

**MARCOS VALÉRIO COIMBRA DE RESENDE**

**Diagnóstico de rejeição cardíaca celular em  
pacientes transplantados: utilidade do estudo regional  
da função cardíaca com Doppler tecidual**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2005

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Resende, Marcos Valério Coimbra de

**Diagnóstico de rejeição cardíaca celular em pacientes transplantados :  
utilidade do estudo regional da função cardíaca com Doppler tecidual /**  
Marcos Valério Coimbra de Resende. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Descritores: 1.TRANSPLANTE DE CORAÇÃO/efeitos adversos 2.REJEIÇÃO  
DE ENXERTO/diagnóstico 3.FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA  
4.FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA 5.ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER/  
métodos 6.SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

USP/FM/SBD-149/05

*“O sábio teme o céu sereno; em compensação, quando vem a tempestade, ele caminha sobre as nuvens e desafia o vento”*

*Confúcio*

*“Não basta saber, é preferível saber aplicar. Não é bastante querer, é preciso saber querer”*

*Goethe*

## ***DEDICATÓRIA***

À minha esposa Sara,

que compartilhou comigo esses momentos nem sempre fáceis. Suportar a ausência, mesmo quando presente, é tarefa somente para quem ama. Sou muito feliz por seu amor...

Aos meus filhos Gabriel e Milena,

razão principal de tudo isso. Vocês são minha vida...

Ao meu pai Júlio,

acho que todo homem gostaria de ter um pai com suas virtudes. Sua honra e caráter, nos dias do hoje, o fazem exemplo de cidadão em um mundo tão carente de dignidade.

À minha mãe Marilena,

sua vontade, sacrifício e estímulo para me ver vencer e progredir estiveram presentes, ininterruptamente, ao longo de minha vida. Obrigado, mãe...

Ao meu irmão Julio e à minha irmã Elisabeth,

peçoas especiais, admiradas por sua ética e conduta moral; tenho muito orgulho de vocês!

Ao meu sogro Antonio e à minha sogra Onilva,

sinto-me seu filho nesta terra que escolhi para viver. Obrigado pelo carinho.

Aos meus tios e tias,

enumerar cada um seria uma tarefa difícil. Tenho certeza de que todos vocês sabem de sua importância para mim. Amo todos vocês.

Aos meus cunhados e sobrinhos,

obrigado pelo carinho e pela alegria de conviver com todos vocês.

Aos meus amigos e primos,

saber que podemos contar com a amizade de vocês é um grande estímulo para continuar nossa tarefa. Obrigado!

## ***AGRADECIMENTOS ESPECIAIS***

Aos pacientes transplantados.

Com vocês compreendi o significado das palavras paciência, confiança e gratidão. O sentido da vida naquilo que ela tem de mais bonito, que é a fraternidade, pode ser expresso em cada um de seus rostos. Muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Giovanni Mauro Bellotti, *in memoriam*.

Somente os que o conheceram de perto puderam ter o privilégio de apreciar sua inteligência e conhecimento científico. O pouco tempo em que convivemos permitiu-me descobrir a grandeza de seu ser. Meus mais sinceros agradecimentos...

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, meu orientador.

Descrever suas qualidades para homenageá-lo seria uma tarefa quase impossível. Ao longo desta tese, sua orientação sempre precisa e inteligente abriu-me uma porta de aprendizado no campo científico, a qual, tenho certeza, ficará marcada para sempre. É uma grande honra ser seu aluno e amigo.

Ao Sr. Hélio Vasone e ao Dr. Ruy Marco Antonio,  
diretores do Hospital São Luiz.

Vocês acreditaram em meu trabalho, deram-me a oportunidade e as condições de desenvolver um serviço, hoje de referência em nossa cidade.



# ***AGRADECIMENTOS***

Aos colegas do serviço de Ecocardiografia,  
pelo apoio constante.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias,  
pela facilitação na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Lázaro Andrade,  
pela grande ajuda e orientação na realização desta tese.

Ao Dr. Caio Medeiros,  
pela iniciação aos conhecimentos de ecocardiografia.

Ao Dr. Fernando Bacal,  
pelas orientações ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. Alfredo I. Fiorelli e equipe,  
pela realização das biópsias.

Aos colegas do Grupo de Insuficiência Cardíaca do InCor,  
pelo apoio durante a realização desta tese.

Ao Dr. Luiz Alberto Benvenute,  
pelas orientações e interpretação das biópsias.

Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira,  
pelas orientações na área de estatística.

Aos funcionários do Serviço de Ecocardiografia do InCor,  
pelo auxílio durante a realização deste estudo.

Às secretárias Lourdes Ribeiro, Raquel Farias e Gisele Campos,  
pela paciência e dedicação diante de minhas solicitações.

À Jaqueline David,  
pela criteriosa análise estatística e pelo apoio na execução deste trabalho.

À Sra. Maria do Carmo Cavarette Barreto,  
pela cuidadosa revisão bibliográfica.

À Rute Miwa Tomida,  
pela dedicação e paciência para a revisão e formatação deste trabalho.

À Sra Mitsuko Mori,  
pela execução dos desenhos.

Aos Funcionários da Biblioteca e Documentação Científica do InCor,  
pela atenção constante e exemplar.

Aos funcionários e médicos do Serviço de Ecocardiografia do Hospital São Luiz,  
pela dedicação e paciência durante os períodos de minha ausência.

# ***SUMÁRIO***

	página
Lista de abreviaturas .....	xv
Lista de símbolos .....	xix
Lista de figuras .....	xx
Lista de gráficos .....	xxii
Lista de tabelas .....	xxiii
Resumo .....	xxvi
<i>Summary</i> .....	xxix
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 Tipos de rejeição cardíaca e suas conseqüências .....	3
1.2 Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito .....	5
1.3 Ecocardiograma .....	7
1.4 Doppler tecidual .....	9
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>15</b>
3.1 Casuística .....	16
3.2 Critérios de inclusão .....	17
3.3 Critérios de exclusão .....	17
3.4 Desenho do estudo .....	20
3.5 Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito .....	21
3.6 Estudo ecocardiográfico .....	22
3.7 Função diastólica pelo Doppler convencional .....	23
3.8 Doppler tecidual .....	25
3.9 Análise estatística .....	32
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
4.1 Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito .....	35
4.2 Função diastólica pelo Doppler convencional .....	39
4.3 Doppler tecidual .....	44
4.4 Doppler tecidual e rejeição cardíaca celular $\geq 3A$ .....	48
4.5 Análise multivariada .....	57
4.6 Análise de pacientes com biopsias endomiocárdicas do ventrículo direito consecutivas .....	62
4.7 Variabilidade intra e interobservador .....	67
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>69</b>
5.1 Caracterização do grupo transplante cardíaco ao Doppler tecidual quando comparado com o grupo normal .....	71
5.2 Doppler convencional e diagnóstico de rejeição celular $\geq 3A$ ....	74
5.3 Doppler tecidual e diagnóstico de rejeição celular $\geq 3A$ .....	75
5.4 Estudo seriado de pacientes pós-transplante cardíaco .....	82
5.5 Limitações .....	83
5.6 Implicações clínicas .....	85
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>87</b>
<b>7. ANEXOS</b> .....	<b>88</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>94</b>

# ***LISTAS***

## Abreviaturas

(A)	velocidade diastólica tardia ao Doppler tecidual
AANTan	velocidade diastólica tardia do anel anterior do VE
AANTbas	velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede anterior do VE
AANTmed	velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede anterior do VE
AINFan	velocidade diastólica tardia do anel inferior do VE
AINFbas	velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede inferior do VE
AINFmed	velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede inferior do VE
ALATan	velocidade diastólica tardia do anel anterior do VE
ALATbas	velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede lateral do VE
ALATmed	velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede lateral do VE
APPVE	velocidade diastólica tardia da parede posterior do VE
ASEPan	velocidade diastólica tardia do anel septal do VE
ASEPbas	velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede septal do VE
ASEPmed	velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede septal do VE
AVDan	velocidade diastólica tardia do anel tricuspídeo lateral
AMitral	velocidade diastólica tardia do fluxo mitral
DT	Doppler tecidual
DurAMitral	duração da onda AMitral

(E)	velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual
EANTan	velocidade diastólica precoce do anel anterior do VE
EANTbas	velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede anterior do VE
EANTmed	velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede anterior do VE
EINFan	velocidade diastólica precoce do anel inferior do VE
EINFbas	velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede inferior do VE
EINFmed	velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede inferior do VE
ELATan	velocidade diastólica precoce do anel lateral do VE
ELATmed	velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede lateral do VE
EPPVE	velocidade diastólica precoce da parede posterior do VE
ESEPan	velocidade diastólica precoce do anel septal do VE
ESEPbas	velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede septal do VE
ESEPmed	velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede septal do VE
EVDan	velocidade diastólica precoce do anel tricuspídeo lateral
ELATbas	velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede lateral do VE
EMitral	velocidade diastólica precoce do fluxo mitral
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
PA	velocidade de pico da onda diastólica reversa do fluxo de veia pulmonar
PAdur	duração da onda PA



PD	velocidade de pico diastólica do fluxo de veia pulmonar
PS	velocidade de pico sistólico do fluxo de veia pulmonar
REL EMitral/ELATan	relação entre EMitral e ELATan
REL E/AANTan	relação entre EANTan e AANTan
REL E/AINFan	relação entre EINFan e AINFan
REL E/ALATan	relação entre ELATan e ALATan
REL E/ASEPan	relação entre ESEPan e ASEPan
REL E/AMitral	relação entre as ondas EMitral e AMitral
REL E/APPVE	relação entre EPPVE e APPVE
REL E/AVDan	relação entre EVDan e AVDan
REL S/D	Relação entre as velocidades PS e PD
(S)	Velocidade de pico sistólica ao Doppler tecidual
SANTan	velocidade de pico sistólico do anel anterior do VE
SANTbas	velocidade de pico sistólico do segmento basal da parede anterior do VE
SANTmed	velocidade de pico sistólico do segmento médio da parede anterior do VE
SINFan	velocidade de pico sistólico do anel inferior do VE
SINFbas	velocidade de pico sistólico do segmento basal da parede inferior do VE
SINFmed	velocidade de pico sistólico do segmento médio da parede inferior do VE
SLATan	velocidade de pico sistólico do anel lateral do VE
SLATbas	velocidade de pico sistólico do segmento basal da parede lateral do VE
SLATmed	velocidade de pico sistólico do segmento médio da parede lateral do VE

