

6

Artigo
de Revisão

Pós-operatório do transplante cardíaco e tratamento imunossupressor

*Ellen Barroso, Marcelo Iório Garcia,
João Carlos Pinho e Marcos Vinícius Guedes*

*Cardiologistas do Serviço de Cirurgia Cardíaca
do HUCFF/UFRJ e HUPE/UERJ*

A permanência no CTI de um transplantado cardíaco com evolução favorável é em média de 7 a 10 dias, podendo prolongar consideravelmente sua internação em função de algumas complicações hemodinâmicas, infecciosas, renais, digestivas, neurológicas e metabólicas que são frequentes nesses pacientes.

Todos os materiais de reanimação devem ser previamente esterelizados. Cuidados de assepsia rigorosa devem ser observados dentro do contexto do tratamento imunossupressor que tem início antes da cirurgia com a utilização da associação da Ciclosporina, Azatioprina e dos Corticosteróides.

No pós-transplante não há necessidade de isolamento rotineiro, o qual somente estará indicado durante episódios infecciosos ou em situações de colonização por germens multirresistentes ou doenças transmissíveis.

Alguns centros transplantadores divergem quanto à questão do isolamento no que diz respeito aos primeiros dias do pós-operatório, em que entre os mais conservadores são exigidos o uso de máscaras, capotes, luvas por parte dos membros da equipe médica e de enfermagem.

O uso contínuo das máscaras não é necessário, mas é importante usá-las em situações específicas como, por exemplo, durante contato com pacientes infectados, doenças transmissíveis e períodos de maior imunossupressão.

A lavagem das mãos é o procedimento mais importante preconizado na prevenção e controle das infecções.

Cuidados clínicos imediatos:

São semelhantes aos observados para todos os pacientes submetidos a uma cirurgia cardíaca convencional: exame físico com atenção especial aos sinais de disfunção ventricular direita e esquerda e as medidas da frequência cardíaca, pressão arterial, diurese horária, sangramento pelos drenos, temperatura.

Devemos ressaltar a importância da realização de exames no pré-operatório imediato para acompanhamento da evolução do paciente no pós-operatório: hemograma, coagulograma, bioquímica, ECG, Rx de tórax.

As sorologias devem ser repetidas para posterior comparação em função das possíveis infecções transmitidas pelo enxerto ou transfusões.

Se as condições hemodinâmicas são instáveis, o uso do cateter de Swan-Ganz para a monitorização hemodinâmica deve ser feito a partir do retorno do centro cirúrgico, sempre lembrando que devemos reservar a veia jugular interna direita para a primeira Biópsia Endomiocárdica (BEM).

Atenção especial deve ser dada à solicitação de sangue para transfusão, que deverá ser testado

CMV negativo ou, caso não seja possível, poderemos usar o filtro de leucócitos.

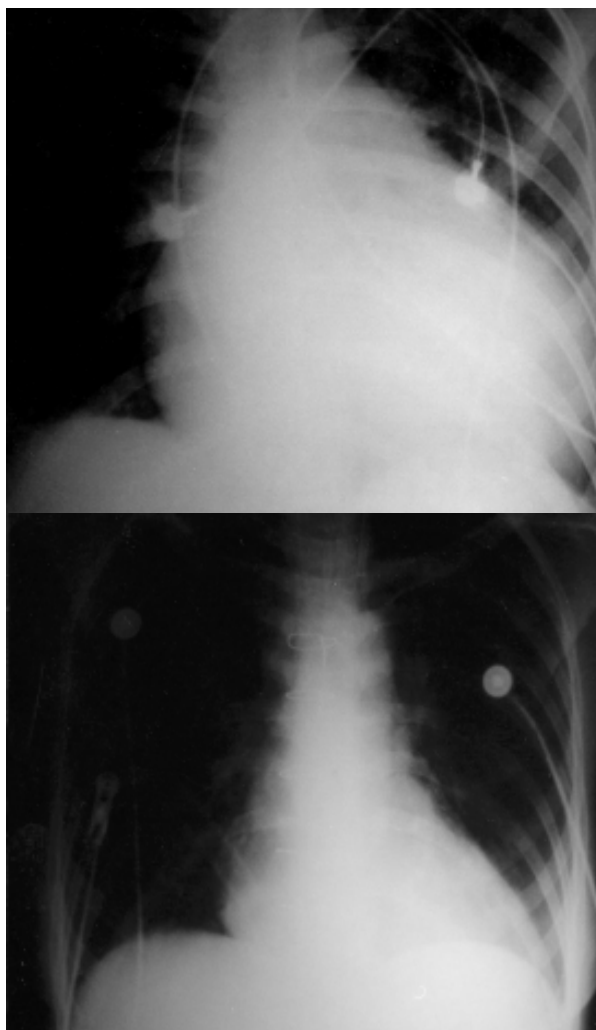
Exames complementares:

