



## **CITOMEGALOVIRUS E DOENÇA VASCULAR DO ENXERTO NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: RELATO DE CASO**

*Cytomegalovirus and graft vascular disease in acute coronary syndrome: case report*

<sup>1</sup>Felipe dos Santos Silva, <sup>2</sup>Iáscara Wozniak Campos

<sup>1,2</sup>Programa de Residência Médica em Cardiologia. Instituto do Coração – INCOR, São Paulo – SP.

### **Resumo**

**Introdução:** O transplante cardíaco é o tratamento considerado padrão-ouro para os casos graves de insuficiência cardíaca. O pós-transplante envolve complicações precoces e tardias, tais como rejeição e infecção, podendo culminar em falência do enxerto e óbito. A infecção por citomegalovírus (CMV) pode aumentar o risco de desenvolvimento de doença vascular do enxerto, que por sua vez constitui um dos fatores associados à rejeição de órgãos transplantados e ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM). Para reversão da isquemia, uma das alternativas é a colocação de um *stent* buscando reestabelecer o fluxo cardíaco. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente submetido à angioplastia com *stent* bioabsorvível devido à IAM provocado pela doença vascular do enxerto, por sua vez decorrente de infecção por CMV. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 42 anos de idade, submetido ao transplante devido à disfunção ventricular importante secundária à Doença de Chagas. Após infecção por CMV desenvolveu obstrução coronariana e IAM, sendo então submetido à colocação de *stent* bioabsorvível. Após 7 meses apresentou nova obstrução coronariana, quando então optou-se pela substituição do primeiro *stent* por um dispositivo convencional metálico. **Conclusão:** Neste caso, o *stent* bioabsorvível parece ter facilitado a obstrução trombótica e consequente isquemia, colocando em dúvida o risco-benefício da sua utilização.

**Palavras-chave:** Cardiologia. Citomegalovírus. Doença vascular. Enxerto. Síndrome coronariana. *Stent* bioabsorvível.

### **Abstract**

**Introduction:** Heart transplantation is the gold standard treatment for severe cases of heart failure. Post-transplantation involves early and late complications, such as rejection and infection, which can lead to graft failure and death. Cytomegalovirus (CMV) infection may increase the risk of developing graft vascular disease, which in turn is one of the factors associated with organ transplant rejection and the occurrence of acute myocardial infarction (AMI). For ischemia reversion, one of the alternatives is the placement of a stent in order to reestablish cardiac flow. **Aim:** To report the case of a patient who underwent angioplasty with a bioabsorbable stent due to AMI caused by vascular graft disease, in turn due to CMV infection. **Case report:** Male patient, 42 years old, who underwent transplantation due to major ventricular dysfunction secondary to Chagas' disease. After CMV infection, he developed coronary obstruction and AMI, and was then submitted to the placement of a bioabsorbable stent. Seven months later, he presented a new coronary obstruction, when it was then decided to replace the first stent with a conventional metallic device. **Conclusion:** In this case, the bioabsorbable stent seems to have facilitated thrombotic obstruction and consequent ischemia, putting in doubt the risk-benefit of its use.

**Keywords:** Cardiology. Cytomegalovirus. Vascular disease. Graft. Coronary syndrome. Bioabsorbable stent.



## **Introdução**

O número de casos de insuficiência cardíaca (IC) se encontra em elevação em todo o mundo, atingindo mais de 23 milhões de pessoas (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015; ROHDE *et al.*, 2018). Este fato acarreta aumento nas hospitalizações e nos custos a elas relacionados (BUI; FONAROW, 2012; NAYLOR, 2004; ROHDE *et al.*, 2018), além de gerar diminuição da capacidade laborativa do indivíduo portador da doença (ROHDE *et al.*, 2018). Na Europa, existem mais de 11 milhões de novos casos de doenças cardiovasculares ao ano, todos os anos, gerando custos anuais em torno de 210 bilhões de euros (ESC, 2018), e que podem evoluir para IC. Nos Estados Unidos, segundo a *American Heart Association*, cerca de 2% da população convive com algum grau de IC (AHA, 2018). Por conta disto, há necessidade de inovações e melhorias no tratamento e manejo desta população.

