menor sobrevida se comparado ao primeiro TC (SKORIĆ et al., 2014).

Apenas três tipos de fármacos são benéficos na prevenção da DVE: estatinas, bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da proliferação do sinal ou inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (SKORIĆ et al., 2014). As estatinas constituem-se indicação padrão pós-transplante. Além da redução do colesterol, as estatinas também inibem as respostas inflamatórias e imunológicas, incluindo a inibição da citotoxicidade das células natural killer. Os inibidores da mTOR, sirolimus e everolimus inibem a proliferação de músculo liso vascular e fibroblastos (CHIH et al., 2016). O diltiazem mostrou ter benefícios em um estudo apesar de não se ter evidência muito forte (SKORIĆ et al., 2014).

A terapia antiplaquetária não foi bem avaliada no TC. A aspirina é usada empiricamente em alguns centros transplantadores, com base na presumida formação de microtrombos em locais de lesão imunológica no endotélio coronário (CHIH et al., 2016). O ácido micofenólico reduz a progressão do espessamento intimal em comparação com a azatioprina e é o antimetabólito preferido em mais de 80% dos pacientes. Bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina podem melhorar a função microvascular e atrasar o desenvolvimento da DVE (CHIH et al., 2016).

As estratégias atuais de tratamento concentram-se na prevenção do desenvolvimento da DVE, com o controle e/ou modificação dos fatores de risco, vigilância e terapia com estatina e otimização de esquemas imunossupressores (LUND et al., 2014).

2.2 Fatores de risco clássicos cardiovascular após o transplante cardíaco

Comparado com a IC avançada, o TC em candidatos adequadamente selecionados está associado a melhora na sobrevida, no perfil funcional e na qualidade de vida (LUND et al., 2016). HAS, dislipidemia, disfunção renal, DM e DVE são as morbidades mais comuns após o TC (LUND et al., 2016). A obesidade tem sido associada à HAS, DM e dislipidemia,

representando a SM. Esses fatores resultaram em aumento da mortalidade por todas as causas nesses indivíduos (BOZSO et al., 2017).

Apesar de muitos avanços nas técnicas cirúrgicas, abordagens diagnósticas e tratamento da rejeição aguda do enxerto e estratégias imunossupressoras, a sobrevida após o TC é limitada, em longo prazo, pelo desenvolvimento da DVE, que é a segunda causa de morte tardia após o TC e pelos seus efeitos adversos. A prevenção primária da DVE em receptores de TC deve incluir o controle rigoroso da HAS, DM, dislipidemia, tabagismo e obesidade (MILANIAK et al., 2014).

2.1.1 Hipertensão

A HAS é comum após o TC (LINDENFELD et al., 2005) e de acordo com a ISHLT, 71% do pacientes transplantados são identificados como hipertensos no período de 1 ano e 91 % dentro de 5 anos (LUND et al., 2016). A sobrevida dos pacientes submetidos ao TC aumentou significativamente após a incorporação de imunossupressores como ciclosporina A e tacrolimus. No entanto, os inibidores da calcineurina, especialmente a ciclosporina A, tem como principal efeito colateral a HAS, o que os tornou um dos principais problemas cardiovasculares no período após o TC por causa dos efeitos diretos e da insuficiência renal associada (LINDENFELD et al., 2005).

Embora ambos sejam inibidores de calcineurina, a incidência da HAS é menor em pacientes tratados com tacrolimus do que com ciclosporina (LINDENFELD et al., 2005). Dentre os mecanismos fisiopatológicos dessa afecção, está o efeito vasoconstrictor da ciclosporina que desempenha um papel importante na gênese da hipertensão.

A HAS pós transplante é frequente e está associada com aumento da morbimortalidade cardiovascular e subsequente disfunção do enxerto, sendo relatada além de consequência ao uso de imunossupressores, como a outros fatores como idade, excesso de peso, ingestão excessiva de sal, ingestão de álcool e sedentarismo . Uma outra razão, é que a pressão arterial após o TC é caracterizada por um ritmo circadiano alterado sem a queda normal da pressão arterial noturna e com carga hipertensiva maior nas 24 horas (LINDENFELD et al., 2005).

A HAS pós-transplante é muitas vezes difícil de controlar e em grande parte requer uma combinação de vários agentes anti-hipertensivos. Contudo, os betabloqueadores são frequentemente evitados, pois o coração desnervado depende de catecolaminas circulantes para

manter a função cardíaca durante o exercício. Porém dentre os bloqueadores dos canais de cálcio (KITTLESON; KOBASHIGAWA, 2014), o diltiazem é frequentemente usado devido a possível prevenção da DVE e sua inibição do citocromo P450 que permite uma redução na dose dos inibidores de calcineurina (LINDENFELD et al., 2005). Bloqueadores dos canais de cálcio, como anlodipina e nifedipina, são muitas vezes eficazes, mas estes podem resultar em edema de membros inferiores e também aumentar os níveis de inibidores de calcineurina, que devem ser monitorados após a sua introdução (KITTLESON; KOBASHIGAWA, 2014).

No TC, há importantes interações farmacocinéticas com os bloqueadores dos canais de cálcio e importantes interações farmacodinâmicas com os inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) (LINDENFELD et al., 2005), além deste último grupo juntamente com bloqueadores dos receptores de angiotensina não serem totalmente tolerados por causa de disfunção renal ou hipercalemia (KITTLESON; KOBASHIGAWA, 2014). Deve-se levar em conta, portanto que a pressão arterial após o TC é sensível a uma dieta baixa em sódio e que medidas associadas, farmacológicas e não farmacológicas podem ser utilizadas .

2.2.2 Diabetes

O DM é uma complicação comum após o TC. A prevalência desta comorbidade foi de 23% em um ano, aumentando para 37% em 5 anos após TC. Segundo dados do relatório do ano de 2016 da ISHLT (LUND et al., 2016), o DM foi associado a uma redução da sobrevida em longo prazo (LUND et al., 2016).

Enquanto o diabetes mellitus pós transplante (DMPT) engloba questões do período após o transplante, há um número crescente de pacientes com DM pré-transplante, já que o DM não é mais uma contraindicação absoluta ao TC. Indivíduos com DM, mas sem lesão importante de órgão-alvo secundário, alcançaram excelentes resultados em longo prazo. Entretanto, pacientes com complicações microvasculares estabelecidas, controle glicêmico inadequado ou doença vascular periférica difusa ainda são considerados inadequados para o TC (CEHIC et al., 2018). O desenvolvimento de DM de início recente após o transplante é um dos principais determinantes do aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular observada em receptores de transplante (DAVIDSON; WILKINSON, 2004). O DMPT tem sido associado a taxas aumentadas de graves infecções, complicações como rejeição e perda do enxerto,

comprometendo à sobrevida em longo prazo em relação aos não diabéticos (CEHIC et al., 2018).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT estão amplamente correlacionados com o risco de DM preexistente, incluindo idade maior que 40 anos, IMC maior que 25 kg / m², infecção por vírus da hepatite C, etnia hispânica, história familiar de DM e SM. No entanto, um fator importante que contribui para as taxas de DMPT é o papel dos agentes imunossupressores (CEHIC et al., 2018; SHARIF et al., 2014). A terapia imunossupressora padrão para prevenir a rejeição do enxerto inclui corticosteróides e inibidores da calcineurina, ambos associados ao DM (DAVIDSON; WILKINSON, 2004). A variação entre os regimes imunossupressores associada a doses elevadas de esteróides, podem estar relacionadas a uma variabilidade de 74% nas taxas de incidência de DMPT (CEHIC et al., 2018). Portanto, a escolha da terapia imunossupressora pode influenciar consideravelmente o risco de desenvolvimento de DM de início recente após o transplante (DAVIDSON; WILKINSON, 2004).

Tem sido demonstrado que os corticosteróides causam hiperglicemia através de vários mecanismos: indução ou piora da resistência à insulina preexistente, aumento da gliconeogênese hepática enquanto diminui a secreção de insulina e, em longo prazo, estimulando o apetite e subsequente ganho de peso. Além de um efeito inibitório direto dos corticosteroides na liberação de insulina pelas células beta e indução de morte destas células. Estes efeitos dos corticosteroides são dose-dependentes (CEHIC et al., 2018).

Os inibidores de calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, são componentes importantes na maioria dos regimes imunossupressores no TC e, apesar de estarem associados a hiperglicemia e hiperlipidemia, seus efeitos clínicos são de difícil interpretação, devido à administração concomitante de esteróides. Acredita-se que ambos atuam através da diminuição na secreção de insulina. Entretanto, o tacrolimus provoca um maior grau de comprometimento do metabolismo da glicose, sendo relatado um poder diabetogênico até cinco vezes maior que o da ciclosporina (CEHIC et al., 2018), sendo relatado que o tacrolimus pode ser até cinco vezes mais diabetogênico que a ciclosporina (DAVIDSON; WILKINSON, 2004). Os inibidores da mTOR, cujos fármacos representativos da classe são sirolimus e everolimus, também foram implicados na patogênese da DMPT (CEHIC et al., 2018).

Os agentes antiproliferativos, micofenolato mofetil, micofenolato sódico e azatioprina, parecem não afetar o metabolismo da glicose ou ação da insulina, portanto não desempenham um papel sobre a DMPT (CEHIC et al., 2018).

Mesmo acreditando em diferenças entre DM2 (diabetes mellitus tipo 2) e DMPT, a história natural das doenças é semelhante, sendo o início insidioso e indivíduos podem ser assintomáticos em ambas situações (CEHIC et al., 2018). O critério original para DMPT não excluiu a hiperglicemia pós-transplante de estresse quando muitos pacientes estão recebendo grandes doses de corticosteroides, o que pode resolver espontaneamente após a redução gradual das doses imunossupressoras. A recomendação atual é que o diagnóstico de DMPT seja postergado até que o receptor tenha se mantido em sua provável imunossupressão de manutenção e na ausência de infecção aguda. E, assim, o regime imunossupressor deve ser determinado baseado unicamente no melhor resultado para a sobrevivência geral do paciente e do enxerto, independentemente do risco de DMPT (CEHIC et al., 2018).

Quanto ao tratamento, atualmente, não existe um amplo consenso sobre alvos glicêmicos de longo prazo para receptores de TC com DMPT. Para pacientes com DM2 preexistente ou pacientes com DMPT, não existem estudos que tenham estabelecido um agente oral como sendo mais seguro ou mais eficaz. Consequentemente, o DMPT é geralmente gerenciado de acordo com as diretrizes gerais estabelecidas para o gerenciamento do DM2 (CEHIC et al., 2018). E, dentre recomendações dadas no consenso internacional sobre DMPT, em relação a prevenção e tratamento, foi sugerido prevenção e orientação dada a todos os potenciais receptores de transplantes em relação ao risco de desenvolver DMPT e a intervenção pode ser realizada, quando necessária, na forma de terapia farmacológica ou não (SHARIF et al., 2014).

2.2.3 Dislipidemia

Pacientes submetidos ao TC frequentemente desenvolvem dislipidemia, independentemente do perfil lipídico pré-transplante, após cinco anos do TC, 91% dos receptores terão perfil lipídico alterado (SOM; MORRIS; KNIGHT, 2014). Este distúrbio metabólico pode ser influenciado por condições clínicas, regime imunossupressor (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015) e o uso de diuréticos de alça (LINDENFELD et al., 2005).

Um aumento nos níveis plasmáticos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) e triglicérides é típico nos primeiros meses após o TC (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015) e depois caem um pouco após o primeiro ano pós-transplante. Inibidores de calcineurina, prednisona e inibidores da mTOR, todos exacerbam a hiperlipidemia. O tacrolimus tem efeitos semelhantes, embora menos acentuados, sobre o colesterol, que a ciclosporina (LINDENFELD et al., 2005). As mudanças mais notáveis no estado lipídico foram observadas após a introdução de inibidores da mTOR.

O efeito lipogênico dos inibidores da mTOR, não estão totalmente elucidados (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015; SIMHA et al., 2017). A via de sinalização mTOR desempenha um papel na regulação da captação de lipídios no tecido adiposo e sua degradação pela lipase lipoproteína. O rompimento da via mTOR parece inibir a absorção de lipídios nos adipócitos. Os inibidores da mTOR também promovem lipólise, aumentando a lipólise basal em aproximadamente 20% e aumentam a expressão de genes lipogênicos no tecido adiposo. O efeito antilipolítico da insulina é prejudicada na presença do sirolimus e, os inibidores da mTOR podem retardar a eliminação periférica de ácidos graxos (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015).

Os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) tornaram-se um componente integral do manejo farmacológico de pacientes com TC, devido à sua capacidade de reduzir a mortalidade (CEHIC et al., 2018). Antes do uso quase universal da terapia com estatina em receptores de TC, uma correlação clara foi demonstrada entre níveis lipídicos mais elevados e aumento do risco da DVE (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015). As estatinas são tão eficazes na redução do colesterol LDL em receptores de TC quanto na população não transplantada (LINDENFELD et al., 2005).

As estatinas demonstraram ser eficazes na redução do colesterol LDL, tanto na prevenção primária como secundária de eventos cardiovasculares adversos. No entanto, há uma série de preocupações potenciais na prescrição rotineira de estatinas na população transplantada, incluindo interações com inibidores de calcineurina e relatos de rabdomiólise e mialgia (SOM; MORRIS; KNIGHT, 2014).