I. Eletrocardiograma:

Deverá ser realizado duas vezes por dia na primeira semana. Existem dois aspectos particulares:

1. As ondas P da aurícula do receptor podem aparecer no traçado em geral de pequena amplitude e de aparecimento irregular, dificultando a interpretação da leitura.
2. Cálculo dos Índices de Shumway representam a soma da amplitude dos complexos QRS em D1,D2,D3 e em D1,D2,D3,V1,V6. Uma redução desses índices em 20% em relação a um traçado padrão sugere um processo de rejeição na condição de excluirmos a existência de um derrame pericárdico responsável pela microvoltagem.

II. Telerradiografia de tórax deverá ser realizada uma vez por dia.



III. Análise biológica deverá ser realizada várias vezes ao dia.

1. Gasometria arterial
2. Hemograma
3. Bioquímica
4. Eletrólitos
5. Coagulograma

IV. Exames bacteriológicos:

1. Hemoculturas: nos pacientes em uso de altas doses de corticóides falamos em síndrome febril a partir de 37.5°C.
2. EAS
3. Drenos e eletrodos devem ser colocados em cultura após a sua ablação.

V. Imunológico:

Dosagem de Linfócitos T3,T4,T8,T11: necessário para avaliar o tratamento pelas globulinas anti-linfocitárias.

VI. Ecocardiograma:

Será efetuado no pós-transplante imediato permitindo apreciar as funções ventriculares e servirá como exame de referência.

VII. Broncoscopia:

Caso o paciente permaneça entubado por mais de 48 horas, ela deverá ser repetida regularmente, permitindo a toilette brônquica bem como a realização de um escovado e lavagem bronquíolo-alveolar para exames bacteriológicos se os sinais clínicos e radiológicos exigirem.

VIII. Biópsia Endomiocárdica:

Será realizada pela primeira vez no 8º dia do pós-operatório seguida da realização de um cateterismo direito para a avaliação das medidas hemodinâmicas.

Dificuldades de ordem Hemodinâmica:

Durante o período de assistência circulatória e a saída da CEC, diferentes quadros hemodinâmicos podem ocorrer:

- 1- Hipertensão arterial pulmonar pré-operatória elevada.
- 2- Disfunção do enxerto devido a um tempo de isquemia prolongado.

Foto 1 e 2

Primeiro Transplante Cardíaco 15/01/2000 no HUPE/UERJ.
Cardiomiopatia dilatada pós puerperal.

Foto 1 pré-operatório e Foto 2 pós-operatório.

Esses são fatores responsáveis por um quadro de Insuficiência cardíaca com predomínio à direita com dilatação das cavidades.