SPPVE	velocidade de pico sistólico da parede posterior do VE
SSEPan	velocidade de pico sistólico do anel septal do VE
SSEPbas	velocidade de pico sistólico do segmento basal da parede septal do VE
SSEPmed	velocidade de pico sistólico do segmento médio da parede septal do VE
SVDan	velocidade de pico sistólico do anel tricuspídeo lateral
TC	transplante cardíaco
TDEMitral	tempo de desaceleração da onda EMitral
TRIV	tempo de relaxamento isovolumético do VE
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

## Símbolos

%	por cento
<	menor que
=	igual a
>	maior que
±	mais ou menos
≥	maior ou igual a
bpm	batimentos por minuto
cm/s	centímetros por segundo
g/m <sup>2</sup>	gramas por metro quadrado
Kg/m <sup>2</sup>	quilogramas por metro quadrado
mg	miligrama
MHz	megahertz
mm	milímetros
ms	milissegundos

## Figuras

		página
Figura 1	<b>(A)</b> Gráfico demonstrando as diferenças das velocidades de movimentação (cm/s) e de amplitude (dB) do estudo com Doppler entre o sangue e o miocárdio. <b>(B)</b> Plano apical quatro câmaras demonstrando o mapeamento em cores do miocárdio ao ecocardiograma bidimensional, com Doppler tecidual (esquerda), e o mapeamento em cores do fluxo mitral (direita), ao Doppler convencional .....	26
Figura 2	<b>Esquerda-</b> Ilustração do plano apical quatro câmaras, observando-se a origem do feixe de ultra-som (quadrado) no ápice e posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE (circulo). Traçado do eletrocardiograma ( <b>direita e acima</b> ) e análise espectral das curvas de velocidades ao Doppler tecidual no anel mitral lateral do VE ( <b>direita e abaixo</b> ). Curva positiva, acima da linha de base, para as velocidades sistólicas e curvas negativas evidenciando os componentes diastólicos precoces e tardios, abaixo da linha de base .	28
Figura 3	<b>Esquerda.</b> Plano apical quatro câmaras mostrando os locais de posicionamento da amostra de volume do DT pulsado nas paredes septal e lateral do VE e anel lateral do VD. <b>Direita.</b> Exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido na região do anel tricuspídeo lateral do VD (seta) .....	30
Figura 4	<b>Esquerda.</b> Plano paraesternal esquerdo transversal do VE mostrando o local de posicionamento da amostra de volume do Doppler na parede posterior (setas). <b>Direita.</b> exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido na parede posterior do VE .....	30
Figura 5	<b>Esquerda.</b> Plano apical duas câmaras com demonstração dos locais de posicionamento da amostra de volume do Doppler tecidual pulsado nas paredes inferior e anterior do VE. <b>Direita.</b> exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido no anel anterior do VE (seta) .....	31
Figura 6	Curva espectral do DT pulsado do anel lateral do VE. <b>Esquerda-</b> Paciente com RC $\geq$ 3 A. <b>Direita-</b> Paciente sem RC $\geq$ 3 A .....	50

Figura 7	Variações das velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo nos pacientes que, inicialmente, estavam sem $RC \geq 3A$ e que persistiram sem $RC \geq 3A$ na biópsia consecutiva .....	63
Figura 8	Variações das velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo em pacientes que, inicialmente, estavam sem $RC \geq 3A$ e que evoluíram com $RC \geq 3$ na biópsia consecutiva .....	64
Figura 9	Variações das velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo nos pacientes que, inicialmente, estavam com $RC \geq 3A$ e que regrediram para sem $RC \geq 3A$ na biópsia consecutiva após tratamento .....	64
Figura 10	Exemplo de paciente sem $RC \geq 3A$ (esquerda) que evoluiu com $RC \geq 3A$ (direita) durante BEVD realizada consecutivamente .....	65
Figura 11	Exemplo de paciente com $RC \geq 3A$ (esquerda) e após tratamento com pulsoterapia e melhora da rejeição (direita) .....	66

## Gráficos

	página
Gráfico 1	Gráfico comparativo da distribuição dos pacientes em relação a sua classe funcional (NYHA) no momento da realização das BEVD entre os grupos sem e com $RC \geq 3A$ ..... 38
Gráfico 2	“Box plot” da distribuição das velocidades diastólicas precoces do fluxo mitral (AMitral) dos grupos com e sem $RC \geq 3A$ ..... 42
Gráfico 3	Área da curva “ROC” para a velocidade diastólica tardia (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo ..... 55
Gráfico 4	Gráfico de dispersão de valores das velocidades de movimentação diastólica tardia (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan). Comparação entre grupos com e sem $RC \geq 3A$ ..... 56
Gráfico 5	Área da curva “ROC” para o modelo da regressão logística multivariada ..... 58
Gráfico 6	“Box plot” das velocidades diastólicas tardias do anel septal do VE (ASEPan) dos pacientes com e sem $RC \geq 3A$ ..... 59
Gráfico 7	“Box plot” das velocidades diastólicas tardias do anel lateral do VE (ALATan) dos pacientes com e sem $RC \geq 3A$ ..... 59
Gráfico 8	“Box plot” das relações E/A do anel lateral do VE dos pacientes com e sem $RC \geq 3A$ ..... 60
Gráfico 9	“Box plot” das relações EMitral/ E LATan dos pacientes com e sem $RC \geq 3^a$ ..... 60
Gráfico 10	“Box plot” das velocidades sistólicas do anel inferior do VE (SINFan) dos pacientes com e sem $RC \geq 3A$ ... 61
Gráfico 11	Box plot das velocidades diastólicas precoces do segmento médio da parede lateral do VE (ELATmed) dos pacientes com e sem $RC \geq 3A$ ..... 61
Gráfico 12	Área da curva ROC para variações relativas das velocidades diastólicas tardias do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan) em pacientes sem $RC \geq 3A$ , os quais evoluíram para $RC \geq 3A$ em análise evolutiva ( $p=0,001$ ) ..... 67

## Tabelas

		página
Tabela 1	Distribuição das freqüências absolutas e relativas da etiologia para indicação de transplante cardíaco e técnica cirúrgica utilizada para o transplante cardíaco nos 54 transplantados estudados .....	19
Tabela 2	Distribuição do número de biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito realizadas por paciente, na população de 54 transplantados estudados .....	36
Tabela 3	Graus e freqüência de rejeição das BEVD de acordo com ISHLT .....	37
Tabela 4	Comparação da idade e freqüência cardíaca entre os pacientes transplantados e o grupo de controle. Comparação entre a freqüência cardíaca, idade e período de transplante entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	39
Tabela 5	Comparação dos valores das velocidades do fluxo mitral e de veia pulmonar superior direita ao Doppler, da relação entre a velocidade (E) e (A), da relação das velocidades (S) e (D), do tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração da onda diastólica precoce (E), do tempo de duração da onda (A) Mitral e do tempo de duração da onda (PA) entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	40
Tabela 6	Comparação dos parâmetros ao Doppler do fluxo mitral e de veia pulmonar superior direita entre os grupos de transplantados com e sem RC $\geq$ 3A .....	41
Tabela 7	Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel lateral do ventrículo direito entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	43
Tabela 8	Comparação das velocidades miocárdicas diastólicas, sistólicas e da relação E/A da parede posterior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	44
Tabela 9	Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel septal e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede septal do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	44

Tabela 10	Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas, da relação E/A e da relação E Mitral/ E do anel lateral do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede lateral do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	45
Tabela 11	Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel inferior do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede inferior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	46
Tabela 12	Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel anterior do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede anterior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal .....	47
Tabela 13	Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, sistólicas e relação E/ A medidas no anel tricuspídeo lateral do ventrículo direito entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	48
Tabela 14	Comparação das velocidades miocárdicas e relação E/ A medidas na parede posterior do ventrículo esquerdo entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	48
Tabela 15	Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, sistólicas medidas no anel e parede septal do ventrículo esquerdo e relação E/A medidas no anel septal entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	51
Tabela 16	Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, e sistólicas medidas no anel e parede lateral do ventrículo esquerdo e relação E/A e relação das velocidades diastólicas precoces do fluxo mitral e anel lateral do ventrículo esquerdo entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	52
Tabela 17	Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias e sistólicas medidas no anel e parede inferior do ventrículo esquerdo e relação E/A do anel inferior entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	53
Tabela 18	Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias e sistólicas no anel e parede anterior do ventrículo esquerdo e relação E/A do anel anterior entre os grupos com e sem RC $\geq$ 3A .....	54



Tabela 19	Resultados do modelo de regressão logística multivariada ....	58
Tabela 20	Velocidades diastólicas tardias do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan) em grupos de pacientes que realizaram biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito consecutivamente. Os dois primeiros grupos são pacientes que, inicialmente, estavam sem RC $\geq$ 3A. Os grupos 3 e 4 são transplantados que estavam com RC $\geq$ 3A e foram tratados antes da realização consecutiva de uma nova biópsia .....	63

## ***RESUMO***

Resende MVR. *Diagnóstico de rejeição cardíaca celular em pacientes transplantados: utilidade do estudo regional da função cardíaca com Doppler tecidual* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 105 p.

**Introdução** - A biópsia endomiocárdica do ventrículo direito (BEVD) é o padrão ouro para o diagnóstico invasivo de rejeição celular (RC). O Doppler tecidual (DT) é um método novo para o estudo regional do coração. Nosso objetivo foi avaliar a capacidade do DT em estudo multirregional para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$  após transplante cardíaco (TC).

**Métodos e resultados** - Selecionaram-se 54 pacientes que realizaram 129 BEVD comparadas com o ecocardiograma com DT, realizado até 24 horas após a biópsia. Comparamos os resultados entre o grupo de controle normal (13 pts) e o grupo TC, bem como os pacientes com ou sem  $RC \geq 3A$ . Ao DT, mediram-se as velocidades sistólicas (S), diastólicas precoces (E), diastólicas tardias (A), relações E/A nos anéis ventriculares (an), segmentos basal (bas) e médio (med) das paredes septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF), anterior (ANT) e no segmento médio posterior. A relação entre EMitral e ELATan foi também obtida. Houve diminuição significativa nas velocidades septais e tricuspídeas no grupo TC.  $RC \geq 3A$  foi diagnosticada em 39 BEVD (30,2%). O melhor preditor, isoladamente, ao DT foi ALATan, com sensibilidade de 76,3% e especificidade de 73,8% (valor de corte de 5,6 cm/s,  $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, foram preditores de  $RC \geq 3A$ : ASEPan ( $p=0,001$ ), ALATan ( $p= 0,002$ ), E/A LATan ( $p=0,006$ ), EMitral/ELATan ( $p=0,014$ ), SINFan ( $p=0,009$ ) e ELATmed ( $p=0,042$ ). Em conjunto, obteve-se um escore com sensibilidade de 88,2% e especificidade de 75,4% ( $p=0,001$ ).