2.2.4 Aumento da massa corporal

Nas últimas décadas, o excesso de peso e a obesidade se tornaram um problema de saúde pública mundial (BECKMANN et al., 2015). Depois do TC, os receptores frequentemente se tornam obesos. Em longo prazo após o TC, o sobrepeso e a obesidade podem levar ao aumento do risco de complicações cardiovasculares, desenvolvendo a SM (MILANIAK et al., 2014).

As categorias de peso são frequentemente especificadas em termos de IMC, ou seja, o quociente da massa corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros (kg/m^2), conforme classificações realizadas pela OMS (BECKMANN et al., 2015). O IMC pré-transplante superior a 30kg/m^2 está associado a um resultado ruim após o TC. O IMC é um importante preditor de resultados pós-transplante, incluindo sobrevida, morbidade perioperatória, comorbidades cardiovasculares pós-transplante e complicações em longo prazo (MILANIAK et al., 2014).

A obesidade após o TC é uma complicação comum e um conhecido fator de risco para HAS, DM e dislipidemia. Além disso, é um fator de risco para a rejeição do enxerto. A etiologia da obesidade é multifatorial e, entre outras causas, grande parte está relacionada à medicação imunossupressora (LÓPEZ-VILELLA et al., 2015). A prednisona está associada ao aumento do apetite e conseqüente aumento do peso, especialmente quando a dose for maior que 5 mg/dia (BECKMANN et al., 2015). A ciclosporina parece contribuir para o aumento do peso (LÓPEZ-VILELLA et al., 2015).

A obesidade e suas sequelas metabólicas têm sido implicadas como causa de cardiomiopatia independente de doença arterial coronariana, HAS e outras doenças cardíacas (BOZSO et al., 2017).

No geral, o excesso de peso vem como resultado de um balanço energético positivo devido ao aumento do consumo de energia ou diminuição do gasto energético, portanto, estilo de vida sedentário e uma dieta altamente calórica são as causas mais básicas deste quadro. Porém aspectos mais complexos estão por trás desta situação, como aspectos ambientais, psicológicos, biológicos e genéticos influenciando no equilíbrio e consumo de energia, critérios cruciais para desenvolvimento de intervenções (BECKMANN et al., 2015).

Um dos principais objetivos terapêuticos após o transplante de órgãos sólidos é, portanto, prevenir e tratar quaisquer fatores de risco que possam aumentar a ocorrência de novas comorbidades. Com base nas evidências da população geral, o ganho de peso, o excesso de peso e a obesidade devem ser considerados como fatores de risco adicionais para a ocorrência de novas comorbidades após o TC (BECKMANN et al., 2015).

2.2.5 Tabagismo

O tabagismo após o TC afeta significativamente a sobrevivência, acelerando o desenvolvimento da vasculopatia do enxerto e neoplasias (BOTHÁ et al., 2008). Embora a cessação do tabagismo seja um pré-requisito antes da listagem ao TC (BOTHÁ et al., 2008; BACAL et al., 2018), alguns pacientes retornam ao tabagismo após o procedimento (BOTHÁ et al., 2008).

Através do dano endotelial mediado por radicais livres, o tabagismo acelera a aterotrombose vascular coronariana induzindo disfunção endotelial, ativação de leucócitos e plaquetas, peroxidação lipídica, proliferação de músculo liso e um ambiente hematológico pró-trombótico (BOTHÁ et al., 2008).

Botha et al. (2008), identificou estudos prévios sobre tabagismo em receptores de TC que demonstraram uma taxa de recaída de cerca de 12 a 32,5%, aqueles baseados em auto relatos tiveram taxas de recaídas mais baixas em relação aos estudos observados por meio de testes laboratoriais (BOTHÁ et al., 2008).

O tabagismo pós-transplante demonstrou acelerar significativamente o desenvolvimento de vasculopatia no enxerto cardíaco mas, este risco não foi quantificado (BOTHÁ et al., 2008).

2.3 Síndrome metabólica e prática de atividade física após o transplante cardíaco

2.3.1 Síndrome Metabólica

Na população geral, a SM está associada a um aumento de duas vezes o risco de morbimortalidade cardiovascular e aumento de uma vez a mortalidade por todas as causas. É caracterizada pelo aumento da resistência à ação da insulina e alteração no metabolismo de ácidos graxos e lipoproteínas, o que leva a um estado pró-inflamatório, pró-trombótico com disfunção do endotélio vascular que acelera a doença aterosclerótica cardiovascular padrão (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012). Há relatos da associação da SM com a DVE, porém dados sobre esta relação são restritos (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012).

A prevalência de SM, na população geral, variou de 18% a 39%, de acordo com critérios diagnósticos utilizados, diferenças demográficas e raciais (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012). Na população transplantada, ainda são limitados estudos que avaliaram o impacto da SM no TC (SÁNCHEZ-LÁZARO et al., 2011).

O estudo da SM tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes, com repercussões na prática clínica e nas políticas de saúde. Instituições internacionais realizam esforços para que haja consenso quanto aos critérios e sua utilização (ALBERTI et al., 2009). A OMS, o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF), dentre outras instituições, formularam definições para a SM. A definição da OMS preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, o que dificulta a sua utilização. A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de resistência à insulina, facilitando a sua utilização. O consenso do IDF se assemelha à OMS e ainda destaca outros parâmetros relacionados à SM, mas que ainda precisam ser melhor estudados (GRUNDY et al., 2002).

Em 2009, uma nova proposta de adequação quanto à classificação da SM, foi sugerida. Os critérios *Harmonizing the Metabolic Syndrome* (ALBERTI et al., 2009), foram elaborados através de um consenso realizado por diversas instituições internacionais importantes com o intuito de padronização dos critérios para a SM, onde reuniram e sugeriram pontos de cortes para obesidade abdominal de acordo com diferentes populações, sendo o diferencial desta

classificação. Aqueles pacientes que atingissem três critérios mínimos, estariam classificados como portadores da SM.

Para a classificação da SM no presente estudo foi adotada a proposta do NCEP-ATP III, pois além de utilizar dados clínicos e laboratoriais que podem ser facilmente observados nos registros de saúde, foi a opção adotada pelos trabalhos internacionais que citaram a SM após o TC, além do mais, não foi obtido valores de circunferência abdominal nos registros de saúde dos pacientes no presente estudo. A presença de três dos cinco fatores de risco é o bastante para o diagnóstico da SM. A demonstração de resistência insulínica não é um requisito necessário para o diagnóstico da SM, mas a sua presença pelo critério do NCEP-ATP III está presente na maioria dos indivíduos, principalmente quando a obesidade abdominal está presente (GRUNDY et al., 2002).

A atividade física é considerada terapia de primeira escolha junto com uma alimentação adequada para o tratamento de pacientes com SM (BRANDÃO et al., 2005).

2.3.2 Prática de atividade física após o transplante cardíaco

Apesar de ter havido melhora na expectativa de vida do TC, se comparado à população geral, a capacidade para o exercício ainda é reduzida. Fatores específicos para o transplantado podem contribuir para este desempenho reduzido como o uso de imunossuppressores, idade do doador e tempo de isquemia, bem como fatores gerais como comorbidades e condições socioeconômicas (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

A inatividade física e baixo nível de condicionamento físico têm sido considerados fatores de risco para mortalidade prematura tão importantes quanto o fumo, dislipidemia e HAS. E, tendo sido demonstrado na literatura a associação entre estes fatores de risco cardiovascular e sobrevida (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004). O aumento da capacidade de exercício está associado a um melhor prognóstico (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

A obesidade e o sedentarismo são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e deixaram, nas últimas décadas, a esfera dos problemas particulares tornando-se grandes ameaças da saúde pública (COSTA et al., 2011).

Elevadas prevalências de sedentarismo - de 41,6% a 95,4% em municípios brasileiros - e sua associação com fatores de risco para morbidades, indicam a importância de realizar intervenções na tentativa de modificar alguns hábitos do cotidiano. Assim, a prática de atividade física apresenta-se de forma relevante no tratamento e como estratégia preventiva no combate desses fatores (COSTA et al., 2011).

Após o TC os pacientes frequentemente apresentam problemas clínicos pós-operatórios, como descondicionamento físico, atrofia e fraqueza muscular e menor capacidade aeróbia máxima. A atividade física regular tem papel importante na terapêutica dos transplantados, devendo ser iniciada precocemente, se possível ainda na fase hospitalar, dando prosseguimento pós-alta hospitalar, para que possam retornar a um estilo de vida normal, próximo do que tinham antes da doença, permitindo um convívio social satisfatório, com retorno a uma vida ativa e produtiva (GUIMARÃES et al., 2004).

A reabilitação cardíaca após o TC, ainda tem uma abordagem conservadora, principalmente devido às incertezas e preocupações relacionadas à desnervação com consequente incompetência cronotrópica e comprometimento parassimpático (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

Embora tenha se documentado os efeitos positivos do exercício após o TC, pouco se sabe sobre o tipo, frequência e intensidade do exercício que proporcionam os maiores benefícios para a saúde. Restrições de exercícios são aplicadas ao coração transplantado e desnervado, muitas vezes baseado em cautela por parte de profissionais. Além disso, os efeitos em longo prazo do exercício sobre comorbidades e sobrevivência também não estão esclarecidos (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

O VO₂ pico, medida padrão ouro da capacidade física, é definida como a capacidade máxima do sistema cardiovascular de fornecer oxigênio para os músculos em atividade e do músculo em exercício para extrair oxigênio do sangue, é frequentemente usado como desfecho primário em estudos de intervenção com exercícios após o TC (YARDLEY; GULLESTAD; NYTRØEN, 2018).

Exercícios aeróbicos de alta intensidade e intervalados têm sido repetidamente documentados como tendo efeitos positivos superiores e benefícios para a saúde em comparação com o

exercício moderado. Isso se aplica tanto a indivíduos saudáveis quanto a vários grupos de pacientes, como pacientes com SM, doença arterial coronariana ou IC (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013; YARDLEY; GULLESTAD; NYTRØEN, 2018).

Ainda é limitado o conhecimento sobre o exercício e as complicações relacionadas ao TC. Por isso, orientações atualizadas e baseados nos estudos devem ser encorajados aos profissionais como forma de melhorar o prognóstico e qualidade de vida destes pacientes (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a associação entre fatores de risco cardiovascular clássicos e a doença vascular do enxerto em pacientes submetidos ao transplante de coração.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar os fatores de risco clássicos cardiovascular pré e pós transplante cardíaco;
- Avaliar a ocorrência da DVE de acordo com variáveis clínicas;
- Verificar a associação entre sedentarismo e doença vascular do enxerto;
- Verificar a associação entre síndrome metabólica e doença vascular do enxerto.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico de delineamento predominantemente histórico longitudinal e com um recorte transversal em pacientes que foram submetidos ao TC no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) a partir de 2006.

Baseado nas seguintes hipóteses:

Ho: não há associação entre fatores de risco clássicos e DVE;

H1: há associação entre fatores de risco clássicos e DVE.

4.2 Local, População, Amostra e Período do Estudo

O serviço de TC no HC-UFMG iniciou-se em 2006, com um quantitativo de 240 pacientes e 241 procedimentos, sendo um procedimento retransplante cardíaco, desde o período citado até dezembro de 2016. Deste período, atualmente, são atendidos no ambulatório de cardiologia desta instituição, 143 pacientes transplantados, provenientes das 12 macrorregiões do Estado de Minas Gerais. A população está distribuída conforme o tempo de transplante nos quadros 1 e 2 a seguir.

Quadro 1 - Transplantes cardíacos realizados no HC-UFMG de Belo Horizonte, segundo o ano

Ano do transplante	Número de procedimentos		Total
	Homens	Mulheres	
2016	14	13	27
2015	23	9	32
2014	23	9	32
2013	14	12	26
2012	17	10	27
2011	6	4	10
2010	19	6	25
2009	15	3	18
2008	19	6	25
2007	12	1	13
2006	3	3	06
Total	156	67	241

Fonte: Serviço de cardiologia-HC-UFMG.

Quadro 2 - Pacientes vivos submetidos ao TC em acompanhamento no ambulatório do HC-UFMG de Belo Horizonte, segundo o ano

Ano do transplante	Número de indivíduos		Total
	Homens	Mulheres	
2016	10	10	20
2015	16	5	21
2014	16	8	24
2013	8	8	16
2012	11	8	19
2011	4	2	6
2010	13	2	15
2009	4	1	5
2008	9	4	13
2007	3	0	3
2006	1	0	1
Total	96	48	143

Fonte: Serviço de cardiologia-HC-UFMG.

O estudo foi realizado no ambulatório de cardiologia do HC-UFMG. A amostra foi extraída dos transplantes realizados no período de 2006 até dezembro de 2016. Uma população de 240 indivíduos, que mediante a fatores de exclusão resultou em uma amostra de 178 pacientes, para realização da coorte histórica.

Para o delineamento transversal, foi utilizado amostra de conveniência. Indivíduos transplantados vivos (143), do período de 2006 a 2016, foram convidados a participar. Uma amostra de 135 participantes foi obtida nesta etapa.

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no projeto, todos os pacientes transplantados no período de 2006 a 2016, que aceitaram participar do estudo com idade igual ou superior a 18 anos no momento do início da coleta de dados.

4.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes cujo óbito ocorreu em um tempo inferior há um ano de TC. Excluído análise de retransplante cardíaco no período observado.