Para tratamento dos casos mais graves de IC, estratégias como o transplante cardíaco (TxC) são realizadas em pacientes específicos, que por sua vez devem preencher uma série de requisitos para que possam ser submetidos a este tipo de terapêutica (LOEBE *et al.*, 1992; MEHRA *et al.*, 2006, 2016). O avanço tecnológico, o conhecimento da técnica e de sua fisiopatologia permitem que cada vez os TxC sejam realizados com maior índice de sucesso (BARNARD, 2017; MENACHEM *et al.*, 2017).

Dentre as principais indicações para o transplante cardíaco estão a IC avançada que depende de drogas inotrópicas ou de circulação mecânica; a IC avançada classe funcional III persistente e classe IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores que podem evoluir para um mal prognóstico; a IC avançada e  $VO_2$  com pico menor ou igual a 12 mL/kg/minuto em pacientes sob o uso de betabloqueadores; a IC avançada e  $VO_2$  com pico menor ou igual a 14 mL/kg/minuto em pacientes que não toleram os medicamentos betabloqueadores; as arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao tratamento medicamentoso ou dispositivos elétricos; a IC refratária e  $VO_2$  de pico maior do que 50% do previsto em pacientes com menos de 50 anos de idade e em mulheres; a doença isquêmica com angina refratária onde a revascularização não é possível; a IC refratária e  $VO_2$  de pico ajustado para massa magra menor ou igual a 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal maior do que 30; a IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico maior do que 35 especialmente se o  $VO_2$  de pico é menor um igual a 14 mL/kg/minuto e/ou o teste cardiopulmonar submáximo trouxe um resultado menor do que 1,5; a disfunção sistólica isolada; a IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica (BACAL, 2018).

No período pós-transplante cardíaco podem ocorrer diversas complicações, como por exemplo, as infecções, que podem ocasionar a rejeição do órgão e o surgimento de vascular do enxerto (SHARPLES *et al.*, 1991; ALLAREDDY *et al.*, 2016; CHANG; KOBASHIGAWA; LUU, 2017). Quanto às rejeições, estas podem ser: 1 – rejeição hiperaguda, na qual a rejeição ocorre nos primeiros sete dias após o transplante, caracterizada pela presença de anticorpos pré existentes contra o doador (WEIL III *et al.*, 1981; REED *et al.*, 2006; KOBASHIGAWA; LUU, 2017); 2 - rejeição aguda celular, caracterizada por resposta inflamatória mediada por células T, linfócitos e macrófagos (DEWI *et al.*, 2017); 3 - rejeição aguda humoral, que envolve a pré sensibilização a antígenos anti-HLA ou não-HLA do doador, promovendo produção de citocinas, infiltração de macrófagos, aumento da permeabilidade vascular e trombose microvascular (COUTANCE *et al.*, 2017; BINSALAMAH *et al.*, 2018).

Com relação às infecções, estas podem ser bacterianas, decorrer de vírus comunitários, ou mesmo serem secundárias a agentes considerados oportunos devido à imunossupressão do doente (FISHMAN, 2007). Dentre estes agentes destacam-se os fungos (REICHENSPURNER *et al.*, 1997), herpes zoster (GOURISHANKAR *et al.*, 2004), herpes simples (SMYTH *et al.*, 1990), reativação da



Doença de Chagas (SCHIJMAN et al., 2000), neoplasias (BERNSTEIN et al., 1993; RINALDI et al., 2001) e citomegalovírus (CMV) (GRATTAN et al., 1989; LJUNGMAN; GRIFFITHS; PAYA, 2002; LOEBE et al., 1990; MCDONALD et al., 1989).