O tratamento deverá associar :

1. Prescrição de catecolaminas:
 - a. Essencialmente a Isoprenalina por seu potente efeito inotrópico, cronotrópico e vasodilatador pulmonar (0,05 a 0,25 µg/Kg/min).
 - b. Dopamina inicialmente prescrita a dose dopaminérgica (3 a 5 µg/Kg/min) a fim de obter uma diurese adequada; será frequentemente aumentada (5 a 10 µg/Kg/min) devido a uma falência ventricular esquerda associada.
 - c. Caso a pressão arterial pulmonar persista elevada, um agente vasodilatador como a trinitrina poderá ser associado às catecolaminas (0,25 a mais de 1 µg/Kg/min).
 - d. Por vezes, apesar das medidas precedentes, a instabilidade hemodinâmica leva a um quadro de baixo débito cardíaco que se instala: a adrenalina será então associada às catecolaminas já prescritas (0,1 a 0,4 µg/Kg/min). Nesse caso, substituímos a trinitrina pela amrinona (5 a 10 µg/Kg/min).
2. Excepcionalmente, seremos obrigados a instalar um dispositivo de assistência circulatória uni ou biventricular ou até mesmo a substituir o enxerto por um coração artificial total na espera de um segundo transplante.

Dificuldades de ordem rítmica:

Após a desfibrilação, raramente o enxerto está em ritmo sinusal. Em geral, observamos o ritmo juncional lento ou por vezes bloqueio atrio-ventricular, sendo por isso indicada a utilização de baixas doses de Isoprenalina (0,02-0,04 µg/Kg/min), cuja posologia sera adaptada a fim de obter uma frequência cardíaca em torno de 100 a 120 bpm. Todos os pacientes têm implantados marca-passos nos enxertos no trans-operatório.

Dificuldades de ordem hemorrágica:

Os problemas hemorrágicos podem ser prevenidos quando trata-se de uma reintervenção ou quando o paciente apresenta perturbações biológicas no pré-operatório. Devemos ressaltar a necessidade de uma hemostase cirúrgica cuidadosa, em especial nos pacientes com antecedentes de esternotomia, bem como nos pacientes que estavam em uso de anticoagulantes ou que apresentam déficits de fatores de coagulação, sendo necessário o uso de anti-vitamina K.

Cuidados gerais no pós-operatório

A antibioticoterapia profilática recomendada para os pacientes transplantados é Cefamandol 1,5 g de 8/8 hs que deverá ser mantida até a ablação dos drenos torácicos. Alguns autores preferem a utilização da Vancomicina quando o receptor esteve em uso recente de uma antibioticoterapia de largo espectro ou nos centros onde as taxas de infecção por *Staphilococcus* resistente a metilina é importante.

O uso sistemático de diuréticos de alça (furosemida), a fim de manter uma diurese horária de no mínimo 100 ml/h ou mais, caso o transplantado esteja edemaciado antes da intervenção.

O uso de antiácidos e bloqueadores H2 para a proteção da mucosa gástrica é preconizado de forma rotineira para os pacientes submetidos a transplante cardíaco, pois os mesmos são susceptíveis a apresentar sangramentos digestivos.

Um dos aspectos mais importantes no pós-operatório do transplante cardíaco vem a ser a anticoagulação. Geralmente devemos associar uma heparina de baixo peso molecular como a calciparina.

Evolução simples:

Estando assegurada a estabilidade hemodinâmica, a extubação deverá ser precoce, frequentemente antes da 12ª hora de pós-operatório.

A administração de isoprenalina e de dopamine, mesmo que em pequenas doses, é indispensável *devendo a sua retirada ser lenta e progressiva.*

A ablação dos drenos e catéteres deverá ser efetuada tão precocemente quanto possível, seguidos de seu envio para cultura.

Na ausência de distúrbios de condução, a ablação e o envio para cultura dos eletrodos pode ser feito a partir do 6º dia.

Complicações Pós-transplante Cardíaco

- 1- Hemodinâmicas imediatas.
- 2- Falência ventricular direita.