**Conclusão** - O DT, com o modelo multirregional, pode ser um método em potencial para diagnosticar  $RC \geq 3A$  e anormalidades na função ventricular após TC.

Descritores: 1. TRANSPLANTE DE CORAÇÃO/efeitos adversos. 2. REJEIÇÃO DE ENXERTO/diagnóstico 3. FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA 4. FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA 5. ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER/métodos 6. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

## ***SUMMARY***

Resende, MVR. *Diagnosis of cellular cardiac rejection in transplanted patients: use of regional study of heart function with tissue Doppler* [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2005. 105 p.

**Background** - Right ventricular endomyocardial biopsy (EMB) is invasive gold standard for diagnosis of cellular rejection (CR). Tissue Doppler (TD) is a recent method capable of selectively measuring cardiac function. We tested the hypothesis that multiregional TD could detect  $CR \geq 3A$  after heart transplantation (HT).

**Methods and Results** - Fifty four patients undergone 129 EMB and an echocardiogram with TD within 24 hours. We compared normal control group (13 pts) versus HT group and HT patients that presented with or without  $CR \geq 3A$ . We measured TD systolic (S), early diastolic (E), late diastolic (A) velocities and E/A ratio on ventricular annulus (an), basal (bas) and medium (med) segment of septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF), anterior (ANT) and medium segment of posterior wall of LV. The EMitral and ELATan ratio was also obtained. There was significant decrease between HT and control group on septal and tricuspid annulus velocities. EMB showed CR in 39 HT patients (30.2%). The best isolated predictor to diagnosis CR was ALATan, with a sensivity of 76.3% and a specificity of 73.8% (cut-off point of 5.6 cm/s,  $p=0.001$ ). In multivariate analysis, ALATan ( $p=0.001$ ), ASEPan ( $p=0.002$ ), E/A ratio LATan ( $p=0.006$ ), EMitral/ELATan ( $p=0,014$ ), SINFan ( $p=0.009$ ) and ELATmed ( $p=0.042$ ) predicted  $CR \geq 3A$ . We obtained a score with a sensivity of 88.2% and a specificity of 75.4% ( $p=0.001$ ).

**Conclusion** - Multiregional model based on TD velocities could become a potential method to detect  $CR \geq 3A$  and function abnormalities after HT.

Key words: 1. HEART TRANSPLANTATION /adverse effects. 2. GRAFT REJECTION / diagnosis 3. LEFT VENTRICULAR FUNCTION 4. RIGHT VENTRICULAR FUNCTION 5. DOPPLER ECHOCARDIOGRAM / methods 6. SENSITIVITY AND SPECIFICITY.

## ***1- INTRODUÇÃO***



A principal complicação que interferiu no sucesso do transplante cardíaco (TC) em sua primeira década foi a rejeição cardíaca celular aguda (RC) que propiciou grande morbidade e mortalidade, com taxas iniciais de sobrevida inferiores a 15% em um ano. As dificuldades para o reconhecimento precoce da RC e protocolos de imunossupressão insuficientes foram os fatores que mais contribuíram para a perda do enxerto naquela época.<sup>1</sup>

O início da década de 80 representa também o início da segunda fase do TC: a era pós-ciclosporina ou de controle da RC. Até então, registrava-se pouco mais de 300 transplantes. Com a introdução da ciclosporina, mais de 30.000 transplantes foram realizados em apenas 10 anos, em mais de 250 centros de transplantes de órgãos em diversos países.<sup>1,2</sup>

Desde então, houve uma grande elevação nas taxas de sobrevida dos transplantados e, segundo os últimos registros da “International Society for Heart and Lung Transplantation”, tem-se uma sobrevida de um a cinco anos em aproximadamente 80% e 65% dos casos, respectivamente.<sup>3</sup> Após uma queda maior nos primeiros seis meses, a curva de sobrevida apresenta um decréscimo linear ao longo dos anos, com uma taxa de mortalidade anual de 4%, meia vida de 9,4 anos no registro envolvendo mais de 62.000 transplantados.<sup>3</sup> A ocorrência de RC tratada na população geral de transplantados apresenta taxas que variam entre 36 e 50% dependendo do

protocolo de indução de tolerância. Apesar de não ser mais uma restrição para a realização do transplante, a RC ainda é responsável por 12 % das mortes entre adultos no período de trinta a 360 dias após TC.<sup>3</sup>

No Brasil, segundo os registros da primeira diretriz para TC da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a taxa de sobrevida em um e quatro anos é de 66 e 54%, respectivamente. A RC foi responsável por 18% das mortes nessa série de 778 pacientes.<sup>4,5</sup> Em crianças, devido à imaturidade do sistema imunológico, as taxas de RC tratadas são menores entre os que estão abaixo de 1 ano de idade, situando-se entre 10 e 40%, sendo que a incidência na população global abaixo de 17 anos está entre 20 e 50% no primeiro ano após TC.<sup>6</sup>

### **1.1- Tipos de rejeição cardíaca e suas conseqüências**

A rejeição pode ser mediada por células ou anticorpos e se define por manifestações clínicas e/ou histopatológicas que se desenvolvem em surtos denominados episódios de rejeição. Com base no tempo pós-transplante e no mecanismo envolvido em sua ocorrência, pode ser classificada em vários tipos, apresentados a seguir.<sup>7</sup> **Rejeição Hiperaguda:** ocorre minutos ou horas após a cirurgia, em decorrência da presença de anticorpos pré-formados após transfusão sanguínea, gravidez ou incompatibilidade ABO. Trata-se de quadro clínico grave e raro devido à necrose fibrinóide dos vasos

do enxerto podendo levar a perda deste.<sup>8</sup> **Rejeição Aguda Humoral ou Vascular:** ocorre dias a semanas após o TC e caracteriza-se pela presença de lesão vascular na ausência de infiltração linfocítica significativa, com deposição de imunoglobulinas e complemento na microcirculação. Pacientes de alto risco para rejeição humoral incluem mulheres, pacientes com reatividade alta ao painel imunológico ou prova cruzada positiva, infecção por citomegalovírus e receptores com sensibilização às imunoglobulinas antitimocitárias “OKT3”. Está relacionada com disfunção ventricular grave devido à isquemia difusa decorrente da perda da reserva vasodilatadora coronária. É mais rara do que a RC e ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes. Pode estar relacionada com o desenvolvimento de doença vascular do enxerto.<sup>8,9</sup> **Rejeição Aguda Celular:** é a forma mais comum de rejeição, pode ocorrer em qualquer tempo após o TC, mas é mais comum nos seis primeiros meses. Caracteriza-se histologicamente por vários níveis de infiltração linfocítica e agressão às fibras cardíacas.<sup>8</sup> Seu diagnóstico é classicamente realizado por BEVD e se classifica por meio de um sistema de graduação progressivo de acordo com a intensidade e distribuição do infiltrado celular no miocárdio e com a presença de necrose das fibras cardíacas em graus zero(0), quando ausente, 1A, 1B, 2, 3A, 3B, e 4.<sup>10</sup> Em adultos, na presença de grau  $\geq$  3A, deve-se ajustar o esquema de imunossupressão empregado e realizar pulsoterapia com metilprednisolona.<sup>7</sup> Os pacientes, freqüentemente, são assintomáticos, mas podem referir sintomas leves.<sup>8</sup> Em crianças, o diagnóstico pode ser realizado por métodos não invasivos na presença de sintomas e a BEVD é indicada em casos

refratários ao tratamento.<sup>11</sup> **Rejeição crônica ou doença vascular do enxerto:** ocorre meses ou anos após o TC e é a principal complicação tardia do paciente transplantado, sendo a maior causa de morte após o primeiro ano de TC. Sua prevalência é de aproximadamente 50 % dos casos após cinco anos de transplante, caracterizando-se por envolvimento coronário difuso e concêntrico. Seu diagnóstico é realizado por cinecoronariografia e pode ser monitorada por meio de métodos não invasivos.<sup>8,12,13</sup>

## 1.2- Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito

Técnica introduzida por Caves *et al.* em 1973<sup>14</sup>, representou grande avanço no diagnóstico de RC, permitindo detecção confiável e reproduzível dessa complicação, principalmente após a adoção de critérios diagnósticos mais padronizados, amplamente difundidos por todo o mundo.<sup>10</sup>

O grande problema desse procedimento invasivo são os riscos relacionados com sua realização e suas complicações tardiamente. Durante o exame, a ocorrência de complicações é pequena, variando entre 1 e 3% e, na maioria das vezes, são complicações menores, como sangramento, infecção local, arritmias, pneumotórax e punção carotídea.<sup>1,15,16</sup> No entanto, a ocorrência de insuficiência tricúspide importante pode-se dar após BEVD repetidas no mesmo paciente, inclusive com necessidade de troca valvar.<sup>17</sup> Em crianças, as taxas de complicações após BEVD podem ser maiores,

aproximadamente 5%,<sup>18</sup> e a presença de insuficiência tricúspide importante em 18% de crianças transplantadas, em parte atribuída à realização de BEVD, foi descrita por Hussain *et al.*<sup>19</sup>

A monitoração da RC deve ser contínua devido ao risco de sua ocorrência em qualquer momento após o TC.<sup>20</sup> Na maioria dos serviços, há um protocolo para a realização das BEVD em intervalos regulares nos primeiros meses após o TC, independente dos sintomas. A BEVD também é realizada na presença de sinais ou sintomas sugestivos de RC, quando há suspeita de RC através de outros exames não invasivos e para avaliar a resposta ao tratamento da RC.<sup>7,11</sup>