Dentre as diferentes alternativas para tratamento do IAM, a angioplastia com a colocação de um *stent* bioabsorvível vinha sendo utilizada em diversos centros (ERBEL et al., 2007; STONE et al., 2009; RÄBER et al., 2012; PILGRIM et al., 2016), embora tenha caído em desuso perante às evidências de falência do *stent* (ORMISTON et al., 2008; SERRUYS et al., 2015). A despeito desse fato, o presente relato descreve um paciente transplantado cardíaco que apresentou múltiplas infecções por CMV precocemente, o que ocasionou diversos episódios de rejeição, que por sua vez ocasionaram o desenvolvimento de doença vascular do enxerto e IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Para tratamento da isquemia aguda as opções são a angioplastia para colocação do *stent*, ou o uso de sirolimus, que atua como um imunossupressor para reduzir os episódios de rejeição. No caso descrito, optou-se pela colocação de um *stent* bioabsorvível como terapêutica de base, conforme apresentado a seguir.

### **Objetivo**

Relatar o caso de um paciente que sofreu um IAM com SST, submetido à angioplastia com *stent* bioabsorvível provocado pela DVE precoce provavelmente em decorrência de infecção por CMV.

### **Método**

Trata-se de um estudo do tipo relato de caso, realizado no Serviço de Cardiologia do INCOR – Instituto do Coração, localizado na cidade de São Paulo – SP. Este estudo não traz nenhuma informação que possibilite identificar o paciente. O trabalho seguiu as orientações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde quanto aos aspectos éticos e legais envolvendo pesquisas com seres humanos.

### **Relato do Caso**

H.J.M, sexo masculino, 42 anos de idade, foi submetido à TxC em maio de 2014 devido à disfunção ventricular importante secundária à Doença de Chagas. O transplante foi finalizado com sucesso, sendo realizada a imunossupressão no pós-transplante com sirolimus, tacrolimus e prednisona.

A imunossupressão, de início, seguia o protocolo institucional, envolvendo a administração de ciclosporina, azatioprina e prednisona. Devido às rejeições (dois episódios) e múltiplas infecções por CMV (três episódios), o esquema de imunossupressão foi substituído pela associação de sirolimus e tacrolimus. Na ocorrência das infecções, que se desenvolveram no período de 5 meses, foi realizada biópsia endomiocárdica (BEM) 2R com resultado sem disfunção do enxerto. Após 6 meses do TxC, evoluiu com IAM com supra desnivelamento do segmento ST em região correspondente às paredes anterior e lateral do coração, sendo submetido então à angioplastia com *stent* bioabsorvível na artéria coronariana descendente anterior (DA). Após o procedimento o paciente apresentou bom fluxo, porém evoluindo com disfunção ventricular devido à isquemia. No ecocardiograma após o evento, evidenciou-se fração de ejeção ventricular de 40%, além de acinesia de região apical, hipocinesia da parede anterior e segmento médio da parede anterolateral, além de trombo em região apical do ventrículo esquerdo. Recebeu alta hospitalar com BEM evidenciando 1R, antigenemias e reação em



cadeia de polimerase (PCR) para CMV negativos. Os imunossupressores e a terapia com dupla antiagregação plaquetária e anticoagulação foram ajustados.

Paciente seguiu por 7 meses em consultas ambulatoriais de rotina, tendo reativação por CMV com posterior tratamento, quando iniciou quadro de dor abdominal e dorso, além de diarreia e vômitos. Foi submetido então à nova BEM, na qual evidenciou-se novamente rejeição 1R e lesão coronariana importante em DA, com topografia semelhante à anterior, na qual havia sido implantado *stent* bioabsorvível. Sendo assim, optou-se pela realização de nova angioplastia com *stent* convencional em terço médio de DA, sendo os imunossupressores novamente reajustados.

Devido à constante reativação por CMV e DVE, culminando em eventos isquêmicos e disfunção do enxerto, foi proposto novo transplante cardíaco ao paciente, que na atualidade aguarda procedimento.