Dois aspectos fundamentais devem ser observados em relação a essa grave complicação do pós-operatório:

- Hipertensão Arterial Pulmonar pré-existente.
A avaliação da Resistência Arterial Pulmonar (RAP) através de um cateterismo direito é imprescindível no protocolo do transplante cardíaco. A realização dos testes farmacológicos com drogas vasodilatadoras ou inotrópicos, que determinam se a RAP é fixa ou reversível, deve ser feita com intervalos de no máximo seis meses durante a permanência do paciente nas listas de espera do transplante cardíaco.
- Tempo de Isquemia
Um tempo de isquemia do enxerto prolongado também poderá implicar em complicações hemodinâmicas frequentes. Considera-se que o tempo de isquemia ideal do enxerto cardíaco é de no máximo 4 horas.
- Proteção miocárdica
A proteção miocárdica é outro fator fundamental para o bom desempenho do enxerto no pós-operatório. A escolha do líquido de preservação e o tipo de cardioplegia instituído são aspectos fundamentais a serem definidos no protocolo de cada equipe de cirurgia cardíaca.

2. Insuficiência Renal:

A insuficiência renal é frequente sobretudo no pós-operatório imediato relacionado a uma insuficiência renal pré-existente, à circulação extracorpórea e ao estado hemodinâmico no pós-operatório.

Estratégias para a manutenção da função renal são:

- 1- Estimular a diurese com o uso de diuréticos.
- 2- Em caso de oligúria persistente prever a realização de hemofiltração ou de diálise.
- 3- Controle diário da dosagem sérica da ciclosporina e redução da posologia de acordo com a creatinemia.
- 4- Suspensão transitória da CSA se a creatinina plasmática for maior que 300 mmol/l.

3. Complicações Digestivas:

Íleo paralítico, hemorragias digestivas, úlcera de stress, Volvo, etc.

A necessidade de uma boa avaliação digestiva para a inclusão na lista de espera dos potenciais candidatos a transplante cardíaco envolve a realização de endoscopia digestiva, ultra-som abdominal, clister opaco e até colonoscopia a fim de afastar a presença de úlceras, divertículos e outras patologias que podem complicar a evolução no pós-operatório do transplante cardíaco.

4. Complicações Neurológicas:

As complicações neurológicas são menos frequentes. As crises convulsivas são os sinais neurológicos de localização frequentemente secundários a uma embolia gasosa por manobras de retirada de ar das cavidades cardíacas ineficientes.

Nesses casos de tratamento anticomicial, deve-se ter especial atenção com a interação dos barbitúricos que agem diminuindo os níveis séricos de ciclosporina.

5. Complicações Metabólicas:

São essencialmente desordens do metabolismo glicídico.

Diabetes córtico-induzido: devido à utilização de altas doses de corticosteróides no pós-operatório, sendo necessário o uso temporário da insulinoterapia para o controle dos níveis glicêmicos.

6. Complicações Infeciosas:

Das complicações mais temidas no pós-operatório do Transplante Cardíaco, as complicações infecciosas são consideradas uma das maiores causas de mortalidade e morbidade após o transplante, apesar do progresso das técnicas cirúrgicas e do tratamento imunossupressor.

A introdução da ciclosporina nos anos 80 aumentou de forma significativa a sobrevida do enxerto e diminuiu de forma excepcional a incidência de infecção, como demonstrou o trabalho de Hoffin et col., envolvendo 77 pacientes transplantados em Stanford, de 1982 a 1984.

Registros da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco indicam que as complicações infecciosas têm um impacto sobre a mortalidade no primeiro ano de transplante de 4,7%, representando 22% das causas de mortalidade precoce dos transplantados.

As infecções após um transplante cardíaco ocorrem frequentemente numa seqüência temporal.

As infecções bacterianas são mais frequentes no primeiro mês após o transplante, as virais têm um pico de incidência a partir do segundo mês, as infecções fúngicas ocorrem nos dois primeiros meses e as parasitárias entre o 4º e 6º mês.