Em nossa instituição, utilizamos a cintilografia com Gálio 67 para monitorar e orientar a indicação de BEVD nos pacientes após a alta hospitalar. Em estudo publicado por Bocchi *et al.*, constatou-se que os pacientes seguidos por meio dessa estratégia, indicando-se a BEVD se o estudo com Gálio fosse positivo, quando comparados com os que realizavam BEVD em intervalos regulares, apresentavam taxas de mortalidade semelhantes, porém com menor incidência de complicações, como insuficiência tricúspide, além da diminuição significativa do número de biópsias realizadas no grupo de estudo com Gálio. Essa estratégia não invasiva, aplicada em dez pacientes, permitiu diminuir o número de BEVD em um ano de seguimento de  $10,1 \pm 3,5$  para  $3,4 \pm 1,6$ . No entanto, é necessário ressaltar seu alto custo, o fato de ser método radioativo, de disponibilidade variável e apresentar valor preditivo positivo de apenas 50% para o diagnóstico de RC  $\geq 3A$ .<sup>21</sup>

Com o declínio observado ultimamente nas taxas e na menor gravidade dos episódios de RC, um grande número de BEVD não apresenta RC significativa e sua realização sistemática tem sido questionada.<sup>8,22</sup> Em consequência, observa-se importante perda na sensibilidade dos marcadores não invasivos de RC, o que dificulta seu diagnóstico. Desse modo, até os dias atuais, nenhum método não invasivo conseguiu substituir com segurança a necessidade de realização de BEVD.<sup>23</sup> Mesmo assim, tem havido uma incessante procura por um método mais simples e eficiente para um melhor estudo da RC.<sup>23,24</sup>

### **1.3- Ecocardiograma**

As alterações histológicas decorrentes da RC modificam principalmente as propriedades de relaxamento e complacência do miocárdio, levando à dificuldade de enchimento ventricular. As alterações da função sistólica com comprometimento da função contrátil do VE são fenômenos mais tardios e, hoje, pouco identificados através dos métodos convencionais disponíveis.<sup>25,26</sup>

O ecocardiograma é um exame fundamental no manuseio do paciente transplantado. Já no pós-operatório imediato, monitora a função cardíaca, com dados hemodinâmicos e da função contrátil e diastólica de ambos os ventrículos, além de fornecer informações em relação ao grau de hipertensão

pulmonar e diagnóstico de alterações valvares e pericárdicas com grande acurácia. Por ser de grande disponibilidade, inclusive à beira do leito, sem riscos para o paciente e de baixo custo, é o exame ideal para acompanhamento e avaliações seriadas de pacientes transplantados.<sup>25</sup>

O primeiro sinal ecocardiográfico descrito relacionado com a presença de RC foi o aumento da espessura de parede e da massa do ventrículo esquerdo (VE),<sup>27</sup> com relato de aumento de até 100% na massa do VE em casos com RC.<sup>28</sup> A presença de derrame pericárdico é comum no pós-operatório de TC. Porém, a piora do derrame assim como o aparecimento de um novo derrame, podem estar relacionados com a ocorrência e gravidade da RC.<sup>29</sup> A presença de alterações na função valvar, precocemente detectadas ao Doppler, também pode estar relacionada com a RC.<sup>30</sup> As alterações na função sistólica do VE, detectadas ao ecocardiograma convencional, não são preditivas de RC em adultos,<sup>25</sup> no entanto, em crianças, são conhecidas as alterações na função sistólica do VE ao ecocardiograma durante o episódio de RC grave.<sup>31</sup>

O primeiro estudo da função diastólica para avaliação de RC em transplantados utilizando a metodologia Doppler foi realizado por Valantine *et al.*, os quais demonstraram que pacientes com RC, apresentavam maior onda diastólica inicial (E) e menores tempos de relaxamento isovolumétricos e de meia pressão, achados estes com altos valores de acurácia diagnóstica.<sup>32</sup> Vários foram os estudos que se seguiram e, atualmente, o emprego do Doppler convencional não apresenta segurança para o

diagnóstico de RC, principalmente pela sua baixa especificidade e pela influência que recebe das mudanças da pré e pos carga.<sup>25,33,34,35,36,37,38</sup>

#### **1.4- Doppler tecidual**

O Doppler Tecidual (DT) é um método relativamente novo na prática clínica para avaliação da função cardíaca através do estudo regional das velocidades de movimentação miocárdica. Desde a primeira publicação sobre o DT pulsado, por Isaz et al.<sup>39</sup> em 1989, até os dias atuais, o método tem despertado grande interesse no campo científico, com grande variedade de aplicações clínicas.<sup>40</sup>

Trata-se de uma técnica que utiliza os mesmos princípios do Doppler do ecocardiograma convencional. Do ponto de vista físico, ocorre uma adaptação para o local de interesse no interior do VE, passando-se do estudo do movimento sanguíneo para o estudo do movimento de uma estrutura sólida no caso, o músculo cardíaco. Conhecendo-se as diferenças das características de movimentação das hemácias (altas velocidades de movimentação, entre 50-100 cm/s e sinais do Doppler de amplitude baixa) e do miocárdio (baixas velocidades de movimentação, entre 5-10 cm/s e sinais do Doppler de amplitude alta), pode-se alterar os padrões de processamento dos sinais do Doppler que retornam do coração de acordo com as características da estrutura de interesse.<sup>41</sup>



Uma grande vantagem do DT é a possibilidade de estudo da função sistólica e diastólica do músculo cardíaco, de modo instantâneo. O DT pode ser mais sensível do que o ecocardiograma convencional para o estudo da função cardíaca devido à sua capacidade de integrar medidas regionais, levando a uma estimativa mais confiável e a detecção mais precoce da disfunção do coração.<sup>41</sup> O estudo de Yu *et al.* conseguiu demonstrar anormalidades na função sistólica ao DT de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) diastólica ou disfunção diastólica isoladamente, quando comparados com os do grupo de controle de pacientes normais. Mediram-se as velocidades de pico sistólico e diastólico em 12 segmentos diferentes do VE, as quais foram significativamente menores na maioria das regiões estudadas nos pacientes com disfunção tanto sistólica quanto diastólica, isoladamente. Um valor médio de 4,4 cm/s da velocidade sistólica nos seis segmentos basais do VE pôde prever precocemente a presença de disfunção sistólica em 92% dos pacientes com ICC sistólica, em 52% dos pacientes com ICC diastólica e em 14% dos pacientes com disfunção diastólica isolada.<sup>42</sup> Estudo prévio de Gulati *et al.* já tinha demonstrado a capacidade do estudo regional do anel mitral em prever a função global do VE. A média de velocidade de movimentação sistólica do anel mitral maior do que 5,4 cm/s evidenciou sensibilidade de 88% e especificidade de 97% para detectar fração de ejeção do VE maior do que 50% medida pela ventriculografia radioisotópica.<sup>43</sup>

Outra característica importante do DT diz respeito à relativa independência do método das influências da pré-carga e pós-carga.<sup>44,45</sup>

Estudo comparativo entre DT e Doppler convencional, realizado por Sohn *et al.*, demonstrou que as medidas das velocidades miocárdicas diastólicas do anel mitral do VE não foram significativamente alteradas após infusão de solução salina ou de nitroglicerina por via endovenosa, contrastando com as mudanças significativas no padrão das velocidades ao Doppler do fluxo mitral. Em pacientes com padrão de fluxo mitral normal, a presença de velocidade diastólica precoce do anel  $< 8,5$  cm/s e relação E/A do anel mitral  $< 1$  foi possível identificar um padrão de “pseudonormalização” com sensibilidade de 88% e especificidade de 67%.<sup>46</sup> Em pacientes após TC, Aranda *et al.* também demonstraram que o DT independe das condições hemodinâmicas, ao estudarem vinte pacientes sem RC. Os autores não encontraram variações significativas nas velocidades de relaxamento miocárdico medidas ao DT, após a infusão de nitroglicerina endovenosa e diminuição significativa da pressão capilar pulmonar, demonstrada em estudo hemodinâmico.<sup>47</sup>

Os estudos iniciais com DT para avaliação de RC apresentaram resultados satisfatórios para sua detecção. Porém, utilizaram métodos de análise não instantâneos que não foram reproduzidos por outros autores nos dias atuais. Também se realizaram avaliações de segmentos miocárdicos isolados e apenas as medidas das velocidades de pico diastólico.<sup>48,49</sup> A padronização da melhor região ou conjunto de regiões miocárdicas e o melhor parâmetro para o estudo com DT para detectar RC ainda não estão estabelecidos.<sup>50</sup> Levando-se em conta o potencial desta nova técnica, é fundamental conhecer sua real capacidade de diagnosticar RC de forma não

invasiva para que seja considerada a redução do número de BEVD em transplantados.

## **2- OBJETIVOS**

- 1- Comparar os parâmetros obtidos com o Doppler tecidual entre os pacientes transplantados e os pacientes do grupo de controle normal.
- 2- Estudar a eficácia do estudo da função diastólica ao Doppler convencional no diagnóstico de RC  $\geq$  3A.
- 3- Analisar a aplicabilidade e eficácia do Doppler tecidual de múltiplos segmentos do miocárdio, como método não invasivo, para detecção de RC  $\geq$  3A em pacientes após TC ortotópico.
- 4- Observar o comportamento das variáveis ao DT e estudar sua capacidade de detectar RC  $\geq$  3A através de avaliações seriadas e consecutivas no mesmo paciente.

### **3- MÉTODOS**

### **3.1- Casuística**

No período de dezembro de 2001 a abril de 2004, foram incluídos 59 pacientes com TC ortotópico e encaminhados para realizar BEVD, de forma consecutiva, no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Estavam em uso de imunossupressor por via oral, baseado em esquema tríplice com ciclosporina, azatioprina e prednisona, e, quando apresentavam efeitos colaterais ou falta de eficácia do esquema adotado foram utilizados o tacrolimus e o micofenolato mofetil em substituição a ciclosporina e azatioprina, respectivamente. Em crianças, adotou-se o esquema duplo com ciclosporina e azatioprina sem o uso de corticóide. O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.2- Critérios de inclusão**

- Pacientes com TC ortotópico de qualquer etiologia com, no mínimo, sete dias de cirurgia.
- Realização de ecocardiograma em, no máximo, 24 horas após a BEVD.
- Pacientes sem estabilidade hemodinâmica.
- Crianças com idade  $\geq$  que quatro anos.

### **3.3- Critérios de exclusão**

- Pacientes com definição ecocardiográfica inadequada para estudo do DT.
- Presença de alteração regional da contratilidade do VE.
- Presença de rejeição humoral. Pacientes com sintomas e sinais de ICC, com disfunção sistólica detectada ao ecocardiograma na ausência de sinais histológicos sugestivos de RC, com pesquisa positiva para imunoglobulinas e complemento no exame histopatológico.