4.3 Procedimentos, instrumentos de coleta de dados e aspectos éticos

O estudo consistiu-se em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados 10 anos de coorte histórica, baseando-se em registros físico e eletrônico do serviço de TC do HC-UFMG. Na segunda etapa, os transplantados vivos que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam a um questionário de atividade física. A coleta de dados foi realizada por um período de 18 meses.

O estudo seguiu os preceitos éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG conforme registro CAAE: 60003816.1.0000.5149.

4.3.1 Etapa I: estudo de coorte histórica longitudinal

A busca das variáveis foi realizada através de registros em prontuários, físico e eletrônicos da instituição, onde foram coletados:

- Dados clínicos: diagnóstico médico de DM, dislipidemia, obesidade, HAS, tabagismo e etiologia da IC contidos em prontuário.
- Análise da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Foi considerado HAS uma PAS igual ou maior que 140mmHg ou PAD igual ou maior que 90mmHg em pelo menos duas ocasiões (MALACHIAS et al., 2016) ou uso de medicamentos anti-hipertensivos.
- Dados antropométricos: peso, altura e circunferência abdominal. Os dados de peso e altura foram utilizados para determinação do índice de massa corporal [$\text{Peso-Kg} / (\text{Altura-m})^2$]. A classificação do IMC foi de acordo com cortes adotados pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016), baseados na OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Foi considerado sobrepeso indivíduos que apresentaram IMC de 25 a 29,9 kg/m², obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m². Para condições

de eutrofia e baixo peso, foram considerados IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² e IMC menor que 18,5 kg/m², respectivamente.

- DM: concentração da glicose plasmática em jejum. O diagnóstico de DM foi baseado em duas glicemias de jejum igual ou maior que 126mg/dL ou hemoglobina glicada igual ou maior que 6,5% ou glicose plasmática aleatória maior ou igual a 200mg/dl (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). E, pacientes com história prévia de DM com base em documentação de apoio adequado, ou em uso de hipoglicemiantes.
- Dislipidemia- perfil lipídico: colesterol total, HDL-C (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*), LDL-C e triglicérides. A classificação das dislipidemias ocorreu conforme a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI et al., 2017). Foi considerado dislipidemia, indivíduos que mediante a dois resultados subsequentes, apresentaram aumento isolado do LDL-c maior ou igual a 160 mg/dL, aumento isolado dos triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL, aumento do LDL-c maior ou igual a 160 mg/dL e dos triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL. Redução do HDL-c em homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de triglicérides.
- Tabagismo: em relação ao tabagismo, ainda não há uma definição padronizada na literatura. O critério utilizado para definir fumante regular pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2001) considera fumante o indivíduo que fumou mais de 100 cigarros, ou cinco maços de cigarros, em toda a sua vida e fuma atualmente. No NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) e no BRFSS (*Behavioral Risk Factor Surveillance System*) o fumante regular é discriminado em “fuma todos os dias” ou “fuma alguns dias”. Quanto ao “uso regular”, a OMS considera fumante regular aquele que fuma cinco cigarros por dia há mais de 15 dias (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2001). A Associação Psiquiátrica Americana por meio do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV) inclui como critérios o uso diário de nicotina por semanas, sintomas de abstinência como insônia, ansiedade, irritabilidade, taquicardia que não sejam provocados por distúrbios clínicos, e que provoquem mal-estar com deterioração social ou laborativa do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) Já a Organização Mundial de Saúde, utilizando a Classificação

Internacional de Doenças (CID 10) inclui como critérios para definição de dependência um forte desejo ou compulsão para o uso da substância, dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância, sintomas de abstinência na descontinuação do uso, desenvolvimento de tolerância (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992). Portanto, diante do exposto e o fato do presente estudo se tratar de uma coorte histórica, conhecendo as limitações dos registros de saúde da instituição pesquisada, não foi possível identificar e selecionar critérios específicos adotados pelas diferentes organizações supracitadas para a classificação do tabagismo. Foi definido como tabagista aquele indivíduo que recebeu este diagnóstico em seu prontuário.

- Avaliação da DVE: para avaliar a DVE foi utilizado o laudo de Cinecoronariografia emitido pelo setor de hemodinâmica, que faz parte do protocolo de rotina dos transplantados. Este procedimento, “padrão-ouro” para determinação de obstrução arterial, é realizado anualmente pelos pacientes para controle da evolução do transplante. A extensão da doença coronariana foi avaliada através da classificação da ISHLT (MEHRA et al., 2010). Os escores de gravidade são obtidos a partir da avaliação do leito das coronárias como descrito a seguir no quadro 3:

Quadro 3 - Nomenclatura e classificação para DVE segundo a ISHLT

Classificação	Importância	Definição
CAV0	Não significativa	Sem lesão angiográfica detectável
CAV1	Leve	Tronco de coronária esquerda com lesão angiográfica <50% ou Vaso primário com lesão <70% ou estenose de ramo <70%
CAV2	Moderada	Tronco de coronária esquerda com lesão angiográfica <50% ou vaso primário único com lesão ≥70% ou estenose de ramo isolado em 2 sistemas ≥70%
CAV3	Importante/grave	Tronco de coronária esquerda com lesão angiográfica ≥ 50%; ou 2 vasos primários ou mais com lesão ≥70%; ou estenose de ramo isolado em todos os 3 sistemas ≥70%. Ou CAV 1 ou CAV 2 com disfunção de enxerto (FEVE ≤45%) ou evidência de fisiologia restritiva significativa.

CAV: “*Cardiac Allograft Vasculopathy*”. Vaso primário significa terço proximal e médio da artéria descendente anterior esquerda, circunflexa, ou ramo e artéria coronária direita dominante ou có dominante. Um ramo secundário inclui terço distal do vaso primário ou qualquer segmento entre um grande septal, diagonalis e ramo marginal obtuso ou artéria coronária direita não dominante.

Fonte: Mehra et al., (2010, p. 717-727).

- Avaliação da SM: para definição da SM foram adotados critérios definidos pelo NCEP-ATP III, segundo o mesmo, a SM representa a combinação de pelo menos três componentes (GRUNDY et al., 2002) dos apresentados no quadro 4 a seguir.

Quadro 4 - Componentes da SM segundo o NCEP-ATP III

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	>102 cm
Mulheres	>88cm
Triglicérides	≥150mg/dl
HDL colesterol	
Homens	<40mg/dl
Mulheres	<50mg/dl
Pressão arterial	≥130mmHg ou ≥85mmHg
Glicemia de jejum	≥110mg/dl

Fonte: Grundy et al., (2002, p. p. 421-3143).

4.3.2 Etapa II: estudo transversal

Na segunda etapa, os transplantados vivos, por meio de amostra de conveniência, que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE, responderam um questionário de atividade física.

A prática de atividade física foi avaliada através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta, previamente validado (MATSUDO et al., 2001). O nível de atividade física foi classificado de acordo com a duração em minutos por semana ou por categorias como apresentado no quadro 5.

Quadro 5 - Classificação do nível de atividade física IPAQ

Classificação do nível de atividade física, IPAQ	
1 Muito Ativo	a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.
2 Ativo	a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
3 Irregularmente Ativo	Aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração.
A	a) Frequência: 5 dias/semana ou b) Duração: 150 min / semana
B	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
4 Sedentário	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Fonte: Matsudo et al.; (2001, p. 6-18).

Para melhor análise dos dados, os pacientes foram agrupados em três categorias: ativa, agrupando às categorias muito ativo e ativo, irregularmente ativo para às categorias A e B e sedentário.

4.4 Análise estatística

A análise descritiva foi apresentada como medidas de frequência absoluta e relativa, média com desvio padrão, mediana com mínimo e máximo. A normalidade da distribuição das variáveis foi testada por meio do teste de Kolmogorov smirnov.

Para comparação entre as variáveis foi utilizado o teste Qui-quadrado ou seu correspondente, teste exato de Fisher, sendo utilizado o valor residual ajustado para indicar quais classes se associaram ou possuíam diferença estatística. O teste ANOVA foi utilizado para testar a igualdade entre as médias populacionais. O teste de Kruskal-Wallis, foi utilizado para comparação de medianas entre grupos independentes. Para comparar duas amostras independentes foi utilizado o teste *t-student* ou seu correspondente Mann-Whitney, para aplicações não cumpridas pelo teste anterior.

Para realizar análise de sobrevida, foi utilizado o método de Kaplan Meier, teste não paramétrico e, para comparar distribuições de sobrevivência de duas amostras foi utilizado o teste log-rank.

Para análise multivariada, utilizado regressão de Poisson com matriz de covariâncias robustas.

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences-SPSS* (IBM SPSS Statistics, USA) versão 18. O nível de significância adotado para rejeição da hipótese nula foi de $\alpha=0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil clínico da população e amostra do estudo

A população do estudo foi composta por 240 pacientes que foram submetidos à cirurgia de TC no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2006 a 2016. Para um destes pacientes há o registro de duas cirurgias, retransplante cardíaco, totalizando em 241 cirurgias.

A distribuição da população do estudo, está apresentada na tabela 1. Observa-se que 143 (59,6%) pacientes estavam vivos até o final do período de acompanhamento, 36 (15%) evoluíram a óbito após um ano do TC e 61 (25,4%) foram a óbito com um tempo inferior há um ano após o TC.

A maioria dos pacientes, 166 (69,2%), pertence ao sexo masculino, com uma mediana de idade de 47 anos na data do transplante, sendo que o paciente mais novo tinha 15 anos e o mais idoso tinha 68 anos na data do TC. Em relação à etiologia da IC, a miocardiopatia (MCP) chagásica foi a mais comum entre os pacientes transplantados, com 103 (42,9%) indivíduos, seguida pela miocardiopatia dilatada (MCPD) idiopática com 69 (28,8%) pacientes e, a MCP isquêmica com 36 (15%) transplantados.

Tabela 1 - Características clínicas dos receptores de TC do HC-UFMG, no período de 2006 a 2016 (N=240). Brasil, 2018

VARIÁVEL	n (%)	MEDIANA
Sexo		-
Feminino	74 (30,8)	-
Masculino	166 (69,2)	-
Idade		47 (15-68)
Etiologia da IC		-
MCP chagásica	103 (42,9)	-
MCPD idiopática	69 (28,8)	-
MCP isquêmica	36 (15,0)	-
Outras	32 (13,3)	-
Status paciente		-
Vivo	143 (59,6)	-
óbito < 1 ano	61 (25,4)	-
óbito ≥ 1 ano	36 (15)	-

Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (Miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada), IC (insuficiência cardíaca).

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme o gráfico a seguir, observa-se uma sobrevida de aproximadamente 74,6% após 12 meses de TC, seguida de sobrevidas de 67,08%, 60% e 59,58% aos 25, 75 e 125 meses, respectivamente. A mediana de sobrevida foi de 117 meses, que corresponde a 9,75 anos. Diante da análise, observa-se nesta população uma mortalidade de 25,4% no primeiro ano após o TC e destes, 78,7% evoluíram a óbito nos primeiros 2 meses. Houve uma mortalidade de aproximadamente 40% dos pacientes aos 10 anos após o TC, conforme apresentado no gráfico 1.

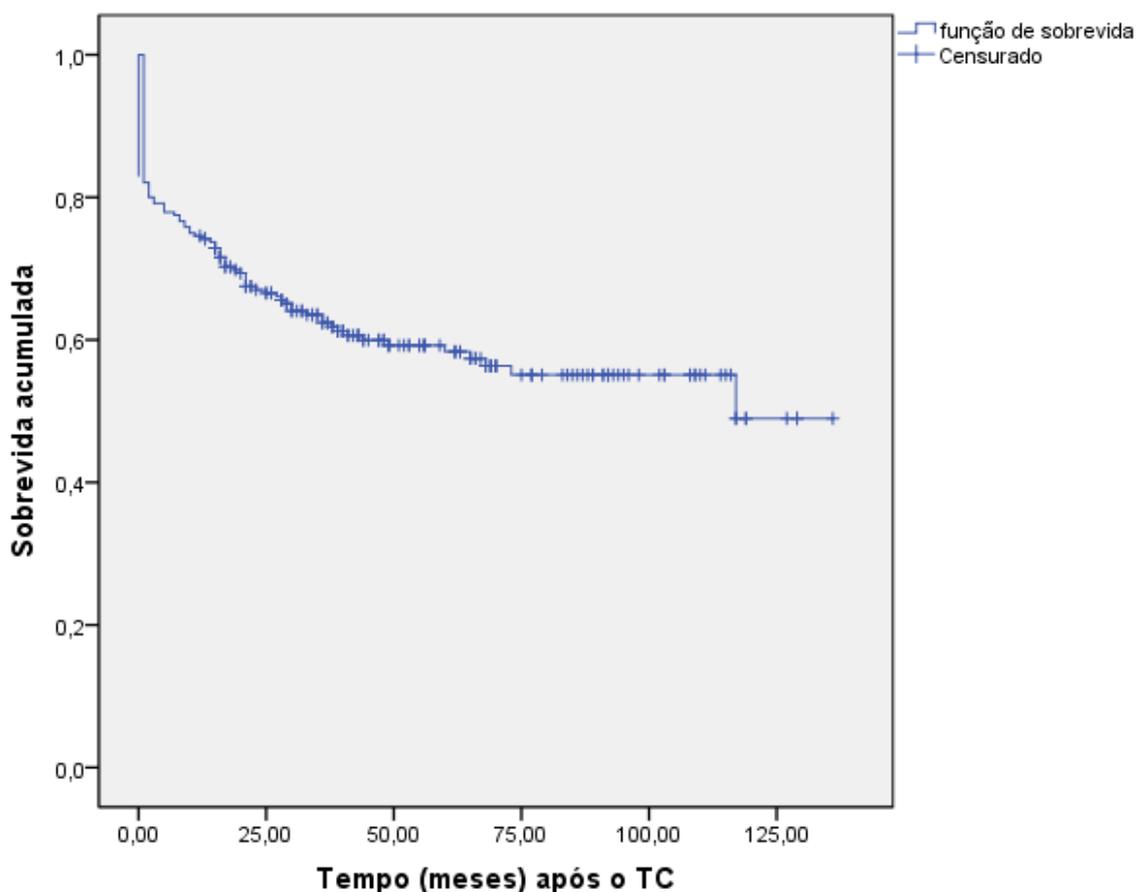


Gráfico 1-Sobrevida geral dos receptores de TC do HC-UFMG, no período de 2006 a 2016 (N=240). Brasil, 2018.