### **Discussão**

Com relação à rejeição do enxerto ocorrida no paciente descrito neste relato, sabe-se que a vasculopatia é a principal causa de perda tardia do enxerto em receptores cardíacos. Estudos histológicos de lesões características em estágio final revelaram alterações arteriais que consistem em uma expansão difusa da camada íntima dos vasos, confluyente e concêntrica, contendo células derivadas de enxerto que expressam marcadores para musculatura lisa, matriz extracelular, microvasos penetrantes e um infiltrado de células mononucleares hospedeiras subjacente ao enxerto, com pouca evidência de lesão aguda. Essa expansão da camada íntima, seguida de um remodelamento compensatório externo inadequado, produz uma estenose generalizada severa que se estende por toda a árvore arterial epicárdica e intramiocárdica, causando falência isquêmica do enxerto (POBER JORDAN S. *et al.*, 2014).

As lesões do aloenxerto cardíaco decorrentes de vasculopatias afetam mais da metade dos receptores, sendo progressivas e refratárias ao tratamento. Resultam em uma perda de 5% do enxerto por ano nos primeiros 10 anos após o transplante. As lesões tipicamente param na linha de sutura, permitindo entender que a aloimunidade é o principal fator etiológico da rejeição, embora a patogênese seja multifatorial (POBER JORDAN S. *et al.*, 2014). A infecção por CMV é considerada uma das principais causas dessas vasculopatias, principais causas da elevada morbidade e mortalidade observada nos transplantados cardíacos (RODRÍGUEZ-SERRANO *et al.*, 2014).

O *stent* bioabsorvível inicialmente foi desenvolvido como uma estrutura tubular complacente e auto expansível, contendo em sua superfície cargas negativas com a proposta de aumentar a hemocompatibilidade e evitar a rejeição (BIER *et al.*, 1992). O conceito de *stents* bioabsorvíveis foi desenvolvido com base no fato de que seu efeito para aumentar a luz arterial é necessário apenas em um intervalo limitado de tempo, e que a presença do *stent* após esse intervalo não seria necessária (SAITO, 2005). O surgimento dos *stents* bioabsorvíveis no início da década de 2000 foi considerado, à época, uma grande revolução na cardiologia, visto que propunha a redução do número de reestenoses, especialmente pelo fato de se evitar o contato do sangue com a estrutura metálica do *stent* convencional, reduzindo a formação de trombos e suas consequentes complicações (SASTRY; MORICE, 2010).

O estudo SIRIUS, que acompanhou 352 pacientes nos quais uma artéria coronária recebeu o *stent* absorvível revestido com sirolimus, concluiu que esses *stents* eram melhores do que os convencionais para tratamento de lesões ateroscleróticas isoladas em vasos coronários com menos de 3 mm de diâmetro (SCHOFER *et al.*, 2003). Um estudo canadense com 100 pacientes buscou avaliar a segurança e a eficácia do *stent* revestido com sirolimus no tratamento de lesões únicas em pequenas artérias coronárias, em comparação com *stent* de metal. O estudo concluiu que o *stent* bioabsorvível



reduziu drasticamente o risco de reestenose aos oito meses, traduzindo-se num excelente resultado clínico (SCHAMPAERT *et al.*, 2004). Ainda, em um estudo norte-americano, 1058 pacientes com reestenose de origem coronariana foram submetidos à intervenção percutânea e implante de stent bioabsorvível revestido com sirolimus. Como resultados, observou-se melhora clínica continuada um ano após o implante inicial, com redução significativa na reestenose clínica mesmo em subgrupos de pacientes de alto risco (HOLMES DAVID R. *et al.*, 2004).

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os *stents* farmacológicos bioabsorvíveis de primeira geração não são mais utilizados, sendo substituídos por dispositivos mais modernos, com plataformas mais delgadas formadas por novas ligas metálicas, como por exemplo, o cromo associado à platina ou ao cobalto. Os *stents* bioabsorvíveis que permaneceram são aqueles em cuja composição prevalece o ácido polilático, poli-L-lático e poli-D-lático (FERES *et al.*, 2017). De qualquer forma, a rejeição não se deveu apenas à infecção por CMV, mas sim à uma cascata de eventos subsequentes, visto que a rejeição inicial gerou a necessidade de um esquema de imunossupressão mais rigoroso. Em consequência, houve aumento da gravidade da infecção por CMV, o que por sua vez acabou desencadeando a DVE.