- Presença de doença vascular do enxerto; confirmada por cinecoronariografia com obstrução luminal  $\geq 50\%$  em pelo menos uma artéria coronária. Rotineiramente, os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia anualmente, ou quando apresentavam cintilografia de perfusão miocárdica e/ou ecocardiograma sob estresse com dobutamina com evidência de isquemia miocárdica em exames periódicos semestrais após um ano de TC.<sup>12,13</sup>
- BEVD com evidência de reativação de chagas. Presença do parasita e pesquisa de antígenos pela imunoperoxidase.
- BEVD com material insuficiente ou de diagnóstico inconclusivo.
- BEVD com presença de infiltração gordurosa do miocárdio.
- Presença de derrame pericárdico moderado ou importante.
- Presença de febre no momento do exame.
- Presença de fibrilação atrial.

A casuística final foi de 54 pacientes, com média de 354 dias após TC no momento de realização das BEVD, variando entre sete e 3570 dias. A idade média dos pacientes foi de  $34,9 \pm 20,7$  anos (variando entre quatro e setenta anos), e 39 deles eram do sexo masculino (72,2%). No momento da realização da BEVD, estavam em classe funcional I ou II de acordo com “New York Heart Association” (NYHA) 91,5% dos pacientes e, em classe funcional III ou IV, 8,5% dos pacientes. A etiologia mais freqüente para indicação de TC foi a miocardiopatia dilatada idiopática, seguida da

miocardiopatia chagásica e isquêmica. Utilizaram a técnica cirúrgica bicaval 42 pacientes (77,8%). (**tabela 1**)

**Tabela 1-** Distribuição das frequências absolutas e relativas da etiologia para indicação de transplante cardíaco e técnica cirúrgica utilizada para o transplante cardíaco nos 54 transplantados estudados

Etiologia	Frequência	
	Absoluta (n)	Relativa (%)
Miocardiopatia dilatada idiopática	19	35.2
Miocardiopatia chagásica	16	29.6
Miocardiopatia isquêmica	6	11.1
Cardiopatía valvar	4	7.4
Cardiopatía congênita	4	7.4
Miocardiopatia restritiva	2	3.7
Displasia arritmogênica do VD	2	3.7
Miocardiopatia hipertrófica	1	1.9
<b>Técnica do TC</b>		
Clássico	12	22.2
Bicaval	42	77.8
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

TC= transplante cardíaco, VD= ventrículo direito

### 3.4- Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo e, em parte, observacional nos pacientes que realizaram mais de uma BEVD, controlado com grupo de indivíduos normais. Todos os pacientes realizaram BEVD em conjunto com ecocardiograma com DT. Os pesquisadores envolvidos em cada uma das duas técnicas não tinham conhecimento dos resultados da outra técnica. Os resultados do estudo ecocardiográfico foram correlacionados com os resultados da BEVD, considerando-se a presença ou ausência de RC significativa, ou seja, que necessitava de tratamento com pulsoterapia ( $RC \geq 3A$ ).

Em todos os pacientes que realizaram mais de uma BEVD, foram analisadas as variações do DT miocárdico com o intuito de observar o aspecto evolutivo de seu exame histopatológico. O melhor parâmetro preditor do DT encontrado nas análises uni e multivariadas foi escolhido para comparação em um mesmo paciente, antes e após tratamento de  $RC \geq 3A$ , e foi analisado seu comportamento nos pacientes sem  $RC \geq 3A$  que continuavam sem  $RC \geq 3A$  ou que evoluíram no exame consecutivo para presença de  $RC \geq 3A$ .

O grupo de controle foi constituído de 13 indivíduos voluntários, hígidos, assintomáticos, com a mesma distribuição de sexo e idade do grupo de pacientes transplantados. O exame clínico, o eletrocardiograma de repouso e ecodopplercardiograma foram considerados normais e não apresentavam antecedentes de doença cardiovascular ou sistêmica.

### 3.5- Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito

As BEVD foram realizadas em adultos segundo o protocolo adotado na instituição, ou seja, semanal no primeiro mês de TC e, depois, em intervalos maiores de acordo com suspeita clínica de RC, necessidade de monitorar o tratamento de RC  $\geq$  3A e conforme o resultado do estudo de captação miocárdica com cintilografia com GÁLIO, realizada semestralmente, em pacientes de baixo risco para RC.<sup>7,21,51</sup>

Em crianças, em nossa instituição, a pesquisa de RC é orientada de acordo com o quadro clínico e o resultados de exames não invasivos, como o ecocardiograma convencional e o eletrocardiograma. A BEVD só é realizada nos casos com falha no tratamento ou durante a realização da cinecoronariografia de rotina.<sup>11</sup>

Através da punção da veia jugular interna e sob radioscopia, foram retirados de três a seis fragmentos do ventrículo direito (VD). A biópsia foi considerada adequada quando se obtiveram pelo menos três fragmentos de miocárdio para serem analisados por microscopia óptica após fixação em formalina a 10%. As análises foram realizadas por um patologista experiente, segundo os critérios da “International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT).<sup>10</sup> Em casos de dúvida, chamou-se um segundo patologista foi chamado para se chegar ao diagnóstico definitivo. Indicam-se, abaixo, os critérios de RC adotados:

- grau zero (0) = sem rejeição celular;

- grau 1A = presença de infiltrado focal de mononucleares sem necrose de fibras cardíacas;
- grau 1B = infiltrado difuso sem necrose de fibras cardíacas;
- grau 2 (moderada focal) = presença de um foco de agressão à fibra cardíaca por infiltrado inflamatório;
- grau 3A = infiltrado multifocal e vários focos de agressão às fibras cardíacas;
- grau 3B = infiltrado difuso, com necrose de fibras cardíacas;
- grau 4 = infiltrado difuso e agressivo, com presença de polimorfonucleares, hemorragia e necrose das fibras miocárdicas.

Os pacientes com BEVD evidenciando RC  $\geq$  3A foram encaminhados para tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona por três dias, na dose de 1g/dia. Uma nova BEVD foi realizada, no mínimo, sete dias após o término do tratamento para comprovar o sucesso terapêutico. Nos casos que a BEVD evidenciava RC grau 2, poderia ajustar-se o esquema imunossupressor por via oral e repetia-se a BEVD.<sup>7</sup>

### **3.6- Estudo Ecocardiográfico**

As imagens ecocardiográficas foram adquiridas com equipamento Phillips, modelo HDI 5000 (Bothell, Washington, USA), utilizando-se

transdutor de 4-2 MHz. Todos os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo para aquisição de imagens nos planos paraesternal e apical. Durante todo o exame, o ritmo e a frequência cardíacos foram monitorados por uma derivação eletrocardiográfica. Foram realizadas todas as medidas uni e bidimensionais das estruturas cardíacas, de acordo com as recomendações da “American Society of Echocardiography”,<sup>52,53</sup> assim como a avaliação pelo Doppler espectral dos fluxos cardíacos. Todos os exames foram realizados por um mesmo observador e gravados em videoteipe para posterior análise da variabilidade intra e interobservador. Foram obtidas três medidas de cada variável e sua média aritmética foi utilizada para análise.

### **3.7- Função diastólica pelo Doppler convencional**

Foi realizada através da análise do fluxo transvalvar mitral e do fluxo de veias pulmonares. As curvas espectrais de velocidades do fluxo transvalvar mitral foram obtidas pelo Doppler pulsado, com amostra de volume posicionada entre as bordas das cúspides no plano apical quatro câmaras com o paciente em apnéia expiratória e foram realizadas as seguintes medidas:<sup>54</sup>

- velocidade de pico da onda E, em cm/s, (EMitral), que representa o fluxo sanguíneo na fase de enchimento rápido ou precoce do ventrículo esquerdo;

- velocidade de pico da onda A, em cm/s, (AMitral), que representa o fluxo transvalvar durante a contração atrial ou fase tardia da diástole;
- relação entre as velocidades das ondas EMitral e AMitral (Rel E/A Mitral);
- tempo de desaceleração da onda EMitral, em ms, (TDEMitral), que é o intervalo correspondente ao tempo decorrido desde o pico da onda E Mitral até o ponto de interseção do segmento de reta, traçado na fase de desaceleração e projetado até a linha de base;
- duração da onda AMitral, em ms, (DurAMitral)
- tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, em ms, (TRIV), caracterizado pelo intervalo de tempo entre o fechamento da valva aórtica e início do fluxo mitral, expresso em ms. O Doppler contínuo poderia ser utilizado para ajudar a estabelecer esse intervalo de tempo.

O fluxo de veias pulmonares foi identificado com mapeamento de fluxo a cores no plano apical quatro câmaras, e posicionada a amostra de volume, de 4 mm de comprimento, entre 5 a 10 mm acima da desembocadura da veia pulmonar superior direita no átrio esquerdo. Foram realizadas as seguintes medidas:

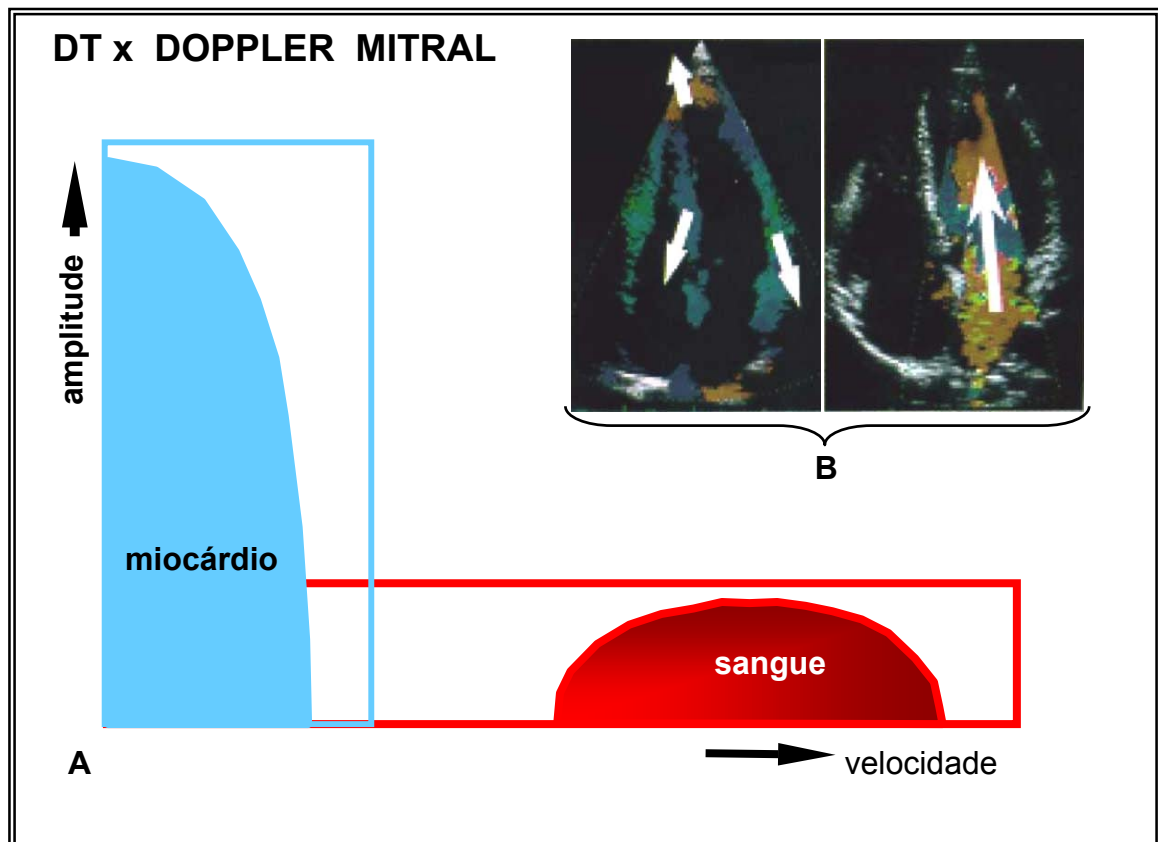
- velocidade de pico da primeira onda positiva, que é a onda sistólica (PS, em cm/s);
- velocidade de pico da onda diastólica (PD, em cm/s);

- relação entre as velocidades de pico das ondas sistólica e diastólica (Rel S/D);
- velocidade de pico da onda reversa, abaixo da linha de base (PA, em cm/s);
- duração da onda reversa (PA dur, em ms).

### 3.8- Doppler tecidual

Eliminando-se os filtros de alta passagem, utilizados no método convencional, e com amplificação do ganho, obtêm-se os sinais do miocárdio sem interferências significativas dos ruídos de alta frequência. Podemos, assim, realizar a análise espectral instantânea das curvas de velocidades de movimentação em qualquer ponto do músculo cardíaco, posicionando-se a amostra de volume do DT no local escolhido.<sup>41</sup> (**Figura 1**)

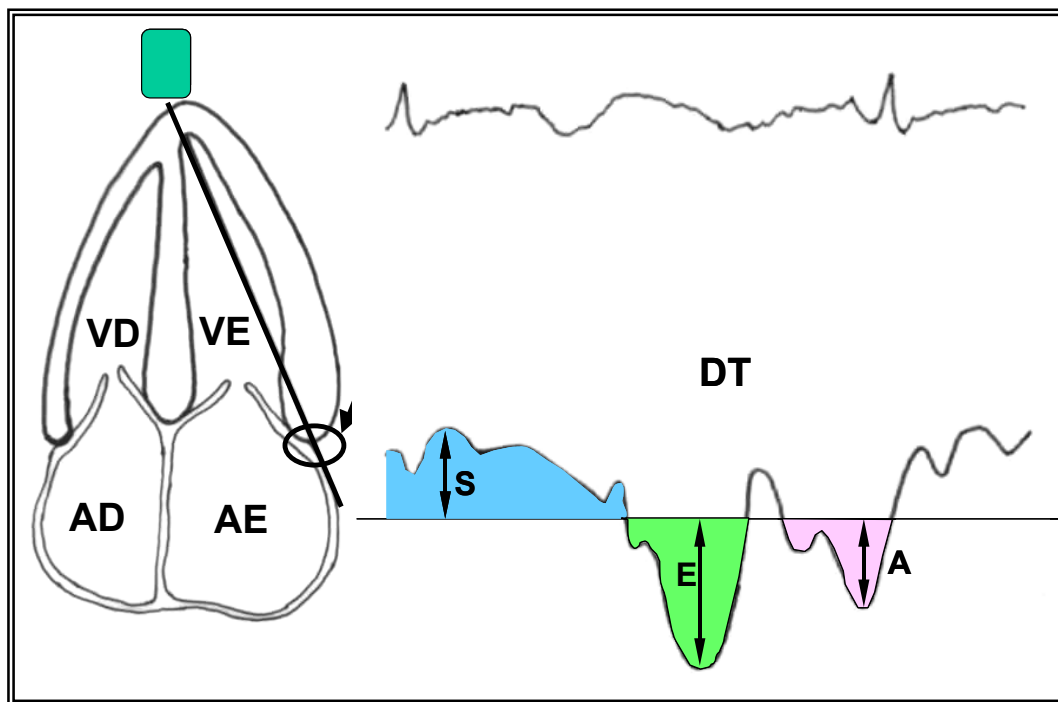




**Figura 1-** (A) Gráfico demonstrando as diferenças das velocidades de movimentação (cm/s) e de amplitude (dB) do estudo com Doppler entre o sangue e o miocárdio. O sangue apresenta altas velocidades de movimentação e baixa amplitude dos sinais ao Doppler. O miocárdio apresenta baixas velocidades de movimentação e alta amplitude dos sinais ao Doppler. (B) Plano apical quatro câmaras demonstrando o mapeamento em cores do miocárdio ao ecocardiograma bidimensional, com Doppler tecidual (esquerda), e o mapeamento em cores do fluxo mitral (direita), ao Doppler convencional. DT= Doppler tecidual, seta branca pequena= sentido de movimentação do miocárdio; seta branca grande= sentido de movimentação do fluxo sanguíneo

A partir do DT bidimensional colorido, a amostra de volume do DT pulsado foi posicionada na região mais central do miocárdio, a mais paralela possível ao sentido de movimentação do local estudado. A curva espectral de velocidade foi obtida com amostra de volume de 5 mm, com ajustes individuais de ganho, otimizados para a melhor qualidade do traçado. Todas as medidas foram realizadas em apnéia expiratória.

Para estudo das velocidades de movimentação miocárdicas, empregamos um modelo com análise de várias regiões, nas quais os movimentos ocorrem no sentido radial ou longitudinal.<sup>40</sup> Em todos os locais, foram feitas medidas em cm/s as velocidades de pico sistólica (S), as velocidades diastólicas de pico precoce (E) e tardio (A). Na parede posterior do VE e nas regiões dos anéis do VE e VD, a relação E/A também foi obtida. **(figura 2)**



**Figura 2-** **Esquerda-** Ilustração do plano apical quatro câmaras, observando-se a origem do feixe de ultra-som (quadrado) no ápice e posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE (círculo). Traçado do eletrocardiograma (**direita e acima**) e análise espectral das curvas de velocidades ao Doppler tecidual no anel mitral lateral do VE (**direita e abaixo**). Curva positiva, acima da linha de base, para as velocidades sistólicas e curvas negativas evidenciando os componentes diastólicos precoces e tardios, abaixo da linha de base. A= velocidade diastólica tardia, AD= átrio direito, AE= átrio esquerdo, DIR= direita, DT= Doppler tecidual, E= velocidade diastólica precoce, ESQ= esquerda, S= velocidade de pico sistólico, VD= ventrículo direito, VE= ventrículo esquerdo

As regiões estudadas foram as abaixo indicadas.

1- Ventrículo direito na região do anel (VDan).

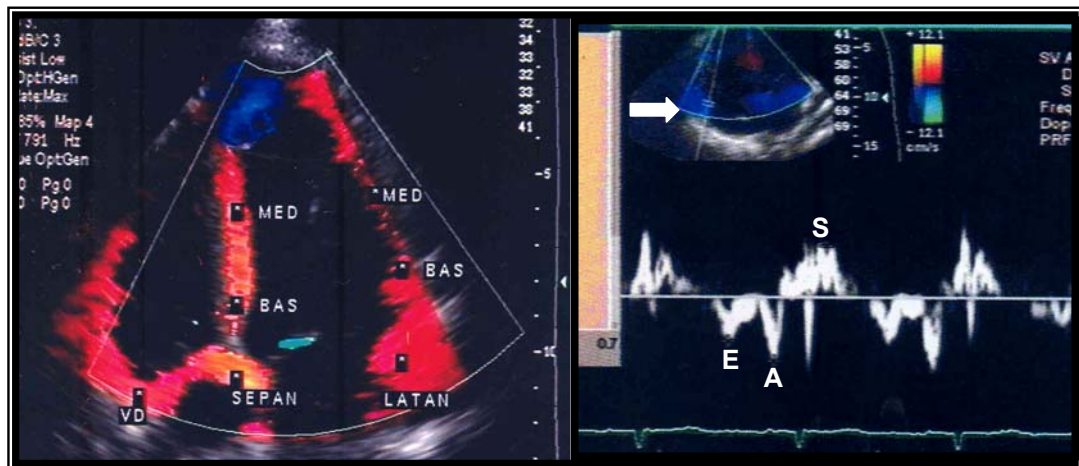
No plano apical quatro câmaras, a amostra de volume foi posicionada no anel tricuspídeo lateral. As medidas foram identificadas como: SVDan, EVDan, AVDan e REL E/AVDan. **(figura 3)**

2- Parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE).