De acordo com os critérios de exclusão, foram retirados do estudo, os pacientes que evoluíram a óbito em um tempo inferior a um ano de TC (61 pacientes) e um paciente vivo por apresentar idade inferior a 18 anos no momento inicial da pesquisa, representando 62 pacientes. 178 pacientes constituíram a amostra deste trabalho. Prevaleceu o sexo masculino com 65,9% dos indivíduos e a MCP chagásica como a etiologia da IC mais frequente, conforme tabela 2.

Tabela 2- Características clínicas dos receptores de TC do HC-UFMG, após aplicados os fatores de exclusão do estudo (n=178). Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

VARIÁVEL	n (%)	MEDIANA
Sexo		
Feminino	61 (34,3)	-
Masculino	117 (65,7)	-
Idade		46 (15-68)
Etiologia da IC		
MCP chagásica	76 (42,7)	-
MCPD idiopática	51 (28,6)	-
MCP isquêmica	27 (15,2)	-
Outras	24 (13,5)	-
Status paciente		
Vivo	142 (79,8)	-
óbito >1 ano	36(20,2)	-

Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 Análise dos fatores de risco cardiovascular clássicos na população transplantada cardíaca

Aproximadamente 85% dos pacientes apresentaram HAS após o TC, porém dos 151 pacientes que apresentaram HAS, 52 (29,5%) já apresentavam antes do TC. A incidência de HAS foi de 99 (79,2%) pacientes, excluindo-se pacientes já expostos ao risco. Não houve diferença significativa entre idade ($p=0,599$) e sexo ($p= 0,174$) entre pacientes com ou sem HAS, apesar de a maioria dos pacientes, 102 (67,5%), que desenvolveram HAS após o TC pertencerem ao sexo masculino. Houve diferença estatística ($p=0,004$) entre etiologia da IC e HAS após o TC, os pacientes portadores de MCP isquêmica pré TC tenderam a ser hipertensos após o TC, conforme apresentado em tabela 3.

Tabela 3-Ocorrência de HAS em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018.

VARIÁVEIS	PRÉ TC (n=176)		PÓS TC (n=177)			P-VALOR
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCIDÊNCIA	
OCORRÊNCIA	52 (29,5%)	124 (70,5%)	151 (85,3%)	26 (14,7%)	99 (79,2%)	
IDADE	-	-	46 (15-68)	46,5 (18-68)	-	0,599
SEXO						0,174
Feminino	-	-	49 (32,5%)	12 (46,2%)	-	
Masculino	-	-	102 (67,5%)	14 (53,8%)	-	
ETIOLOGIA DA IC						0,004
MCP Chagásica	-	-	61 (40,4%)	15 (57,7%)	-	-
MCPD idiopática	-	-	46 (30,5%)	4 (15,4%)	-	-
MCP isquêmica	-	-	27 (17,9%)	0 (0%)	-	-
Outras	-	-	17 (11,3%)	7 (26,9%)	-	-

Missing pré TC n: 2 (1,1%), Missing pós TC: 1 (0,6%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

A incidência de DM na população transplantada foi de 41 (27%) pacientes, pois dos 65 (36,9%) pacientes que apresentaram DM pós transplante, 24 (13,6%) pacientes já apresentavam este quadro antes do procedimento. A idade dos pacientes diabéticos após o TC foi maior em relação aos não diabéticos ($p=0,013$). Nota-se que tanto para aqueles que desenvolveram diabetes pós transplante quanto aqueles que não desenvolveram, a maioria pertence ao sexo masculino, porém não houve associação entre sexo e DM ($p=0,198$) após o TC. Conforme tabela 4.

Tabela 4- Ocorrência de DM em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFMG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

VARIÁVEIS	PRÉ TC (n=177)		PÓS TC (n=176)			P-VALOR
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCIDÊNCIA	
OCORRÊNCIA	24 (13,6%)	153 (86,4%)	65 (36,9%)	111 (63,1%)	41 (27%)	
IDADE	-	-	51 (15-68)	44 (16-68)	-	0,013
SEXO						0,142
Feminino	-	-	27 (41,5%)	34 (30,6%)	-	
Masculino	-	-	38 (58,5%)	77 (69,4%)	-	
ETIOLOGIA DA IC						0,198
MCP Chagásica	-	-	25 (38,5%)	50 (45,0%)	-	-
MCPD idiopática	-	-	20 (30,8%)	30 (27,0%)	-	-
MCP isquêmica	-	-	14 (21,5%)	13 (11,7%)	-	-
Outras	-	-	6 (9,2%)	18 (16,2%)	-	-

Missing pré TC n: 1 (0,6%), Missing pós TC: 2 (1,1%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

A incidência de obesidade pós transplante foi de 28 (16,6%) pacientes. Nem todos os obesos pré TC, se mantiveram com este perfil após o procedimento. Dos 34 (19,4%) pacientes que apresentaram obesidade pós-transplante, 6 (3,4%), já apresentavam antes do TC. Não houve diferença de idade ($p=0,726$) e sexo ($p=0,346$) entre os pacientes que apresentaram ou não obesidade pós TC. Houve associação estatística ($p=0,034$) entre etiologia da IC e obesidade após o TC. Os pacientes incluídos no grupo de outras etiologias da IC, estão dentre aqueles que menos desenvolveram obesidade após o TC. Conforme tabela 5.

Tabela 5- Ocorrência da obesidade em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

VARIABLES	<u>PRÉ TC (n=177)</u>		<u>PÓS TC (n=175)</u>			P-VALOR
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCIDÊNCIA	
OCORRÊNCIA	*11 (6,21%)	166 (93,8%)	34 (19,4%)	141 (80,6%)	28 (16,6%)	-
IDADE	-	-	48 (21-67)	45 (15-68)	-	0,726
SEXO						0,346
Feminino	-	-	14 (41,2%)	46 (32,6%)	-	
Masculino	-	-	20 (58,8%)	95 (67,4%)	-	
ETIOLOGIA DA IC						0,034
MCP Chagásica	-	-	11 (32,4%)	63 (44,7%)	-	
MCPD idiopática	-	-	14 (41,2%)	36 (25,5%)	-	
MCP isquêmica	-	-	8 (23,5%)	19 (13,5%)	-	
Outras	-	-	1 (2,9%)	23 (16,3%)	-	

Missing pré TC n: 1 (0,6%), Missing pós TC: 3 (1,7%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada). *4 indivíduos dos obesos pré TC, não mantiveram o padrão de obesidade após o TC e 1 indivíduo não havia informações que pudesse confirmar ou descartar a obesidade pós TC.

Fonte: Dados da pesquisa.

A incidência de dislipidemia entre os transplantados foi de 67 (40,9%) pacientes. Dos pacientes dislipidêmicos antes do TC (15), 3 pacientes não mantiveram o perfil dislipidêmico após o TC. Não houve associação entre sexo, idade e etiologia da IC com o desenvolvimento de dislipidemia após o TC. Conforme tabela 6.

Tabela 6 - Ocorrência da dislipidemia em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFG. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

VARIABLES	<u>PRÉ TC (n=175)</u>		<u>PÓS TC (n=177)</u>			P-VALOR
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCIDÊNCIA	
OCORRÊNCIA	*15 (8,6%)	160 (91,4%)	79 (44,6%)	98 (55,4%)	67 (40,9%)	-
IDADE	-	-	48,50 (20-68)	45 (15-67)	-	0,140
SEXO						0,189
Feminino	-	-	31 (39,2%)	30 (30,6%)	-	-
Masculino	-	-	48 (60,8%)	68 (69,4%)	-	-
ETIOLOGIA DA IC						0,574
MCP Chagásica	-	-	35 (44,3%)	41 (41,8%)	-	-
MCPD idiopática	-	-	22 (27,8%)	28 (28,6%)	-	-
MCP isquêmica	-	-	14 (17,7%)	13 (13,3%)	-	-
Outras	-	-	8 (10,13%)	16 (16,33%)	-	-

Missing pré TC n: 3 (1,7%), Missing pós TC: 1 (0,6%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada). *3 indivíduos dislipidêmicos pré TC, não mantiveram o quadro de dislipidemia após o TC.

Fonte: Dados da pesquisa.

O retorno ao tabagismo após o TC ocorreu em 2 (1,1%) pacientes. Não houve casos novos de tabagismo após o TC declarados. 65 (36,7%) pacientes fumavam antes do TC e como recomendação ao procedimento, são orientados a cessação do hábito. Não houve, portanto, associação entre idade, sexo e etiologia com tabagismo após o TC. Conforme tabela 7.

Tabela 7 - Ocorrência do tabagismo em receptores de TC pré e pós procedimento HC-UFGM. Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

VARIÁVEIS	PRÉ TC (n: 177)		PÓS TC (n: 176)			P-VALOR
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCIDÊNCIA	
OCORRÊNCIA	65 (36,7%)	112 (63,3%)	2 (1,1%)	174 (%)	2 (1,1%)	
IDADE	-	-	37 (34-40)	46 (15-68)	-	0,238
SEXO						1,000
Feminino	-	-	1 (50%)	60 (34,5%)	-	
Masculino	-	-	1 (50%)	114 (65,5%)	-	
ETIOLOGIA DA IC						0,161
MCP Chagásica	-	-	0 (0 %)	75 (43,1%)	-	-
MCPD idiopática	-	-	1 (50 %)	49 (28,2%)	-	-
MCP isquêmica	-	-	0 (0 %)	27 (15,5%)	-	-
Outras	-	-	1 (50%)	23 (13,2%)	-	-

Missing pré TC n: 1 (0,6%), Missing pós TC: 2 (1,1%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

Os pacientes transplantados desenvolveram HAS, DM, dislipidemia e obesidade, em sua grande maioria, nos primeiros anos após o TC, assim como o retorno ao tabagismo que ocorreu no primeiro ano pós transplante.

Tabela 8 - Identificação da incidência dos fatores de risco clássicos de acordo com o tempo de TC

VARIÁVEIS	HAS	DM	DISLIPIDEMI	OBESIDAD	TABAGISM
	n= 99 (100%)	n= 41 (100%)	A n= 67 (100%)	E n=28 (100%)	O n= 2 (100%)
APÓS 1 ANO	89 (89,9)	29 (70,73)	59 (89,04)	21 (75)	2 (100)
APÓS 3 ANOS	6 (6,1)	4 (9,76)	6 (8,22)	4 (14,29)	-
APÓS 5 ANOS	4 (4,0)	8 (19,51)	2 (2,74)	2 (7,14)	-
APÓS 10 ANOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,57)	-

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Avaliação da síndrome metabólica, massa corporal e uso de imunossupressores após o transplante cardíaco

A maioria dos pacientes, 68,45%, não apresentaram SM. Observa-se que a idade mediana dos pacientes que possuem SM, 52 (20-67) anos, foi maior quando comparada com aqueles que não possuem, 46 (15-68), porém não houve diferença significativa, $p=0,152$, entre idade e SM. Assim como não houve associação entre sexo, etiologia da IC e SM. Conforme apresentado em tabela 9.

Tabela 9 - Ocorrência da SM em receptores de TC do HC-UFMG (n=168). Período de 2006 a 2016. Brasil, 2018

Variável	Síndrome Metabólica		P-valor
	SIM n=53 (31,5%)	NÃO n= 115(68,5%)	
Idade	47,9 ($\pm 11,47$)	45,0 ($\pm 12,60$)	0,152
Sexo			0,650
Feminino	17 (32,1%)	41 (35,7%)	
Masculino	36 (67,9%)	74 (64,3%)	
Etiologia da IC			0,313
MCP chagásica	21 (39,6%)	51 (44,3%)	
MCPD idiopática	19 (35,8%)	29 (25,2%)	
MCP isquêmica	9 (17,0%)	17 (14,8%)	
Outras	4 (7,5%)	18 (15,7%)	

Missing 10 (5,6%). Frequência (%), mediana (mínimo-máximo), IC (insuficiência cardíaca), MCP (Miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

A classificação do IMC da coorte analisada está representado na tabela abaixo. Observa-se que a maioria dos pacientes são eutróficos (39,9%), uma pequena parcela desnutrida (4,6%). Não houve associação entre idade, sexo, etiologia da IC e classificações do IMC. Conforme tabela 10.