O presente trabalho apresentou um caso de necessidade de reoperação para colocação de um *stent* convencional para substituir a falha do *stent* bioabsorvível, e na vigência de infecção por CMV. Como dito anteriormente, a simples presença do *stent* bioabsorvível não deve ser considerada a causa primária da rejeição, visto que na vigência de DVE acaba ocorrendo reestenose independentemente do tipo de *stent* utilizado. A DVE é uma das principais complicações de pacientes que receberam um coração transplantado, independentemente dos avanços alcançados no controle dos episódios de rejeição. Deve-se tanto a fatores imunológicos relacionados ao sistema HLA, sexo e episódios de rejeição, e não imunológicos, como cardiopatia isquêmica anterior ao transplante, infecção por CMV, HAS, obesidade, DM, tabagismo, sedentarismo, tempo de isquemia, dentre outros. Diversos fatores associados diretamente a lesões do endotélio vascular, como por exemplo, a presença de diversos fatores de crescimento e de citocinas pró-inflamatórias pode induzir a multiplicação de macrófagos e células da musculatura lisa, que comumente são notadas nos casos de doenças vasculares do órgão transplantado (BACAL, 2000).

No final da década de 1990 um estudo que avaliou 91 pacientes com infecção por CMV identificou taxa de rejeição elevada, com aterosclerose do enxerto bastante severa e redução da sobrevida dos pacientes infectados (GRATTAN *et al.*, 1989). Na mesma época, afirmou-se que a doença coronariana era um dos principais fatores envolvidos na redução da sobrevida do transplantado cardíaco, e que a referida condição estava diretamente associada à infecção por CMV, provavelmente porque o vírus contribui para a lesão inicial do endotélio coronário (MCDONALD *et al.*, 1989).

Embora no caso apresentado o paciente tenha sofrido DVE de início precoce, Loebe e colaboradores (1990) ressaltaram que no transplante cardíaco, a arteriosclerose de enxerto leva à falência tardia no pós-operatório. Para avaliar o papel dessa infecção na incidência de doença arterial coronariana no transplantado cardíaco, avaliaram a carga viral do CMV em 38 sobreviventes a longo prazo de TxC, identificando a arteriosclerose do enxerto em 14 deles, a grande maioria com evidências de infecção por citomegalovírus. Dessa forma, os autores concluíram que a infecção por CMV era um fator importante no desenvolvimento de arteriosclerose de enxerto acelerado no coração transplantado.

Quanto à necessidade de substituição do *stent* bioabsorvível pelo convencional, especialmente depois da ocorrência de trombose e de um segundo evento cardíaco isquêmico, a explicação se baseia



no fato de que o *stent* bioabsorvível está associado a uma maior incidência de trombose quando comparado ao *stent* metálico ao longo de 2 anos de seguimento (WYKRZYKOWSKA *et al.*, 2017). Ainda não se sabe exatamente como é o comportamento do *stent* bioabsorvível na vigência de doença vascular do enxerto, mas acredita-se que a ocorrência de trombose nesses indivíduos seja maior do que naqueles com *stent* mas sem a doença vascular.

O estudo ABSORB III demonstrou que os *stents* bioabsorvíveis quando comparados aos metálicos constituídos pela liga cobalto-cromo e revestidos com everolimus não se mostraram inferiores quando levados em consideração o estado clínico e a ocorrência de complicações, no período de um ano (ELLIS *et al.*, 2015). Entretanto, estudos posteriores sugeriram que o risco de trombose do dispositivo bioabsorvível é maior quando comparado aos dispositivos metálicos, o que pode explicar o ocorrido no presente estudo, justificando a substituição do dispositivo inicialmente implantado (CAPODANNO *et al.*, 2015; FAM *et al.*, 2016; FELIX *et al.*, 2016).