Vários trabalhos apresentaram resultados semelhantes desde a introdução dos imunossupressores,

apontando como principal sítio as infecções pulmonares em mais de 40% dos casos. Nos seis primeiros meses, as infecções são de origem nosocomial ou transmitidas pelo enxerto. Após o sexto mês, o risco infeccioso diminui nos pacientes que não têm episódios de rejeição aguda ou crônica e se aproxima do que encontramos na população em geral.

O risco de mediastinite é maior quando o estado hemodinâmico pré-transplante obriga o paciente a permanecer internado em unidades de tratamento intensivo.

Esse risco aumenta quando uma assistência circulatória prolongada faz-se necessária ou em caso da necessidade de implante de um coração artificial.

Tratamento Imunossupressor

A rejeição do aloenxerto é um fenômeno de natureza exclusivamente imunológica que promove reações à mediação celular e humoral. A rejeição aguda ocorre pela ação preferencial dos linfócitos T e da ação de numerosos mediadores químicos: as linfocinas e citocinas.

Diferentes tipos de rejeição:

A rejeição corresponde a uma reação alôgenia do receptor aos antígenos do doador que são os antígenos do Complexo Maior de Histocompatibilidade (CMH) HLA das classes I e II.

1- Rejeição Hiperaguda:

Está relacionada à imunidade do tipo humoral mediada por anticorpos anti-HLA da classe I, preexistentes no receptor.

Essa reação leva a uma destruição imediata e irreversível do enxerto. Ela pode ser prevenida, realizando a pesquisa antes do transplante da presença desses anticorpos no receptor pelos testes de linfotoxicidade.

2- Rejeição Aguda

Está relacionada essencialmente a uma reação imunitária do tipo celular.

Pode ocorrer a partir da primeira semana e sua incidência é maior durante os meses seguintes ao transplante.

É esse tipo de rejeição que prevenimos e tratamos com os imunossupressores administrados aos pacientes transplantados.

3- Doença Vascul do Enxerto (anteriormente denominada Rejeição Crônica):

Considerada a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano pós-transplante, representa o envolvimento de fatores imunológicos e não imunológicos no desenvolvimento das lesões coronarianas.

Protocolo Imunossupressor Preventivo (Hospital La Pitié-Salpêtrière)

O número de protocolos imunossupressores existentes é praticamente o mesmo das equipes de cirurgia cardíaca que realizam transplantes em todo o mundo.

Uma tríplice imunossupressão que inclui glicocorticóides, ciclosporina e azatioprina pode ser associada a uma indução por anticorpos policlonais ou monoclonais, permitindo uma sobrevivência a médio prazo bem elevada.

Ciclosporina

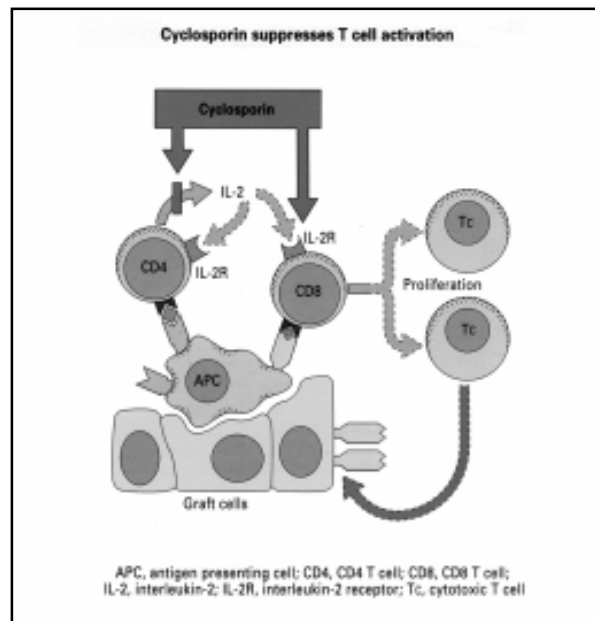


Figura 1

Mecanismo de ação da Ciclosporina na supressão da ativação do linfócito T.