Tabela 10 - Avaliação do IMC de acordo com variáveis clínicas em receptores de TC do HC-UFMG. Período de 2006 a 2016 (n=153). Brasil 2018

Variáveis	CLASSIFICAÇÃO IMC				p-valor
	Desnutrição	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	
n (%)	7 (4,6)	61 (39,9)	53 (34,6)	32 (20,9)	
Idade	45 (\pm 15,9)	46 (\pm 14,0)	48 (\pm 11,3)	47,50 (\pm 11,27)	0,723
Sexo					0,301
Feminino	3 (42,9%)	17 (27,9%)	19 (35,8%)	15 (46,9%)	
Masculino	4 (57,1%)	44 (72,1%)	34 (64,2%)	17 (53,1%)	
Etiologia da IC					0,556
MCP chagásica	4 (57,1%)	28 (45,9%)	24 (45,3%)	11 (34,4%)	
MCPD idiopática	2 (28,6%)	17 (27,9%)	11 (20,8%)	11 (34,4%)	
MCP isquêmica	0 (0%)	7 (11,5%)	9 (17,0%)	8 (25,0%)	
Outras etiologias	1 (14,3%)	9 (14,8%)	9 (17,0%)	2 (6,3%)	

Missing 25 (14,0%). Frequência (%), média (desvio padrão), IC (insuficiência cardíaca), MCP (Miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

A terapia imunossupressora utilizada pelos transplantados cardíacos está representada na tabela abaixo. Micofenolato mofetil, tacrolimus e sirolimus são os imunossupressores mais utilizados dentre às classes medicamentosas antiproliferativos, inibidores de calcineurina e inibidores do sinal de proliferação, respectivamente. Aproximadamente 81% faziam uso de corticosteróides em sua última avaliação. Conforme tabela 11.

Tabela 11 - Frequência do uso de imunossupressores em receptores de TC do HC-UFMG (n=178)

IMUNOSSUPRESSORES	n(%)
INIBIDORES DE CALCINEURINA	169 (94,94%)
Ciclosporina	35 (20,71%)
Tacrolimus	134 (79,29%)
AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS	177 (99,44%)
Micofenolato Mofetil	135 (76,27%)
Micofenolato Sódico	41 (23,16%)
Azatioprina	1 (0,56%)
CORTICOSTERÓIDES	145 (81,46%)
INIBIDORES DO SINAL DE PROLIFERAÇÃO	7 (03,93%)
Everolimus	1 (14,29%)
Sirolimus	6 (85,71%)

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 Avaliação da ocorrência da doença vascular do enxerto nos receptores de transplante cardíaco

A avaliação da presença da DVE foi realizada em 81 pacientes que se submeteram ao exame de cineangiocoronariografia após o TC. Após a análise dos exames, foi detectado que 15 (18,5%) pacientes desenvolveram a DVE, incluindo CAV 1 (n=6, 40%), CAV 2 (n=3, 20%) e CAV 3 (n= 6, 40%). Não houve associação entre idade e a ocorrência da DVE (p=0,657), a maioria dos pacientes, 12 (80%), pertencem ao sexo masculino e a etiologia da IC mais prevalente dentre os que tiveram DVE foi a MCP chagásica 8 (53,3%), porém não houve associação entre a presença da DVE, sexo (p=0,157) e etiologia da IC (p=0,482). Conforme tabela 12.

Tabela 12 - Ocorrência da DVE em receptores de TC do HC-UFMG submetidos à cineangiocoronariografia. Período 2006 a 2016 (n=81)

Variáveis	DVE		p-valor
	SIM- 15 (18,5%)	NÃO- 66 (81,5%)	
Idade	49 (29-61)	45 (18-63)	0,657
Sexo			0,157
Feminino	3 (20)	26 (39,4)	
Masculino	12 (80)	40 (60,6)	
Etiologia da IC			0,482
MCP chagásica	8 (53,3)	24 (36,4)	
MCPD idiopática	2 (13,3)	19 (28,8)	
MCP isquêmica	3 (20)	10 (15,2)	
Outras etiologias	2 (13,3)	13 (19,7)	
Gravidade da DVE			-
Leve (CAV 1)	6 (40%)	-	
Moderada (CAV 2)	3 (20%)	-	
Grave (CAV 3)	6 (40%)	-	

Missing 97 (54,5%). DVE (Doença Vascular do Enxerto), frequência (%), mediana (mínimo-máximo), MCP (Miocardiopatia), MCPD (miocardiopatia dilatada).

Fonte: Dados da pesquisa.

O tempo médio para a ocorrência da DVE após o TC foi de 66 meses ($\pm 34,664$). Conforme apresentado em gráfico 2.

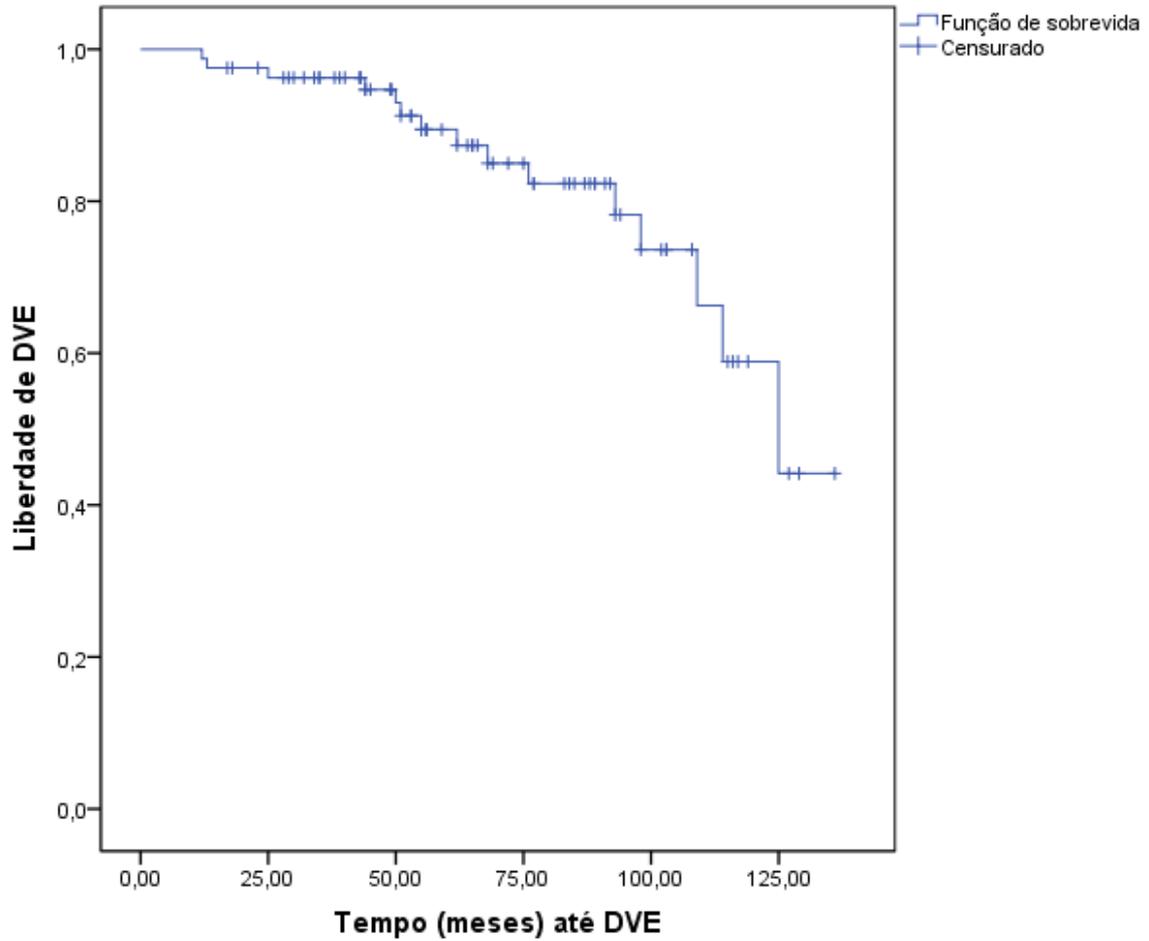


Gráfico 2 - Porcentagem de ausência de DVE em função do tempo após o TC (n=81)

Não houve diferença estatística na sobrevivência dos indivíduos entre os níveis de gravidade da DVE ($p=0,345$). A gravidade da DVE não afetou o desfecho. Conforme gráfico 3.

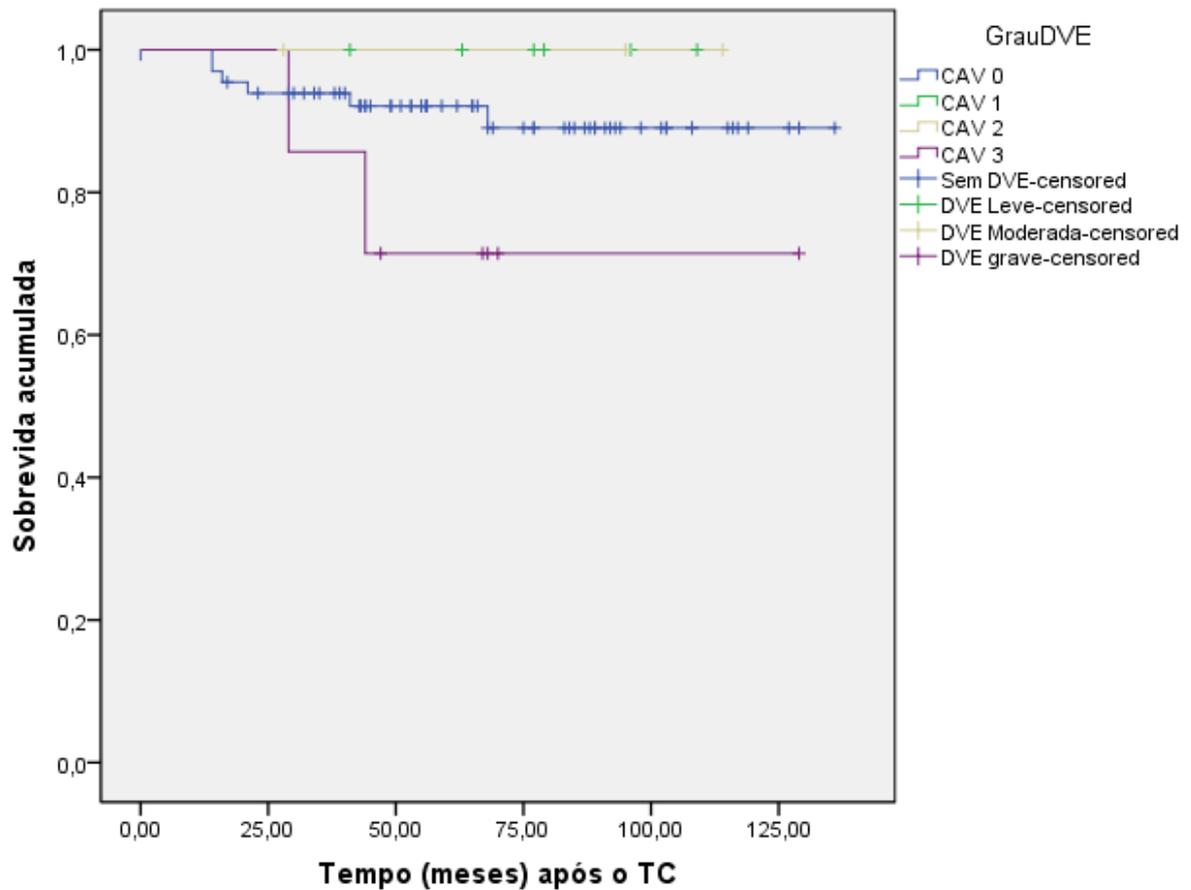


Gráfico 3 - Sobrevida dos receptores de TC de acordo com o nível de gravidade da DVE (n=81)

Dentre os pacientes com cineangiocoronariografia após TC, oito morreram, destes, dois estavam dentre aqueles com diagnóstico de DVE. A sobrevivida média dos pacientes que não apresentaram DVE foi de 124,7 meses e a sobrevivida média dos pacientes que apresentaram DVE foi de 115,3 meses. Não houve diferença estatística na sobrevivida entre os grupos com e sem DVE ($p= 0,707$). Conforme gráfico 4.