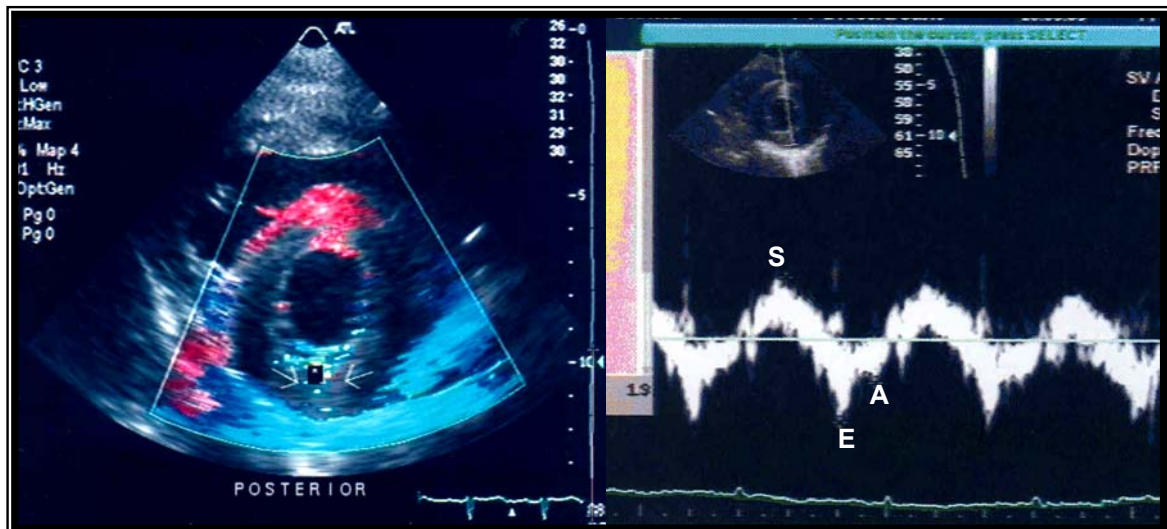
No plano paraesternal transversal, a amostra de volume foi posicionada no segmento médio. As medidas foram identificadas como: SPPVE, EPPVE, APPVE e REL E/APPVE. **(figura 4)**.

3- Paredes septal, lateral, inferior e anterior do VE.

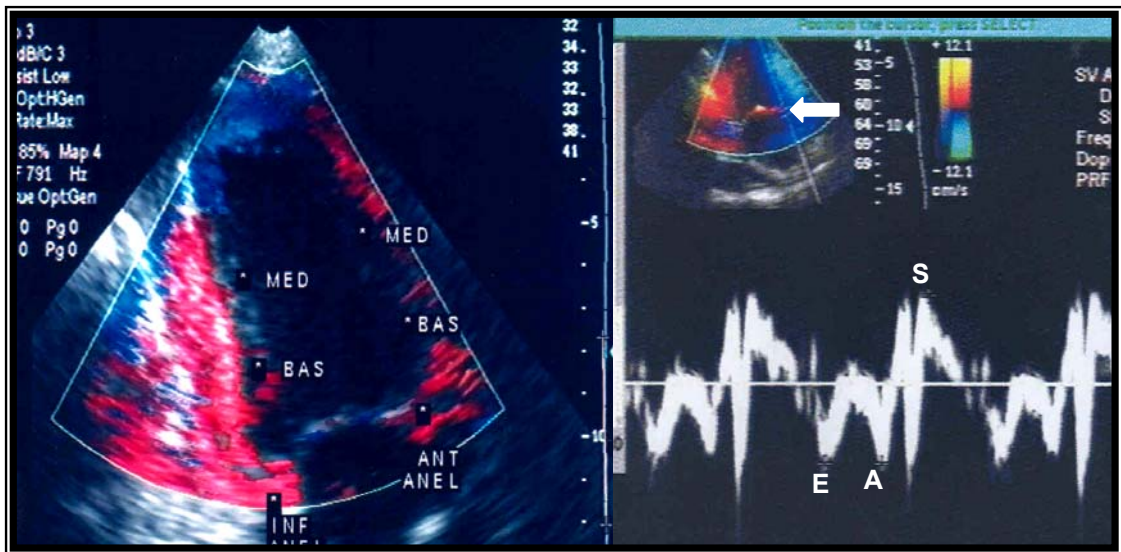
Nos planos apicais quatro e duas câmaras, a amostra de volume foi posicionada no anel (an) e nos segmentos basal (bas) e médio (med) das paredes septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF) e anterior (ANT). **(figuras 3 e 5)**



**Figura 3-** **Esquerda.** Plano apical quatro câmaras mostrando os locais de posicionamento da amostra de volume do DT pulsado nas paredes septal e lateral do VE e anel lateral do VD. **Direita.** Exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido na região do anel tricúspideo lateral do VD (seta). A= velocidade diastólica tardia, BAS= segmento basal, E= velocidade diastólica precoce, LATAn= anel lateral do ventrículo esquerdo, MED= segmento médio, S= velocidade de pico sistólica, SEPan= anel septal do ventrículo esquerdo, VD= anel tricúspideo lateral do ventrículo direito



**Figura 4-** **Esquerda.** Plano paraesternal transversal mostrando o local de posicionamento da amostra de volume do Doppler na parede posterior do VE (setas). **Direita.** exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido na parede posterior do VE. A= velocidade diastólica tardia, E= velocidade diastólica precoce, S= velocidade de pico sistólica



**Figura 5-** **Esquerda.** Plano apical duas câmaras com demonstração dos locais de posicionamento da amostra de volume do Doppler tecidual pulsado nas paredes inferior e anterior do VE. **Direita.** exemplo de curva espectral do Doppler tecidual obtido no anel anterior do VE (seta). A= velocidade diastólica tardia, ANTanel= anel anterior do ventrículo esquerdo, BAS= segmento basal, E= velocidade diastólica precoce, INFanel= anel inferior do ventrículo esquerdo, MED= segmento médio, S= velocidade de pico sistólica

Os segmentos apicais de todas as paredes não foram estudados devido às baixas velocidades encontradas nessa região em relação aos demais segmentos.

Foi empregado o índice proposto por Nagueh *et al.*, que utilizam a relação entre a onda diastólica precoce do fluxo mitral (EMitral) e a mesma onda do anel lateral do ventrículo esquerdo (E LATan). Este índice (Rel EMitral/ E LATan) é utilizado como estimativa da pressão de enchimento do VE.<sup>55</sup>

### 3.9 - Análise estatística

- Análise descritiva de variáveis qualitativas: tabelas de frequências absoluta e relativa.
- Análise descritiva de variáveis quantitativas: média, erro padrão e intervalo com 95% de confiança para a média e gráficos tipo “Box plot” para exemplificar algumas variáveis.
- Validação da suposição de normalidade (curva de Gauss) das variáveis contínuas: Kolmogorov-Smirnov.
- Para a análise de associação de variáveis, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.
- Teste do Qui Quadrado para verificar a associação de duas variáveis categóricas.
- Comparação de grupos independentes: teste t de Student para comparação de médias quando a suposição de normalidade foi verificada; ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney U, em caso contrário.
- Análise de diagnóstico clínico (ponto de vista epidemiológico): prevalência, acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo.
- Análise de valor de corte: construção da curva “receiver operator characteristic” (ROC).

- Análise multivariada: para estimar a probabilidade de diagnosticar RC  $\geq$  3A, a partir das variáveis selecionadas com  $p < 0,1$  na análise univariada, empregou-se a técnica da regressão logística. Para selecionar as variáveis mais importantes, utilizou-se o procedimento de seleção de variáveis “stepwise”. Com o objetivo de evitar coincidências estatísticas, realizaram-se reamostragens de grupos ao acaso para validação matemática.
- Análise de evolução dos pacientes: teste t de *student* pareado para comparação dos resultados iniciais e finais e curvas ROC para avaliação da diferença relativa da evolução.
- Variabilidade intra e interobservador: Foi realizada com a reavaliação de 13 exames, escolhidos aleatoriamente. Analisaram-se as velocidades (A) obtidas na parede lateral do VE pelo método Bland-Altman e pelo coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ).
- O nível de significância considerado foi igual a 5%.



## ***4- RESULTADOS***

#### **4.1- Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito**

Foram excluídos cinco pacientes com uma BEVD cada um, sendo três por doença vascular do enxerto, um por material insuficiente da amostra de BEVD e outro devido a estudo ecocardiográfico inadequado. Excluíram-se quatro BEVD de pacientes com reativação de doença de chagas, duas por suspeita de rejeição humoral e uma por infiltração gordurosa do miocárdio.

Foram realizadas 129 BEVD, sendo que 35 pacientes fizeram mais de uma (64,8%), variando entre uma e oito, com média de 2,4 biópsias por paciente. (**tabela 2**)

**Tabela 2-** Distribuição do número de biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito realizadas por paciente, na população de 54 transplantados estudados

Número de BEVD	Frequência	
	Absoluta (pts)	Relativa (%)
1	19	35.2
2	17	31.5
3	8	14.8
4	5	9.3
5	2	3.7
7	2	3.7
8	1	1.9
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

BEVD= biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, pts= pacientes

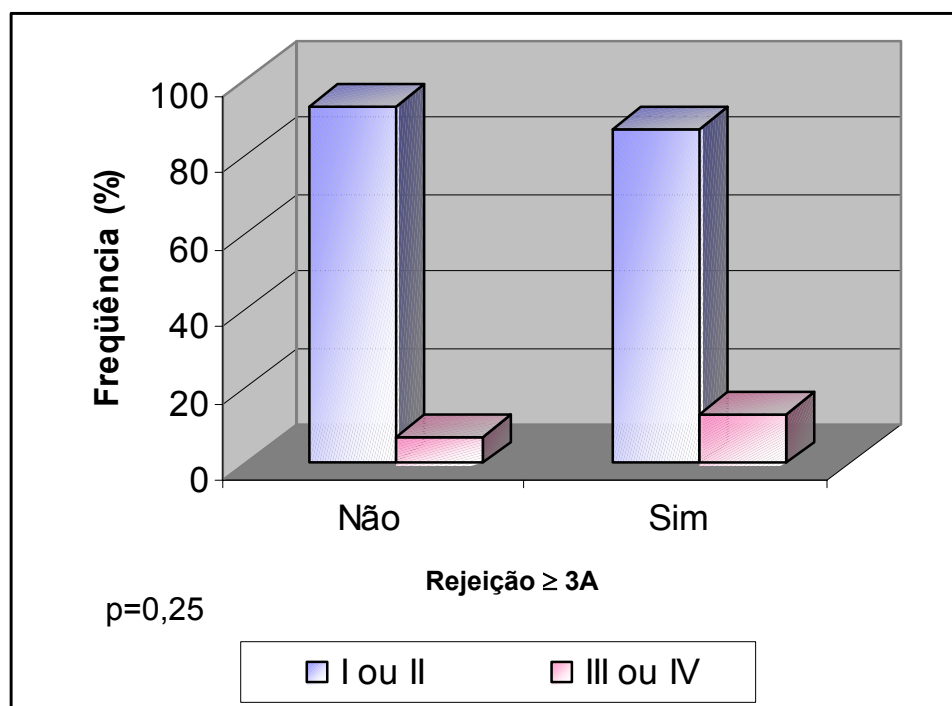
Entre os 54 pacientes estudados ocorreu RC  $\geq$  3A em 22 pacientes (40,7%), tendo sete deles (13%) apresentado mais de um episódio de rejeição. Entre as 129 BEVD realizadas, a maioria (69,8%) apresentou graus leves de RC ou ausência de processo inflamatório; em 39 BEVD foi encontrado RC  $\geq$  3A (30,2%). A **tabela 3** apresenta as distribuições de acordo com os resultados das BEVD.