Principal agente imunossupressor que determinou a mudança na história dos transplantes no mundo, a ciclosporina (CSA) é um peptídeo cíclico natural, lipofílico, que age se fixando a uma proteína intracitoplasmática, a ciclofilina, constituinte do citosol de todas as células, em especial dos linfócitos T.

Esse complexo inibe uma proteína fosfatase ativada

pelo cálcio, a calcineurina, impedindo a transcrição da IL-2 e de outras linfocinas.

Assim, a ciclosporina (CSA) age a um estado precoce da resposta imunitária, bloqueando o sinal de ativação dos linfócitos T auxiliares e prevenindo a sua proliferação e diferenciação em células citotóxicas.

A dosagem diária dos níveis séricos de ciclosporina deve ser realizada a fim de manter uma função renal satisfatória, sendo considerados níveis terapêuticos na ordem de 250-300 ng/ml durante o primeiro ano.

Devemos também corrigir a dose do medicamento de acordo com a creatininemia, reduzindo gradativamente em caso de Insuficiência renal a fim de obter níveis séricos ideais.

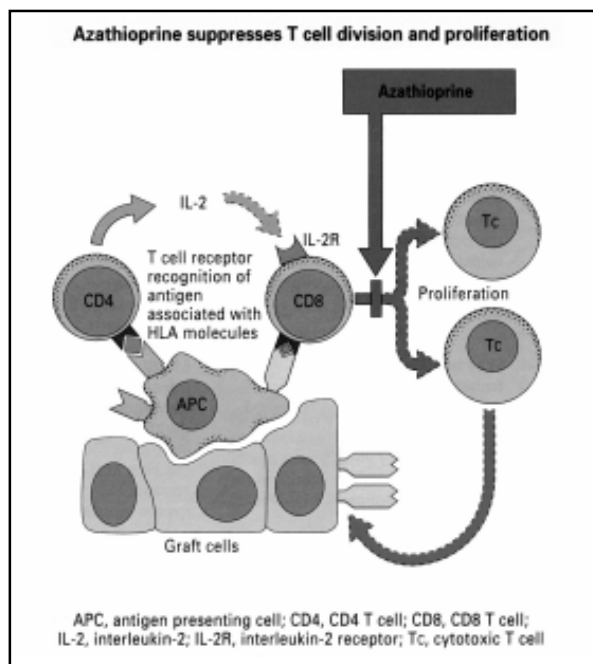
Azatioprina

A Azatioprina é um imunossupressor que é metabolizado no fígado em 6-mercaptopurina, perturbando o metabolismo normal das purinas e consequentemente interferindo com a síntese do DNA e na proliferação celular.

Age sobre as células em replicação, sendo os linfócitos T seu alvo preferencial; pode também ter uma ação tóxica sobre as outras células sanguíneas: polinucleares, glóbulos vermelhos, plaquetas e os linfócitos B.

Figura 2

Mecanismo de ação da azatioprina na supressão da divisão e proliferação do linfócito T.



Logo a dose de Azatioprina deverá ser modificada em função da contagem dos glóbulos brancos, sendo indicada a suspensão imediata do medicamento caso esteja abaixo de 4000/mm³, devido ao risco de aplasia medular.

Corticóides

O mecanismo de ação dos corticóides envolve a inibição da produção de interleucina 1 (IL 1) e o bloqueio da produção da interleucina 2 (IL2). Estão relacionados a um seqüestro medular dos linfócitos. Apresentam também uma ação antiinflamatória. Inibem a ação dos polinucleares e dos macrófagos, impedindo a secreção das citocinas, sua capacidade de fagocitose e de se infiltrar nos tecidos.