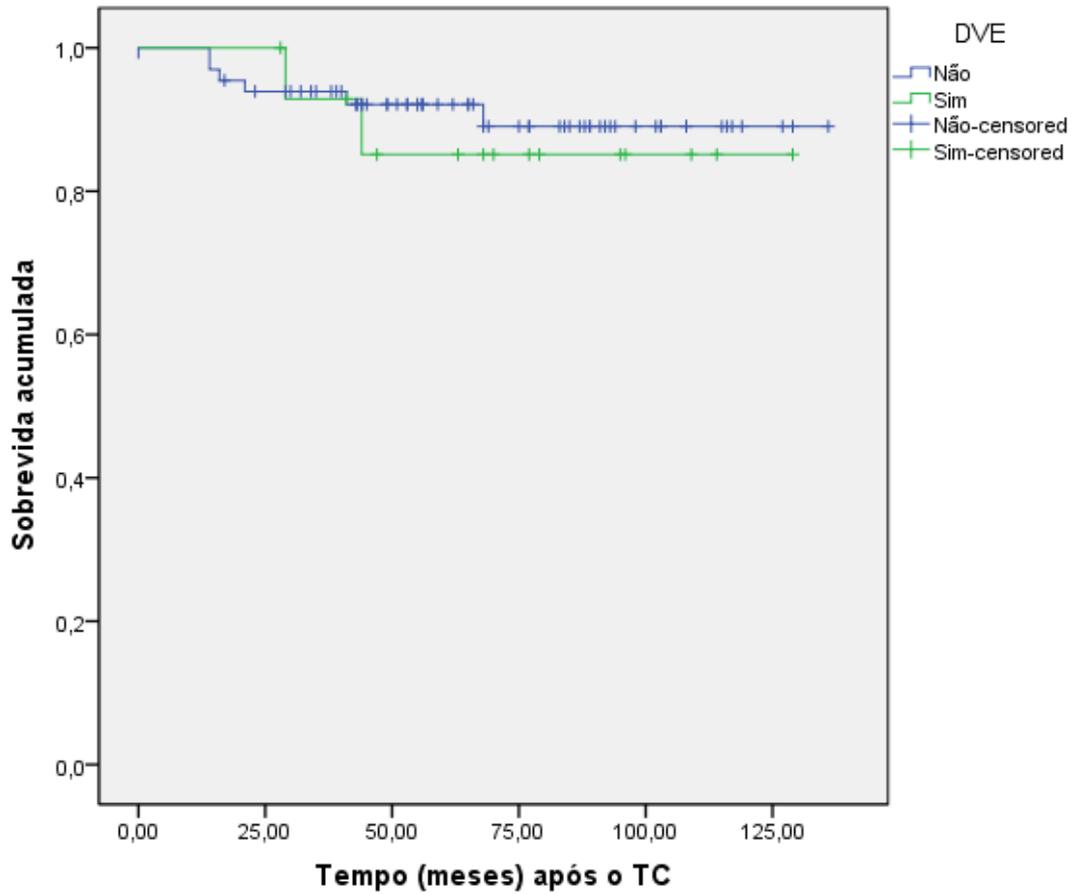


Gráfico 4 - Sobrevida para grupos com e sem DVE após o TC (n=81)

Aproximadamente 87% dos pacientes com DVE estavam vivos 44 meses após o diagnóstico de DVE. Conforme gráfico 5.

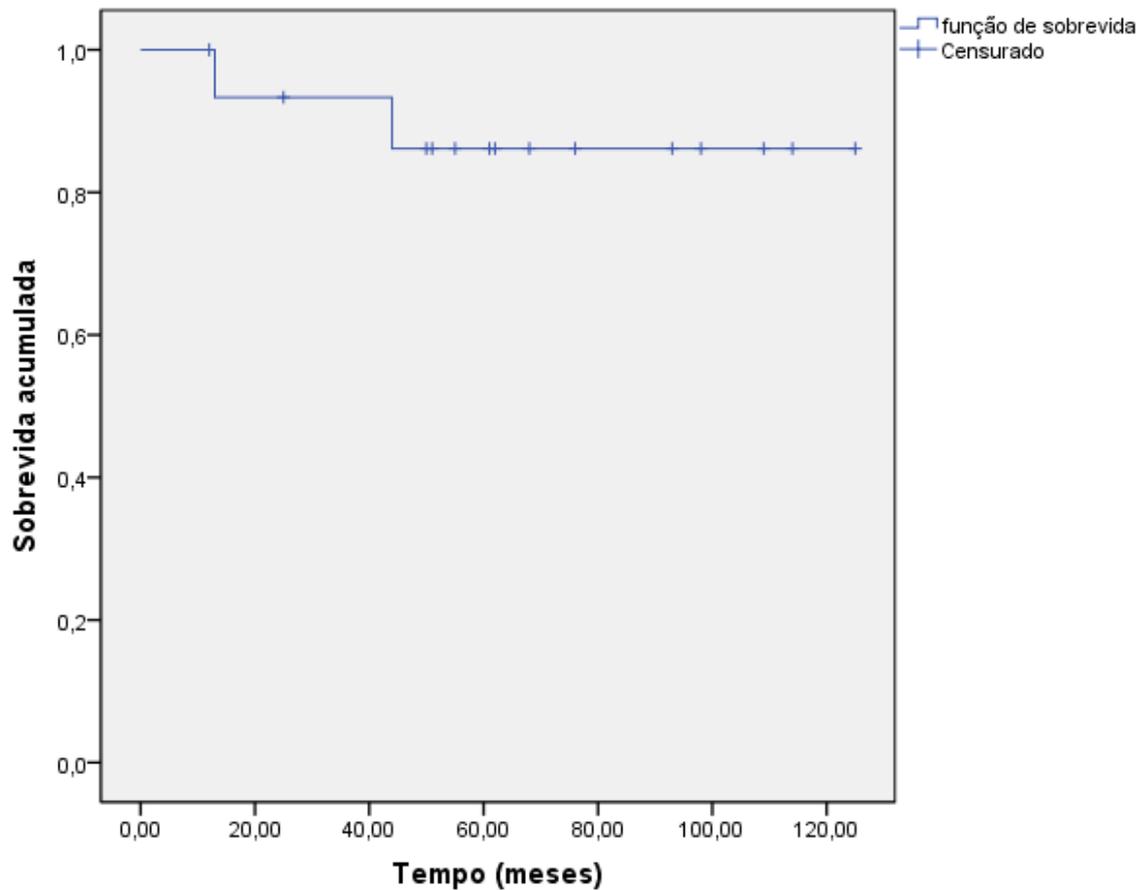


Gráfico 5 - Sobrevida dos pacientes com DVE em função do tempo após o TC (n=15)

Não houve diferença estatística na sobrevida para indivíduos com e sem DVE, nas diferentes etiologias da IC (MCPD idiopática $p= 0,559$, MCP chagásica $p= 0,414$, MCP isquêmica $p=0,617$, outras etiologias $p=0,204$).

5.5 Caracterização da prática de atividade física nos pacientes transplantados

95% dos pacientes vivos (135 pacientes) responderam ao questionário de atividade física. Dos 142 pacientes vivos, um foi retirado do estudo devido a critério de exclusão, um paciente se recusou a participar do estudo e, cinco pacientes, o contato não foi possível no local da entrevista.

Aproximadamente 82% dos pacientes realizavam algum tipo de atividade física, mas somente 45% foram considerados ativos (muito ativo=12,9%, ativo =32,6%) pelo IPAQ. Cerca de 18%

foram classificados como sedentários e 36,5% dos pacientes realizavam algum tipo de atividade física, porém atingiram critérios relacionados somente à frequência ou à duração. Conforme tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição da frequência de atividade física em receptores de TC do HC-UFMG (n=135)

	Frequência	%
Ativo	61	45,2
Irregularmente ativo	49	36,5
Sedentário	25	18,5
Total	135	100

Missing 7 (4,9%). Ativo (muito ativo e ativo), irregularmente ativo (A e B), frequência (%), mediana (mínimo-máximo).

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve diferença estatística entre sexo, idade e a prática de atividade física entre os receptores de TC conforme apresentado na tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição da atividade física de acordo com sexo e idade em receptores de TC do HC-UFMG (n=135)

Variáveis	IPAQ			P-valor
	Ativo	Irreg. Ativo	Sedentário	
n=(%)	n=61 (100)	n=49 (100)	n=25 (100)	
Idade	47 (21-63)	49 (16-68)	46 (18-68)	0,918
Sexo				0,118
Feminino	16 (26,2%)	22 (44,9%)	8 (32,0%)	
Masculino	45 (73,8%)	27 (55,1%)	17 (68,0%)	

Missing 7 (4,9%). Ativo (muito ativo e ativo), irregularmente ativo (A e B), frequência (%), mediana (mínimo-máximo).

Fonte: Dados da pesquisa.

5.6 Associação entre os Fatores de Risco Clássicos e a Doença Vascular do Enxerto

Aproximadamente 93% dos pacientes que desenvolveram DVE eram hipertensos. 53,3 % eram DM, aproximadamente 31% dos pacientes com DVE eram obesos, cerca de 53% eram dislipidêmicos e quase 50% pacientes apresentavam SM. Apesar dos números apresentados, não houve associação estatística entre as variáveis estudadas e a DVE.

Tabela 15 - Análise da associação entre Fatores de Risco Cardiovascular e a DVE em receptores de TC do HC-UFMG (n=81)

Variáveis	DVE		P-Valor
	SIM (n= 15)	NÃO (n=66)	
Hipertensão	14 (93,3%)	56 (84,8%)	0,679
Diabetes	8 (53,3%)	21 (31,8%)	0,117
Dislipidemia	8 (53,3%)	29 (43,9%)	0,510
IMC Sobrepeso	4 (30,8%)	23 (34,85%)	0,452
IMC Obesidade	4 (30,8%)	14 (21,21%)	0,452
IPAQ sedentarismo	3 (27,3%)	11 (16,67%)	0,831
Síndrome metabólica	7 (46,7%)	18 (27,27%)	0,126

Hipertensão n=81; diabetes n=81; dislipidemia n=81; IMC classificação n=74; IPAQ n=71; DVE (Doença Vascular do Enxerto), Frequência (%).

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi utilizado o modelo de regressão de Poisson com matriz de covariâncias robustas para as variáveis DM e SM por apresentarem um p valor menor que 0,20, porém nenhuma das duas variáveis se mantiveram no modelo final, não sendo possível a análise multivariada.

6 DISCUSSÃO

O TC é a terapia definitiva e que salva vidas em pacientes com IC terminal. Progressos relacionados ao controle de rejeição foram evidenciados, porém a partir do terceiro ano de TC a DVE, as neoplasias e insuficiência renal ganham força se tornando as principais causas de mortalidade em longo prazo (SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017).

De acordo com o registro da ISHLT de 2017 (LUND et al., 2017), as MCP não isquêmicas foram responsáveis por 49,8% das etiologias para IC, seguida da MCP isquêmica com 33,8%. Em nosso estudo as MCP não isquêmicas representaram 71,3% (MCP chagásica e MCPD idiopática) excluindo-se outras etiologias menos prevalentes. A MCP isquêmica em nossa coorte, em proporção inferior ao registro internacional, é responsável por 15% das etiologias responsáveis pelo TC.

No Brasil, a MCP chagásica é a terceira causa mais comum de indicação para o TC, sendo precedida, respectivamente, pelas MCPD e isquêmica (BACAL et al., 2018). No presente estudo, a MCP chagásica representou sozinha 42,74% de todas às etiologias e é a primeira indicação ao TC em Minas Gerais, já que o centro em estudo é o que representa o maior volume em TC no Estado.

O Registro Brasileiro de Transplantes, em 2017, evidenciou uma sobrevida da população transplantada cardíaca de 74% no primeiro ano e 64% no quinto ano (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2017), dados semelhantes foram encontrados em nosso estudo, com uma sobrevida de 74,6% e 61%, respectivamente após 1 e 6 anos de TC. Porém, se comparados ao registro internacional da ISHLT de 2015 (LUND et al., 2015), nossos dados são inferiores aos dados mundiais, onde no primeiro e cinco anos após o TC, observou-se uma sobrevida de 82% e 69%, respectivamente.

A coorte estudada apresentou uma mediana de sobrevida de 9,75 anos após o TC, a mediana da sobrevida para adultos, no registro da ISHLT 2018 (KHUSH et al., 2018), foi de 10,8 anos, evidenciando bons resultados no TC no centro em estudo.

Embora os resultados iniciais do TC tenham melhorado, a DVE é um dos eventos adversos que limitam à sobrevida do indivíduo (LIM et al., 2017). A incidência de DVE neste estudo foi de

18,5% (15 casos em 81 pacientes) sendo à cineangiocoronariografia o método diagnóstico utilizado. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos observacionais europeu e coreano, com incidências de 18,1% e 18,2% em amostras de 198 e 297 pacientes, respectivamente, ambos com tempo de acompanhamento superior a 5 anos (LIM et al., 2017; SZYGUŁA-JURKIEWICZ et al., 2016). Assim também, como em outro estudo europeu de 2017, foi identificada uma incidência superior, 32,7% em uma amostra de 147 pacientes (SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017). Mesmo com amostra menor aos dois primeiros estudos, a coorte estudada teve uma incidência semelhante de DVE, o que poderia indicar uma progressão da ocorrência da DVE caso houvesse um aumento da amostra. Ambos foram identificados pelo mesmo método diagnóstico.

Kransdorf et al. (2017), aponta que pacientes com DVE são mais propensos a serem do sexo masculino e de etiologia isquêmica, com maior IMC e maior prevalência de hiperlipidemia (KRANSDORF et al., 2017), em nosso estudo, o sexo masculino também prevaleceu dentre os pacientes com DVE, porém a etiologia mais prevalente foi a chagásica. Minas Gerais é considerado um dos Estados brasileiros com maior prevalência de doença de Chagas no nosso país (MARQUES et al., 2010). O IMC e a presença de dislipidemia não foram diferentes nos grupos com e sem DVE.

Segundo Guddeti et al. (2014), a MCP isquêmica está associada à progressão da placa coronariana após o TC, porém em nosso estudo, a MCP chagásica foi encontrada em 53,3% dos pacientes com DVE, a baixa proporção de MCP isquêmica (15%) em nossa coorte pode ter contribuído para baixa incidência de DVE.