A interpretação de dados clínicos sobre o impacto da infecção por CMV na disfunção do enxerto é bastante complexa em decorrência da diversidade de cepas virais e substancial variabilidade de receptores celulares, além da expressão gênica viral em diferentes tecidos. A variação também existe em respostas inespecíficas, como os monócitos, e específicas, como os anticorpos, que aumentam as atividades antivirais dos linfócitos T. As vias de sinalização imunológica inata e os bancos de células T também contribuem para a amplificação da resposta imunológica do hospedeiro e, conseqüentemente, da disfunção do enxerto. Essas respostas são regidas por diversos regimes imunossupressores e também por possíveis déficits imunológicos do próprio hospedeiro. Em resumo, o impacto da infecção por CMV no receptor de transplante reflete mudanças celulares e respostas que variam entre os pacientes, cuja convergência tem sido denominada “efeito indireto” da infecção pelo CMV (KAMINSKI; FISHMAN, 2016).

Já foi demonstrado que os inibidores de calcineurina podem reduzir a infecção por CMV em transplantados cardíacos. Rodriguez-Serrano (2014), em seu estudo com 95 receptores de coração, identificaram uma menor taxa de infecção por CMV em pacientes tratados com tacrolimus quando comparados com aqueles que receberam ciclosporina após transplante. Todavia, a maior evidência de imunossupressão tem ocorrido com o uso de sirolimus (ASLEH, 2017), inclusive, impedindo a escalada da infecção por CMV (POTENA, 2016). Dessa forma, novos estudos que busquem avanços nas áreas de imunossupressão, profilaxia de infecções e desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas são necessários para prevenir a infecção por CMV e, conseqüentemente, as vasculopatias e a rejeição do órgão transplantado (TOYODA; GUY; KASHEM, 2013). Por enquanto, evidências corroboram os efeitos benéficos do uso de profilaxia antiviral para CMV na melhoria da função de enxerto e sobrevivência em receptores de órgãos sólidos. Todavia, chama-se a atenção para a continuidade dos estudos intervencionistas prospectivos que busquem avaliar os potenciais efeitos de estratégias preventivas e terapêuticas contra infecção bacteriana e fúngica para reduzir ou retardar o desenvolvimento de disfunção crônica do órgão transplantado, em especial o coração (MARTIN-GANDUL *et al.*, 2015).

## **Conclusão**

Este estudo descreveu o caso de um paciente que apresentou rejeição cardíaca após infecção por citomegalovírus, fazendo com que o paciente retornasse à fila do transplante à espera de um novo coração. A ocorrência de um segundo evento isquêmico após obstrução coronariana de origem trombótica sugeriu a substituição do *stent* bioabsorvível previamente implantado por um *stent* convencional. De qualquer forma, não se deve afirmar que a rejeição se deveu à presença do *stent*



bioabsorvível, tendo em vista que a DVE apresenta uma fisiopatologia diferente da aterosclerose. Nesse sentido, acredita-se que a prevenção da DVE seja a melhor estratégia nesses casos, embora essa possibilidade ainda se encontre em estudo. É fato que a presença do *stent* bioabsorvível *per se* gera maior risco de trombose, mas como na DVE o mecanismo fisiopatológico é diferente, não é possível confirmar a sua ocorrência no caso descrito, especialmente porque não existem estudos que avaliaram a relação entre a colocação dos *stents* e a ocorrência de DVE em transplantados. Dessa forma, estudos que busquem elucidar essa possível relação são importantes para confirmar a referida hipótese.