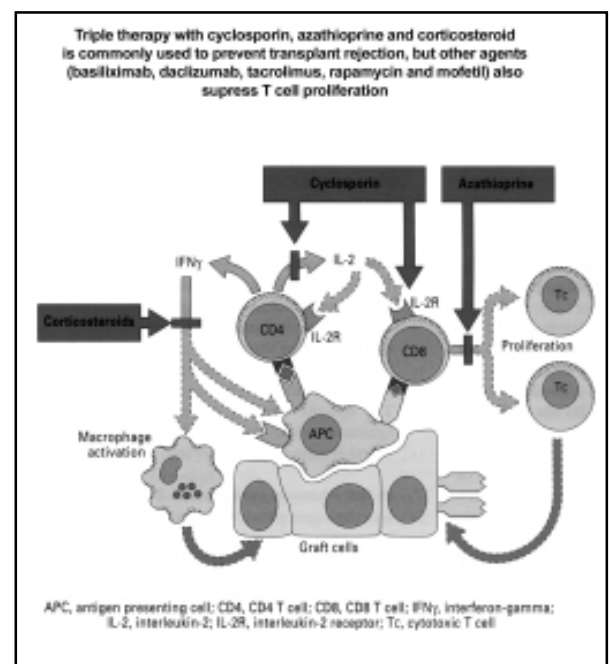
São utilizados de maneira preventiva ou curativa na rejeição. Quando usados a fortes doses para o tratamento curativo, eles têm um efeito citotóxico sobre todos os linfócitos T maduros ou imaturos, ativos ou inativos. Essa ação não específica dos corticóides explica o quanto eles podem favorecer o desenvolvimento das infecções bacterianas.

Globulinas Antilinfocitárias

São anticorpos policlonais dirigidos contra diferentes tipos de receptores dos linfócitos T (CD2, CD3, CD4, CD8, CD25) que agem sobre os linfócitos T maduros e imaturos.

Figura 3

Os corticóides tem um mecanismo de ação imunodepressor não específico, com efeito sobre quase todos os órgãos e tecidos.



Classificação da Rejeição Celular

Grau	Descrição	Rejeição
0		Sem Rejeição
1A	Infiltrado focal sem necrose de fibra	Leve
1B	Infiltrado difuso sem necrose de fibra.	–
2	Um foco de agressão à fibra por infiltrado inflamatório	Moderada Focal
3A	2-3 pequenos focus de agressão com discreto infiltrado inflamatório ou vários focus de agressão à fibra.	–
3B	Infiltrado difuso com agressão à fibra	Moderada
4	Infiltrado inflamatório difuso com neutrófilos, hemorragia, necrose de fibra e vasculite	Intensa

Protocolo de Imunossupressão Preventivo do Hospital La Pitié-Salpêtrière

	Pré-operatório	Per-operatório	Pós-operatório
Corticóides	Metilprednisolona IV, 4 mg/Kg	Metilprednisolona IV, 4 mg/Kg	Suspender até o 5º dia. A partir do 5º dia Prednisolona 1mg/kg/dia VO
Azatioprina	2mg/Kg IV	0	1-2 mg/kg/d
Ciclosporina	0	0	1-2 mg/kg/d IV 8-10mg/kg/d VO (pós-extubação)
ATG	0	0	1-4 dia: 2,5mg/Kg/d

Protocolo de Tratamento Curativo da Rejeição de acordo com o grau histológico

Grau	Rejeição	Tratamento
1A/1B	Leve	Prednisolona VO 1,5mg/kg/dia 5 dias
2/3A	Moderada Focal	Metilprednisolona IV 15mg/kg/dia 3 dias
3B	Moderada	Metilprednisolona IV 15mg/kg/dia ATG IV 2,5 mg/kg/dia 3 dias
4	Intensa	Metilprednisolona IV 15mg/kg/dia ATG IV 2,5 mg/kg/dia 3 dias ou OKT3: 5mg/kg/dia – 14 dias

Seu mecanismo de ação consiste numa citólise direta e uma opsonização à origem de uma linfopenia.