O período médio da ocorrência da DVE no presente estudo foi de aproximadamente 5 anos. Um estudo europeu de 2017 (SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017), mostrou um desenvolvimento mais tardio da DVE com 9,7 anos após o TC e, tanto neste estudo como no nosso grupo de estudo, não foi encontrado diferença significativa na sobrevida entre os grupos com e sem DVE. Uma das razões possíveis, é o fato da DVE se desenvolver de forma mais tardia nessas populações, não sendo assim, a principal causa de óbito, como apontado em outros estudos (LUND et al., 2014; LUND et al., 2017; YARDLEY; GULLESTAD; NYTRØEN; 2018). Em um estudo americano publicado em 2017, onde os pacientes desenvolveram DVE em um tempo médio de 3 anos, os mesmos tiveram uma redução significativa na sobrevida aos 12 anos após o TC se comparados aqueles sem a DVE (KRANSDORF et al., 2017).

Em nosso grupo de estudo, aproximadamente 1% dos pacientes tiveram DVE no primeiro ano de TC, 9,88% nos primeiros 5 anos e quase 20% dos pacientes desenvolveram DVE em 10 anos. Os registros da ISHLT de 2014 (LUND et al., 2014) e 2018 (KHUSH et al., 2018) apontam que a DVE afetou aproximadamente 50% dos pacientes após 10 anos de TC. Este baixo índice de pessoas acometidas pela DVE em nosso estudo pode estar relacionado ao número pequeno de indivíduos que foram submetidos ao método diagnóstico para rastreamento da DVE após um ano de TC.

Krandsdorf et al. (2017), em seu estudo observacional, com uma proposta de modelo de predição clínica para DVE, apresenta uma ausência de DVE de 75,1% aos 5 anos de TC, em uma população superior a 14 mil pessoas com uma incidência de 29,7%. Já Lim et al. (2017), estudo coreano observacional do mesmo ano, com quase 300 indivíduos, mostrou uma maior liberdade de DVE na população analisada em relação ao estudo americano aos 5 anos de TC e uma incidência de 18%, indicando que a homogeneidade da população contribuiu para baixos índices de DVE em relação aos países ocidentais (LIM et al., 2017).

Lim et al. (2017), em seu estudo, concentra a identificação da DVE em fases iniciais, 83,3% dos casos identificados em seu estudo, são casos leves de DVE, apenas 1,8% são casos graves (LIM et al., 2017), em nosso estudo, 40% dos casos de DVE identificados são casos graves. Tal discordância de achados entre os estudos pode ser explicada pelo método diagnóstico utilizado. O primeiro estudo utilizou ultrassom intravascular associado a cineangiocoronariografia, que permite identificação precoce da DVE, já a angiografia coronária utilizada unicamente em nosso estudo, continua o padrão-ouro para o diagnóstico de DVE e, embora mostre bem as lesões maiores, tem avaliação limitada dos vasos epicárdicos e não é sensível para detecção de DVE precoce ou doença difusa (MEHRA et al., 2010).

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da DVE, tanto fatores imunológicos como não imunológicos foram citados em estudos (LIM et al., 2017; SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017). Dentre os fatores não imunológicos, os fatores de risco clássicos cardiovascular são citados como preditores para a DVE (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012; SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017; SZYGUŁA-JURKIEWICZ et al., 2016). Nosso estudo identificou o desenvolvimento de fatores de risco clássicos após o TC, índices superiores

ao encontrados na população não transplantada (MOREIRA; MORAES; LUIZ, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; FLOR; CAMPOS, 2017).

Aproximadamente 80% dos indivíduos transplantados se tornaram hipertensos, em nosso estudo, 27% diabéticos, 17% obesos e 41% dislipidêmicos. Números semelhantes, em pacientes transplantados, são apresentados em registros da ISHLT para HAS (LUND et al., 2016) e DM (KHUSH et al., 2018; LUND et al., 2017; LUND et al., 2016). Já para a dislipidemia as prevalências apontadas pela literatura foram superiores ao presente estudo (SOM; MORRIS; KNIGHT, 2014; LUND et al., 2016). Tais estudos apontam progressões importantes da prevalência desses fatores de risco a partir do quinto ano de TC (KHUSH et al., 2018; LUND et al., 2017; SOM; MORRIS; KNIGHT, 2014; LUND et al., 2016). Em nosso estudo as maiores prevalências estiveram presentes nos primeiros anos após o TC.

Os fatores de risco clássicos que tiveram relação significativa com a DVE em estudos recentes foram o maior IMC, índices elevados de triglicerídeos (RICKENBACHER et al., 1996; SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012; KRANSDORF et al., 2017), redução do nível basal de HDL (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012; SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK et al., 2017) bem como a ocorrência de DM, tanto preexistente quanto após o TC (SZYGUŁA-JURKIEWICZ et al., 2016). No presente estudo, não houve associação entre a presença de fatores de risco clássicos e a DVE, a amostra inferior aos estudos citados pode ser apontada como um fator limitante à ausência de associações.

Neste estudo, houve reincidência de tabagismo de 1,1% dos indivíduos transplantados. Segundo Botha et al. (2008), 27,4% dos pacientes fumantes pré TC, fumaram em algum momento pós TC e que estes fumantes sofreram significativamente mais mortes por DVE e por neoplasias do que os não fumantes (BOTHÁ et al., 2008).

Dentre os fatores de risco não clássicos cardiovascular, a SM, pouco estudada na população transplantada, mas prevalente nesses indivíduos (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012; SÁNCHEZ-LÁZARO et al., 2011), é apontada como tendência à redução na sobrevida em longo prazo para estes pacientes (SÁNCHEZ-LÁZARO et al., 2011), além de ser mencionada como fator de risco significante para o desenvolvimento da DVE (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012; SÁNCHEZ-LÁZARO et al., 2011). No estudo de SÁNCHEZ-GOMEZ et al.(2012), o desenvolvimento da DVE foi significativamente maior em pacientes com SM. Quanto maior a

presença de critérios para SM maior era o desenvolvimento da DVE (SÁNCHEZ-GOMEZ et al., 2012). No nosso estudo, a SM esteve presente em 31,55% da população transplantada e não houve associação entre a mesma e DVE. Uma limitação ao resultado, pode ser a subnotificação da SM pelo fato de não haver nos registros de saúde os valores para a circunferência abdominal que é um dos critérios para a sua classificação.

A influência da imunossupressão no risco cardiovascular é geralmente indireta, via aumento do risco de HAS, DM, nefrotoxicidade e dislipidemia (HOLDAAS; POTENA; SALIBA, 2015). Porém é apontado na literatura o aumento do risco de desenvolver à DVE com o uso de imunossupressores, principalmente quando a escolha está entre ciclosporina e azatioprina, dentre os inibidores de calcineurina e agentes antiproliferativos, respectivamente (KRANSDORF et al., 2017).

Estudos recomendam o uso de estatinas, estas são o tratamento padrão nos cuidados de pós-operatório de TC, porque, além de reduzirem o colesterol, também inibem as respostas inflamatória e imunológica (COSTANZO et al., 2010; BACAL et al., 2018). No registro da ISHLT de 2018, o tacrolimus e o micofenolato mofetil foram os principais imunossupressores de manutenção em um ano após o TC (KHUSH et al., 2018), o que não difere-se do centro em estudo, em que mais de 75% dos pacientes transplantados, o tacrolimus e o micofenolato mofetil, foram às drogas imunossupressoras de escolha, refletindo talvez no baixo índice de DVE.

É recomendado pela 3ª Diretriz Brasileira de TC, que medidas preventivas que contemplem a orientação para atividades físicas, redução de peso, controle da HAS e DM, sejam adotadas para o manejo da DVE (BACAL et al., 2018).

A falta de orientação quanto ao exercício físico permanecem em grande parte na prática clínica após o TC (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013). Em nosso estudo, 45,2% dos indivíduos transplantados relataram a prática de atividade física, que com a utilização do IPAQ, versão curta, foram classificados como ativos, porém sem supervisão na prática física e/ou orientações prescritas pela equipe de saúde. Embora estudos tenham documentado os efeitos positivos do exercício após o TC (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013; YARDLEY; GULLESTAD; NYTRØEN, 2018), pouco se sabe sobre o tipo, frequência e intensidade do exercício que

proporcionam os maiores benefícios para a saúde, na grande maioria não existem orientações atualizadas sobre a prescrição de exercícios após o TC (NYTRØEN; GULLESTAD, 2013).

Existem limitações em nosso estudo. O estudo é observacional histórico, portanto, a comparação entre grupos com e sem DVE pode ter sido influenciada por limitações de estudos observacionais não controlados randomizados. A maior parte da coleta de dados foi realizada por meio de prontuários físicos não padronizados, ficando a critério do profissional as informações contidas no registro, limitando a obtenção de variáveis. A população do estudo, que realizou a cineangiocoronariografia, é relativamente pequena, limitando a identificação de indivíduos com a DVE. Populações maiores podem fornecer poder estatístico suficiente para demonstrar o curso natural e os resultados da DVE.

É importante e recomendável que novos estudos com um maior número de pacientes sejam realizados na tentativa de esclarecer prováveis associações entre fatores de risco cardiovasculares e a doença vascular do enxerto.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, no presente estudo, houve um aumento da ocorrência dos fatores de risco clássicos cardiovascular na coorte de pacientes submetidos ao TC em relação ao período pré TC e os mesmos foram mais incidentes nos primeiros anos após o TC. Dentre os fatores de risco não clássicos analisados, houve uma ocorrência importante de SM e sedentarismo. Cerca da metade dos pacientes desenvolveram sobrepeso e obesidade após o TC. A DVE foi incidente em 18,5% dos pacientes analisados e foi mais prevalente no sexo masculino. Neste estudo, não houve associação entre DVE e fatores de risco cardiovasculares clássicos e não clássicos.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . **Circulation**. v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed: DSM-IV). Washington DC: APA; 1994.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Relatório de Conferência do Registro Brasileiro de Transplantes-2018- (versão anual). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2018. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0> Acesso: 15 jan. 2019.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2017. (Registro nº 4). Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>. Acesso: 30 out. 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. São Paulo, 4ª edição, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>. Data de acesso: 10 jun. 2017.
- BACAL, F. et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco Diretrizes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 2, p. 230-289, 2018.
- BECKMANN, S. et al. Weight gain , overweight and obesity in solid organ transplantation — a study protocol for a systematic literature review. **Systematic Reviews**. v. 4, n. 1, p. 2-8, 2015.
- BOTHA, P. et al. Smoking after cardiac transplantation. **American Journal of Transplantation**. v.8, n. 4, p. 866-871. Apr. 2008.
- BOZSO, S. J. et al. Impact of Obesity on Heart and Lung Transplantation: Does Pre-Transplant Obesity Affect Outcomes? **Transplantation Proceedings**, v.49, n. 2, p. 344-347, Mar. 2017.
- BRANDÃO, A. P. et al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, suppl 1, p. 3-28, 2005.
- CEHIC, M. G. et al. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. **Journal of Transplantation**, v. 2018, p. 1-14, 2018.
- CHENG, R. et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents for the treatment of cardiac allograft vasculopathy. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 90, n. 1, p. 48-55, 2017.
- CHIH, S. et al. Allograft Vasculopathy the Achilles' Heel of Heart Transplantation. **Journal**

of the **American College of Cardiology**, v. 68, n. 1, p.80-91, Jul. 2016.

CAMPOS, M.G. et al. Metabolic syndrome affects fatty acid composition of plasma lipids in obese prepubertal children. **Lipids**, v. 43, n. 8, p. 723-732, Aug. 2008.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 319-324, 2004.

COSTA, M. P. da et al. Prevalência De Sedentarismo, Obesidade E Risco De Doenças Cardiovasculares Em Freqüentadores Do Ceafir. **Colloquium Vitae**, v. 3, n. 1, p. 22-26, 2011.

COSTANZO, M. R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. **The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation**, v. 29, n. 8, p. 914-956, 2010.

COSTELLO, J. P.; MOHANAKUMAR, T.; NATH, D. S. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. **Texas Heart Institute Journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital**, v. 40, n. 4, p. 395-399, Sep. 2013.

DAVIDSON, J. A.; WILKINSON, A. New-Onset Diabetes after Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: An endocrinologist's view. **Diabetes Care**, v.27, n.3, p.805-812, Mar 2004.

FALUDI A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n.2, Supl.1, p:1-76, 2017.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 16-29, 2017.

GRUNDY, S.M. et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 421-3143, Dec. 2002.

GUDETI, R. R. et al. Ischemic cardiomyopathy is associated with coronary plaque progression and higher event rate in patients after cardiac transplantation. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 4, p. 1-12, 2014.

GUIMARÃES, G. V. et al. Reabilitação física no transplante de coração. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 5, p. 408-411, 2004.

HOLDAAS, H.; POTENA, L.; SALIBA, F. MTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? **Transplantation Reviews**, v. 29, n. 2, p. 93-102, Apr. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Abordagem e tratamento do fumante: consenso 2001. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA); 2001.

JOHNSON, D.E. et al. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. **The Journal of heart transplantation**, v. 8, n. 5, p. 59-349, Sep./Oct. 1988.

KHUSH, K.K. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 37, n. 10, p. 1155-1168, 2018.

KITTLESON, M. M.; KOBASHIGAWA, J. A. Long-term care of the heart transplant recipient. **Current Opinion in Organ Transplantation**, v. 19, n. 5, p. 515-524, 2014.

KOBASHIGAWA, J. A. et al. Effect of Pravastatin on Outcomes after Cardiac Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 10, p. 621-627, 1995.

KRANSDORF, E. P. et al. Prediction model for cardiac allograft vasculopathy: Comparison of three multivariable methods. **Clinical Transplantation**, v. 31, n. 4, Apr. 2017.

LANGSTRAAT, M. et al. Coronary artery disease in heart transplantation: new concepts for an old disease. **Transplant International**, v.31, n. 8, p. 787-827, Aug. 2018.