### Referências

- AHA. *American Heart Association - To be a relentless force for a world of longer, healthier lives*. Disponível em: <<https://www.heart.org/en>>. Acesso em: 5 dez. 2018.
- ALLAREDDY, V. *et al.* Impact of septicemia on outcomes in hospitalized adult heart transplant recipients. *Critical Care Medicine*, v. 44, n. 12, p. 419, 2016.
- ASLEH, Rabea *et al.* Sirolimus-based immunosuppression mitigates progression of cardiac allograft vasculopathy and improves cardiac outcomes after heart transplantation: a single center 15-year follow-up study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 36, n. 4, p. S142, 2017.
- BACAL, Fernando *et al.* Análise dos fatores de risco da doença vascular do enxerto em pacientes assintomáticos após transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*, v. 75, n. 5, p. 413-20, 2000.
- BACAL, Fernando *et al.* 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 2, p. 230-289, 2018.
- BARNARD, C. N. The operation: a human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *SAMJ: South African Medical Journal*, v. 107, n. 12, p. 1271–1274, 2017.
- BERNSTEIN, D. *et al.* Neoplastic disorders after pediatric heart transplantation. *Circulation*, v. 88, n. 5 Pt 2, p. II230–7, 1993.
- BIER, J. D. *et al.* A New Bioabsorbable Intravascular Stent: In Vitro Assessment of Hemodynamic and Morphometric Characteristics. *Journal of Interventional Cardiology*, v. 5, n. 3, p. 187–194, 1992.
- BINSALAMAH, Z. M. *et al.* Acute humoral rejection in an infant without risk factors after heart transplantation. *Journal of cardiac surgery*, v. 33, n. 2, p. 126–128, 2018.
- BUI, A. L.; FONAROW, G. C. Home monitoring for heart failure management. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 59, n. 2, p. 97–104, 2012.
- CAPODANNO, D. *et al.* Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, v. 10, n. 10, p. 1144–1153, 2015.
- CHANG, D.; KOBASHIGAWA, J.; LUU, M. Outpatient management and long-term complications in heart transplantation. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer, 2017. p. 171–183.
- COUTANCE, G. *et al.* Early Acute Humoral Rejection Does Not Alter Prognosis After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 36, n. 4, p. S204, 2017.
- DEWI, I. S. *et al.* Association of serum MiR-142-3p and MiR-101-3p levels with acute cellular rejection after heart transplantation. *PloS one*, v. 12, n. 1, p. e0170842, 2017.
- ELLIS, S. G. *et al.* Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 20, p. 1905–1915, 2015.



- ERBEL, R. *et al.* Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *The Lancet*, v. 369, n. 9576, p. 1869–1875, 2007.
- ESC. *Europe Society of Cardiology - About Cardiovascular Disease in Europe*. Disponível em: <<https://www.escardio.org/portal/site/Escardio/menuitem.c9f480f01a3ca18798f54de7202031ca/?vgnextoid=024f192dab83a410VgnVCM1000004e03a8c0RCRD&vgnextchannel=bb2a192dab83a410VgnVCM1000004e03a8c0RCRD&vgnextfmt=default&vgnextlocale=EN>>. Acesso em: 5 dez. 2018.
- FAM, J. M. *et al.* Initial experience with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with acute myocardial infarction: a propensity-matched comparison to metallic drug eluting stents 18-month follow-up of the BVS STEMI first study. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, v. 12, n. 1, p. 30–37, 2016.
- FELIX, C. M. *et al.* Mid-to long-term clinical outcomes of patients treated with the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: the BVS expand registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, v. 9, n. 16, p. 1652–1663, 2016.
- FERES, F. *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 1, p. 1–81, 2017.
- FISHMAN, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 25, p. 2601–2614, 2007.
- GOURISHANKAR, S. *et al.* Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *American Journal of Transplantation*, v. 4, n. 1, p. 108–115, 2004.
- GRATTAN, M. T. *et al.* Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *Jama*, v. 261, n. 24, p. 3561–3566, 1989.
- HOLMES DAVID R. *et al.* Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial. *Circulation*, v. 109, n. 5, p. 634–640, 2004.
- KAMINSKI, H.; FISHMAN, J. A. The Cell Biology of Cytomegalovirus: Implications for Transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 16, n. 8, p. 2254–2269, 2016.
- KOBASHIGAWA, J.; LUU, M. Immediate Post-operative Management After Heart Transplantation. *Clinical Guide to Heart Transplantation*. Springer, 2017. p. 95–108.
- LJUNGMAN, P.; GRIFFITHS, P.; PAYA, C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases*, v. 34, n. 8, p. 1094–1097, 2002.
- LOEBE, M. *et al.* Heart transplantation—indications and results. *Zentralblatt fur Chirurgie*, v. 117, n. 12, p. 681–688, 1992.
- LOEBE, M. *et al.* Role of cytomegalovirus infection in the development of coronary artery disease in the transplanted heart. *The Journal of heart transplantation*, v. 9, n. 6, p. 707–711, 1990.
- MARTIN-GANDUL, C. *et al.* The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 15, n. 12, p. 3024–3040, 2015.
- MCDONALD, K. *et al.* Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *American Journal of Cardiology*, v. 64, n. 5, p. 359–362, 1989.
- MEHRA, M. R. *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *The Journal of heart and lung transplantation*, v. 25, n. 9, p. 1024–1042, 2006.