Trata-se de um imunossupressor potente utilizado no tratamento preventivo e curativo à rejeição.

Podemos também observar a partir do décimo dia o aparecimento dos sinais e sintomas da doença do soro com febre, urticária, artrite e tromboopenia.

Novos medicamentos imunossupressores como o Micofenolato Mofetil já estão sendo utilizados com resultados satisfatórios, com ação direta sobre a população linfocitária, podendo ser usado de forma segura no pós-operatório.

Cronologicamente, a fase de maior risco para o desenvolvimento de rejeição celular situa-se nos três primeiros meses após o transplante, tornando-se importante causa de óbito, especialmente quando há comprometimento hemodinâmico. Por isso, a importância do diagnóstico precoce, que só tem sido possível de forma segura com o uso da Biópsia Endomiocárdica. A intensidade e distribuição do infiltrado no miocárdio, bem como a evidência de dano aos miócitos, definem o grau de rejeição e consequentemente orientam o tratamento.

Frequência da realização das Biópsia Endomiocárdicas (BEM)

1. Semanal no 1º mês
2. Quinzenal até 3º mês
3. Mensal até o 6º mês
4. A partir do 6º mês, somente com suspeita clínica de rejeição ou para pacientes com episódios de rejeição frequente.

Novos métodos de avaliação não invasiva da rejeição vêm sendo utilizados :

1. Cintilografia com Gálio 67 como triagem sem disfunção ventricular ou sintomas em pacientes de baixo risco.
2. Análise de eletrocardiograma intramiocárdico através de telemetria (ECG) para triagem sem disfunção ventricular ou pacientes de baixo risco.

Referências bibliográficas:

1. Levasseur JP- Réanimation du premier mois du transplanté cardiaque orthotopique - In Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I. Eds - Greffes Cardiaques - Paris: Flammarion Médecine - Sciences,1996.
2. Winkel. E;Kao W., Constanzo M.R.- Pulmonary Hypertension and Cardiac Transplantation - Handbook of Cardiac Transplantation 1996: chapter 4: 31-43
3. Martin AB, Bricher JT, Fishman M. et al - Neurologic complications of heart transplantations in children. J. Heart and Lung Transplant, 1992, 11: 933-42.
4. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Stevenson LW, et al. Long-term use of a left Ventricular Assist Device for end-stage Heart Failure. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure. REMATCH Study Group N Engl J Med, 2001, Vol 345 no 20: 1435-43.
5. Council on Scientific Affairs. Introduction aux methods d'immunodepression. JAMA, 1987, 12, 152:1127-34.
6. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco - Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Vol.73, Suplemento V, Setembro 1999
7. Billingham ME, Cary RB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. J Heart Transplant, 1990,9: 587-93.
8. Foxwell BMJ, Ryffel B. The mechanism of action of Ciclosporine. Cardiol. Clin, 1990,8: 107-117.
9. Mühlberg J, Wagner W, Rohling R et al. Hemodynamic and metabolic problems in the preparation for organ donation. Transplant Proc, 1986, 18:391-93
10. Johnson J, Kobashigawa J. Quantitative analyses of transplant coronary disease with use of intracoronary ultrasound. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 198-202
11. Hauptman P, Davis S, Miller L, et al. The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft atherosclerosis: preliminary insights from a Multicenter Intravascular Ultrasound Study. J Heart Lung Transplant 1995; 14:238-242.
12. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al and The Cardiac Transplant Research Database Group. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1994: 13:381-92.
13. Mehra M., Ventura H., Stapleton D., Smart F. - The prognostic significance of intimal proliferation in cardiac allograft vasculopathy: a paradigm shift. J. H Lung Transplant 1995; 14: S207-11.
14. Gao S-Z, Alderman E., Schoreder J, Silverman J, Hunts S. - Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patients: Coronary angiographic findings - JACC 1988; 12: 334-40