LIM, J. Y. et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Is it really ominous? **Clinical Transplantation**, v. 31, n. 2, Feb. 2017.

LINDENFELD, J. et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient: Part III: Common Medical Problems. **Circulation**, v.111, p. 113-117, 2005.

LÓPEZ-VILELLA, R. et al. Incidence of development of obesity after heart transplantation according to the calcineurin inhibitor. **Transplantation Proceedings**, v. 47, n.1, p. 127-129, Jan./Feb. 2015.

LU, W. H. et al. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: A pathologic study of 64 allograft hearts. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v.30, n. 9, p.1044-1050, 2011.

LUC, J. G. Y. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. **Annals of Cardiothoracic Surgery**, v.7, n.1, p.19-30, Jan. 2018.

LUND, L. H. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report - 2013; Focus theme: Age. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 32, n. 10, p. 951-964, 2013.

LUND, L. H. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report - 2014; Focus theme: Retransplantation. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 33, n. 10, p. 996-1008, 2014.

LUND, L. H. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 34, n. 10, p.

1244-1254, 2015.

LUND, L. H. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 35, n. 10, p. 1159-1169, 2016.

LUND, L. H. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 36, n. 10, p. 1037-1046, Oct. 2017.

MAHMOOD, S.S. et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. **Lancet**, v. 383 (9921), p.999-1008. Mar. 2014.

MALACHIAS, M.V. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n.3, supl. 3, p: 1-83, Sep. 2016.

MÄHÖNEN, M. S. et al. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. **Tobacco Control**, v.13, n.3, p.244, Sep. 2004.

MARQUES, E. et al. Estudo clínico-epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul , Mateus Leme , centro-oeste do Estado de Minas Gerais Clinic. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 178-181, 2010.

MASETTI, M.; POTENA, L. Cholesterol efflux capacity: A weak player in the complex plot of cardiac allograft vasculopathy. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 35, n. 11, p.1286-1288, Nov. 2016.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física: estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, 2001.

MEHRA, M. R. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 29, n. 7, p. 717-727, 2010.

MILANIAK, I. et al. Post-transplantation body mass index in heart transplant recipients: Determinants and consequences. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 8, p. 2844-2847, Oct. 2014.

MILLER, LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. **American Journal of Transplantation**, V.2, n.9, p:807-18, Oct. 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Vigitel Brasil 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

MOREIRA, J.P.L; MORAES, J.R; LUIZ, R.R. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica autorreferida nos ambientes urbano e rural do Brasil : um estudo de base populacional. **Cad.**

Saúde Pública, v. 29, n. 1, p. 62-72, 2013.

NYTRØEN, K.; GULLESTAD, L. Exercise after heart transplantation: An overview. **World Journal of Transplantation**, v. 3, n. 4, p. 78-90, Dec. 2013.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guías para el Control y Monitoreo de la Epidemia Tabáquica. In: Instituto Nacional de Câncer (INCA). Abordagem e tratamento do fumante: consenso 2001. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA); 2001.

REUSCH, J. E. B.; WANG, C. C. L. Cardiovascular disease in diabetes: Where does glucose fit in? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 8, p. 2367-2376, Aug. 2011.

RICKENBACHER, P. R. et al. Coronary artery intimal thickening in the transplanted heart: An in vivo intracoronary ultrasound study of immunologic and metabolic risk factors. **Transplantation**, v. 61, n. 1, p. 46-53, 1996.

ROSS R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n.2, p.115-126, 1999.

SÁNCHEZ-GOMEZ, J. M. et al. Influence of metabolic syndrome on development of cardiac allograft vasculopathy in the transplanted heart. **Transplantation**, v. 93, n. 1, p. 106-111, 2012.

SÁNCHEZ-LÁZARO, I. J. et al. Long-term prognostic implications of metabolic syndrome in heart transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 6, p. 2257-2259, Jul./Aug. 2011.

SEGURA, AM, BUJA LM. Cardiac allograft vasculopathy: a complex multifactorial sequela of heart transplantation. **Texas Heart Institute journal**, v. 40, n.4, p: 400-2, 2013.

SHARIF, A. et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 9, p. 1992-2000, Sep. 2014.

SIMHA, V. et al. Sirolimus Therapy Is Associated with Elevation in Circulating PCSK9 Levels in Cardiac Transplant Patients. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 10, n. 1, p. 9-15, 2017.

SKORIĆ, B. et al. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. **Croatian Medical Journal**, v. 55, n. 6, p. 562-576, 2014.

SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK, M. et al. Heart transplantation and risk of cardiac vasculopathy development: What factors are important? **Annals of Transplantation**, v. 22, p. 682-688, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. p: 1-383. 2017. Disponível em:

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Data de acesso: 05 dez. 2018.

SOM, R.; MORRIS, P. J.; KNIGHT, S. R. Graft vessel disease following heart transplantation: A systematic review of the role of statin therapy. **World Journal of Surgery**, v. 38, n. 9, p. 2324-2334, 2014.

STEHLIK, J. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report-2011. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 30, n. 10, p. 1078-1094, 2011.

STEHLIK, J. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult heart transplant report - 2012. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 31, n. 10, p. 1052-1064, 2012.

SZYGUŁA-JURKIEWICZ, B. et al. Perioperative Risk Factors of Cardiac Allograft Vasculopathy in the Long-Term Follow-up. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 5, p.1736-1741, Jun. 2016.

TAYLOR, D. O. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report-2008. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 27, n. 9, p. 943-956, 2008.

WANG, S.S. Treatment and prophylaxis of cardiac allograft vasculopathy. **Transplantation proceedings**, v.40, n.8, p.2609-2610, 2008.

WONG, N. D. et al. Global cardiovascular risk associated with hypertension and extent of treatment and control according to risk group. **American Journal of Hypertension**, v. 25, n. 5, p. 561-567, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: Switzerland, 1992. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>> . Acesso em: 04 maio 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284. 2000.

YARDLEY, M.; GULLESTAD, L.; NYTRØEN, K. Importance of physical capacity and the effects of exercise in heart transplant recipients. **World Journal of Transplantation**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Questionário Internacional de Atividade física-IPAQ, versão curta.

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão curta)

Nome: _____

Data: ___/___/___ Idade : ___ Sexo: F () M ()

Ocupação: _____ Cidade: _____

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?
dias _____ por SEMANA () Nenhum

1b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?
horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua

respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)
dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?
horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.
dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?
horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de final de semana?
_____ horas _____ minutos

APÊNDICE B - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco

Dados de identificação do sujeito da pesquisa

1.Nome: _____ Sexo: F () M ()
 Data de Nascimento: __/__/____
 Endereço _____ Nº __ APTO: _____ Bairro: _____
 CIDADE: _____
 CEP: _____ TELEFONE: (____) _____ / (____) _____

Responsável Legal

2.Nome: _____ Sexo: F () M ()
 Data de Nascimento: __/__/____
 Endereço _____ Nº __ APTO: _____ Bairro: _____
 CIDADE: _____
 CEP: _____ TELEFONE: (____) _____ / (____) _____
 Natureza (grau de parentesco, cuidador, tutor, etc.): _____

Título do Projeto de Pesquisa:

Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco

Instituições envolvidas

Este trabalho será desenvolvido no Programa de Transplante Cardíaco do Hospital das Clínicas da UFMG

Descrição do Projeto de Pesquisa

Introdução

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de um estudo o qual chamamos de projeto de pesquisa.

Você foi submetido (a) a um transplante de coração para tratar uma doença chamada insuficiência cardíaca. Você foi informado (a) que após o transplante teria que fazer uso constante de medicamentos para prevenir ou tratar a rejeição do coração novo. Estes

Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco-TCLE v.1 (15 agosto 2016)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

medicamentos são chamados de imunossupressores e podem ter efeitos colaterais: aumento de peso, de gorduras no sangue, da pressão arterial e causar diabetes. Estes efeitos podem causar obstrução nas coronárias de seu coração novo. Por este motivo nós estamos estudando estes fatores e para tal convidamos você a participar deste estudo.

É muito importante fazermos o diagnóstico precoce dessas alterações para que você seja tratado corretamente e precocemente. Por este motivo você precisa fazer consultas periódicas que já fazem parte da rotina do transplantado conforme explicado antes do transplante. E nessas consultas será lhe aplicado dois questionários, um socioeconômico e outro de atividade física. Será lhe dado um formulário, chamado de Inquérito Alimentar, para que você leve para sua casa com o objetivo de anotar todos os alimentos e quantidades que você ingere nos dias previamente determinados pelo pesquisador.

O tratamento dos transplantados será tanto melhor e mais eficaz quanto maiores forem os conhecimentos sobre essa complicação. Por este motivo, você está sendo convidado a participar de um estudo que visa conhecer mais profundamente possíveis fatores envolvidos no seu transplante de coração.

A nossa equipe está tentando desenvolver medidas para controlar e ou prevenir esta complicação após o transplante. .

Nós estamos solicitando autorização para colher suas informações e fazer entrevistas.

Objetivos

Compreender como se comportam os fatores de risco cardiovasculares em pacientes submetidos a transplante de coração e sua relação com obstrução das coronárias do coração novo.

Benefício: O conhecimento dos fatores que causaram a sua doença poderá não só lhe trazer, benefício imediato, mas também, com este estudo poderão, no futuro, serem desenvolvidos novos exames que poderão beneficiar, sem dúvida, os portadores dessa doença.

Você poderá ser beneficiado (a) a medida que esperamos que a compreensão e controle destes fatores, levará uma redução de complicação após o transplante. Futuros pacientes também poderão se beneficiar.

Sua participação inclui:

a) Responder questionário sobre socioeconômico, atividade física e ingestão alimentar;

Risco: você deve estar ciente que seu tempo de permanência no ambulatório poderá aumentar para responder os questionários, portanto, existe o risco de estresse físico e psíquico. Todos os exames avaliados neste trabalho fazem parte de seu seguimento de rotina. Não haverá riscos para à integridade física ou moral da sua pessoa. Todas as informações coletadas serão de caráter confidencial e utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

O consentimento está sendo pedido exclusivamente para a participação neste estudo. É garantida e respeitada a privacidade na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá sua identificação.

Não haverá gastos adicionais para você.

Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco-TCLE v.1 (15 agosto 2016)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Liberdade: Sua participação neste estudo é voluntária. É garantido o direito de desistir a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem qualquer prejuízo. Não haverá qualquer tipo de relação ou influência de sua participação no presente estudo e seu acompanhamento médico.

Informações para Contato em Caso de Intercorrências

Estaremos à disposição para informá-lo(a) sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer outra dúvida sobre o estudo.

Caso haja quaisquer dúvidas ou perguntas relativas ao estudo, você poderá entrar em contato em qualquer momento com a enfermeira Karla Cordeiro Gonçalves e Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira.

- Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP – UFMG) – Avenida Antônio Carlos, 8627, Unidade Administrativa II – 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha. Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP 31270-901. Email: coep@ipmq.ufmg.br. Telefax (31) 3409-4592.

-Enfermeira Karla cordeiro Gonçalves no telefone (31) 999409702 e e-mail: Karla.cges@gmail.com. Enfermeira Anna Letícia Miranda, email: Anna.leticia10@hotmail.com, enfermeiro Wagner do Nascimento Carvalho, e-mail: wagnercarvalho@yahoo.com.br e secretaria de cardiologia do HC-UFMG no telefone (31) 34099437.

-Professora Maria da Consolação V. Moreira, Hospital das clínicas, no telefone (31) 34099972 e secretaria de Cardiologia do HC-UFMG. Email: mariaacvmoreira@gmail.com Telefone: 31-34099437.

Eu discuti com a equipe de pesquisa, sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas ou reembolsos. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento sem prejuízos.

Assinatura do paciente

Data / /

Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco-TCLE v.1 (15 agosto 2016)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Assinatura do representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco

Pesquisador: Maria da Consolação Vieira Moreira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 60003816.1.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.491.402

Apresentação do Projeto:

Mesma apresentação descrita no parecer 2.222.939 de 16 de agosto de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Mesmos objetivos descritos no parecer 2.222.939 de 16 de agosto de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mesmos riscos e benefícios descritos no parecer 2.222.939 de 16 de agosto de 2017.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadora solicita inclusão de novo assistente de pesquisa no projeto, conforme dados abaixo:

Nome: Gustavo dos Santos Alves Maria

CPF: 106.610.756-48

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada carta de encaminhamento solicitando a inclusão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, sou favorável à aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.491.402

Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1064917_E2.pdf	24/01/2018 18:01:09		Aceito
Outros	cartaresposta.docx	24/01/2018 17:59:41	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEk.docx	24/01/2018 17:59:01	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
Outros	600038161parecerEMassinado.pdf	24/08/2017 13:52:31	Vivian Resende	Aceito
Outros	600038161Emendaassinada.pdf	24/08/2017 13:52:18	Vivian Resende	Aceito
Outros	60003816aprovacao.pdf	16/11/2016 13:02:28	Vivian Resende	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/10/2016 21:37:57	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
Outros	Quest.docx	22/10/2016 21:18:54	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
Outros	Parecer_camara.pdf	15/09/2016 11:27:14	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
Outros	anuencia.pdf	15/09/2016 11:25:00	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	15/09/2016 11:21:38	Karla Cordeiro Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. 31 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.491.402

BELO HORIZONTE, 08 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 81 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br