- MEHRA, M. R. *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 35, n. 1, p. 1–23, 2016.
- MENACHEM, J. N. *et al.* Successful cardiac transplantation outcomes in patients with adult congenital heart disease. *Heart*, v. 103, n. 18, p. 1449–1454, 2017.
- MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, p. CIR–0000000000000350, 2015.
- NAYLOR, M. D. Transitional care for older adults: a cost-effective model. 2004.
- ORMISTON, J. A. *et al.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet*, v. 371, n. 9616, p. 899–907, 2008.
- PILGRIM, T. *et al.* Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents for primary percutaneous coronary revascularisation of acute myocardial infarction. *EuroIntervention*, v. 12, n. 11, p. e1343–e1354, 2016.
- POBER JORDAN S. *et al.* Interacting Mechanisms in the Pathogenesis of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 34, n. 8, p. 1609–1614, 2014.
- POTENA, Luciano *et al.* Treatment and prevention of cytomegalovirus infection in heart and lung transplantation: an update. Expert opinion on pharmacotherapy, v. 17, n. 12, p. 1611-1622, 2016.
- RÄBER, L. *et al.* Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *Jama*, v. 308, n. 8, p. 777–787, 2012.
- REED, E. F. *et al.* Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *The Journal of heart and lung transplantation*, v. 25, n. 2, p. 153–159, 2006.
- REICHENSPURNER, H. *et al.* Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. 1997, [S.l.]: Elsevier, 1997. p. 627–628.
- RINALDI, M. *et al.* Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *European journal of cardio-thoracic surgery*, v. 19, n. 5, p. 696–701, 2001.
- RODRÍGUEZ-SERRANO, M. *et al.* Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation? *Clinical Transplantation*, v. 28, n. 1, p. 88–95, 2014.
- ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018.
- SAITO, S. New horizon of bioabsorbable stent. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, v. 66, n. 4, p. 595–596, 2005.
- SASTRY, S.; MORICE, M.-C. Os stents farmacológicos são seguros e eficazes em longo prazo? *Arq Bras Cardiol*, v. 95, n. 5, p. 663–670, 2010.
- SCHAMPAERT, E. *et al.* The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *Journal of the American College of Cardiology*, v. 43, n. 6, p. 1110–1115, 2004.
- SCHIJMAN, A. G. *et al.* Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *The Journal of heart and lung transplantation*, v. 19, n. 11, p. 1114–1117, 2000.



- SCHOFER, J. *et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *The Lancet*, v. 362, n. 9390, p. 1093–1099, 2003.
- SERRUYS, P. W. *et al.* A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 385, n. 9962, p. 43–54, 2015.
- SHARPLES, L. D. *et al.* Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation—rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation*, v. 52, n. 2, p. 244–252, 1991.
- SMYTH, R. L. *et al.* Herpes simplex virus infection in heart-lung transplant recipients. *Transplantation*, v. 49, n. 4, p. 735–739, 1990.
- STONE, G. W. *et al.* Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 19, p. 1946–1959, 2009.
- TOYODA, Y.; GUY, T. S.; KASHEM, A. Present Status and Future Perspectives of Heart Transplantation. *Circulation Journal*, v. 77, n. 5, p. 1097–1110, 2013.
- WEIL III, R. *et al.* Hyperacute rejection of a transplanted human heart. *Transplantation*, v. 32, n. 1, p. 71, 1981.
- WYKRZYKOWSKA, J. J. *et al.* Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 24, p. 2319–2328, 2017.