**Tabela 3-** Graus e frequência de rejeição das BEVD de acordo com ISHLT

Graus de RC	Frequência	
	Absoluta (pts)	Relativa (%)
(0) Sem RC	29	22.5
1A	41	31.8
1B	11	8.5
2	9	7.0
3A	38	29.5
3B	1	0.7
4	0	0
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100</b>

BEVD = Biópsia endomiocárdica do VD, ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation, pts= pacientes, RC = rejeição cardíaca celular

No momento da realização das BEVD, estavam em classe funcional I e II 84 pacientes (93,3%) e, em classe funcional III e IV, seis pacientes (6,7%) do grupo sem RC  $\geq$  3A, enquanto que 34 pacientes (87,2%) estavam em classe funcional I e II e cinco pacientes (12,8%) estavam em classe funcional III e IV, no grupo com RC  $\geq$  3A ( $p= 0,25$ ). (Gráfico1)



**Gráfico 1-** Gráfico comparativo da distribuição dos pacientes em relação a sua classe funcional (NYHA), no momento da realização das BEVD entre os grupos sem e com RC  $\geq$  3A. Azul: classe funcional I e II; rosa: classe funcional III ou IV

A maioria das biópsias, 99 (76,7%), foi realizada em transplantados com até 180 dias de cirurgia e 60 BEVD (46,5%) foram feitas em pacientes nos primeiros 30 dias após TC. Comparando-se os pacientes com e sem RC  $\geq$  3A, não houve diferença em relação ao período de pós-transplante e à idade. Os pacientes com RC  $\geq$  3A no momento da realização do ecocardiograma apresentaram frequência cardíaca significativamente menor, quando comparados com os pacientes sem RC  $\geq$  3A. A frequência cardíaca também foi menor no grupo de controle em relação ao grupo de transplante. (**Tabela 4**) Nos pacientes após TC, no teste de correlação de

Pearson não ocorreu associação forte entre a frequência cardíaca e as variáveis obtidas com o DT. (ANEXO A)

**Tabela 4-** Comparação da idade e frequência cardíaca entre os pacientes transplantados e o grupo de controle. Comparação entre a frequência cardíaca, idade e período de transplante entre os grupos com e sem RC  $\geq$  3A

Variáveis	Grupo Normais	Grupo TC	p	BEVD Sem RC $\geq$ 3A	BEVD Com RC $\geq$ 3A	p
Idade (anos)	35,6 $\pm$ 4,3 (27,3; 44,0)	38,6 $\pm$ 1,7 (35,4; 41,9)	0,5	36,6 $\pm$ 2,0 (32,7; 40,4)	43,4 $\pm$ 2,9 (37,7; 49,1)	0,065
FC (bpm)	70,2 $\pm$ 10,5 (64,5; 75,9)	90,1 $\pm$ 14,3 (87,7; 92,6)	<0,001	92,1 $\pm$ 1,6 (89,0; 95,2)	85,6 $\pm$ 1,8 (82,0; 89,0)	0,017
T (dias)	-	-	-	341,0 $\pm$ 79,4 (185,4; 496,7)	385,4 $\pm$ 144,3 (102,5; 668,2)	0,772

Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). BEVD= biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, bpm = batimentos por minuto, FC= frequência cardíaca, T = período pós-transplante, TC= transplante cardíaco

## 4.2- Função diastólica pelo Doppler convencional

Os valores médios das medidas ao modo unidimensional e bidimensional do grupo de controle e TC estão listados nas tabelas do anexo B e C, respectivamente. A análise da função diastólica, obtida pelo Doppler convencional do fluxo mitral e de veias pulmonares nos 54 transplantados, foi compatível com disfunção diastólica com padrão de fisiologia restritiva. (tabela 5)

**Tabela 5-** Comparação dos valores das velocidades do fluxo mitral e de veia pulmonar superior direita ao Doppler, da relação entre a velocidade (E) e (A), da relação das velocidades (S) e (D), do tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração da onda diastólica precoce (E), do tempo de duração da onda (A) Mitral e do tempo de duração da onda (PA) entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Parâmetro	Grupo controle normal	Grupo transplante	p
EMitral (cm/s)	77,1 ± 4,9 (67,5;86,6)	74,1 ± 1,8 (70,5;77,6)	0,610
AMitral (cm/s)	52,5 ± 3,9 (44,9; 60,2)	38,8 ± 1,2 (36,5; 41,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Rel E/AMitral	1,5 ± 0,1 (1,3; 1,8)	2,0 ± 0,1 (1,9; 2,2)	<b>0,027</b>
TDEMitral (ms)	169,6 ± 6,8 (156,3; 183,0)	155,7 ± 2,9 (149,9; 161,4)	0,147
TRIV (ms)	85,0 ± 3,6 (78,0; 92,0)	70,9 ± 1,2 (78,0; 92,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ADurMitral (ms)	120,8 ± 6,9 (107,2; 134,4)	115,1 ± 2,7 (109,8; 120,5)	0,511
PS (cm/s)	44,7 ± 2,9 (39,0; 50,4)	29,6 ± 1,0 (27,7; 31,5)	<b>&lt; 0,001</b>
PD (cm/s)	45,9 ± 7,8 (41,7; 50,1)	54,3 ± 15,0 (51,7; 57,0)	<b>0,003</b>
PA (cm/s)	22,9 ± 1,3 (20,2; 25,4)	24,7 ± 0,6 (23,4; 25,8)	0,343
PAdur (ms)	83,1 ± 3,3 (76,6; 89,6)	107,1 ± 2,2 (102,7; 111,4)	<b>0,001</b>
Rel S/D	1,0 ± 0,1 (0,9; 1,1)	0,6 ± 0,1 (0,5; 0,6)	<b>&lt;0,001</b>

Valores expressos como média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). ADurMitral = duração da onda AMitral, AMitral = velocidade diastólica tardia, EMitral = velocidade diastólica precoce, Rel E/A = relação entre as ondas E e AMitral, Rel S/D= relação entre as ondas sistólica e diastólica do fluxo de veias pulmonares, PA= velocidade da onda reversa em fluxo pulmonar, PD= velocidade de pico diastólico do fluxo pulmonar, PS= velocidade da onda sistólica do fluxo pulmonar, PAdur= duração da onda reversa de fluxo de veia pulmonar, TDEMitral = tempo de desaceleração da onda EMitral, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo

Na análise comparativa dos parâmetros da função diastólica ao Doppler convencional nos grupos com e sem RC ≥ 3A, observamos que as velocidades de pico diastólico tardio (AMitral) e da onda (PS) do fluxo de veia pulmonar direita foram significativamente menores nos pacientes com

RC  $\geq$  3A. A Rel S/D no Doppler de veia pulmonar direita também foi menor no grupo com RC  $\geq$  3A. (**tabela 6**)

**Tabela 6-** Comparação dos parâmetros ao Doppler do fluxo mitral e de veia pulmonar superior direita entre os grupos de transplantados com e sem RC  $\geq$  3A

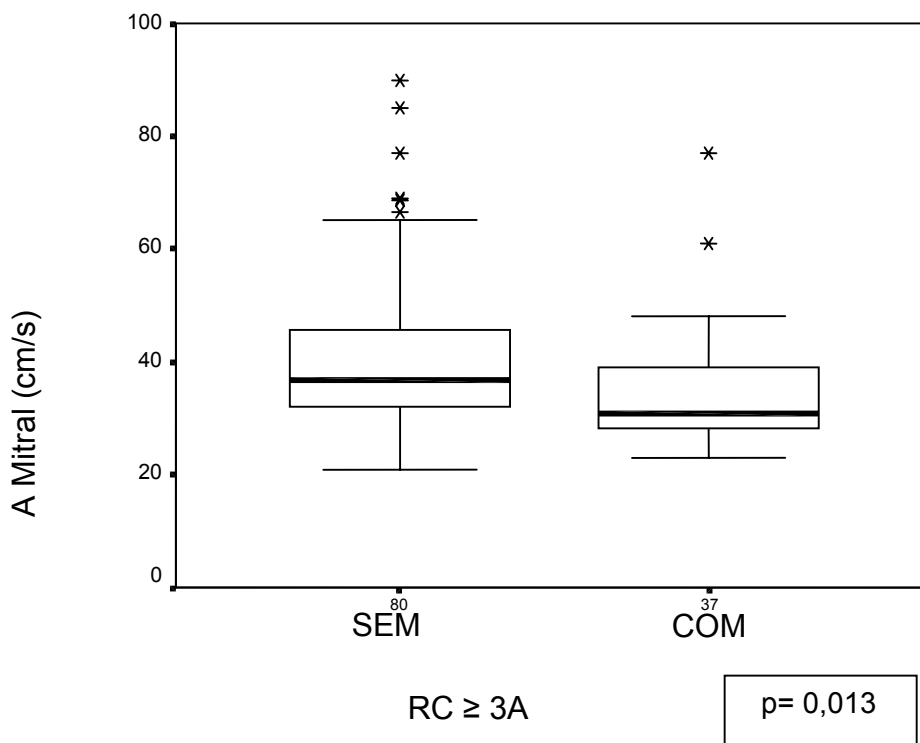
Parâmetro	Sem RC $\geq$ 3A	Com RC $\geq$ 3A	p
EMitral (cm/s)	75,0 $\pm$ 2,1 (70,8; 79,2)	71,9 $\pm$ 3,3 (65,3; 78,4)	0,422
AMitral (cm/s)	40,5 $\pm$ 1,5 (37,5; 43,5)	35,2 $\pm$ 1,8 (31,8; 38,6)	<b>0,013</b>
Rel E/AMitral	1,9 $\pm$ 0,1 (1,8; 2,2)	2,1 $\pm$ 0,1 (1,9; 2,4)	0,138
TDEMitral (ms)	155,7 $\pm$ 3,5 (148,9; 162,5)	155,6 $\pm$ 5,6 (144,5; 166,6)	0,990
TRIV (ms)	70,9 $\pm$ 1,4 (68,2; 73,7)	70,6 $\pm$ 2,0 (66,7; 74,5)	0,904
ADurMitral (ms)	114,9 $\pm$ 3,5 (108,0; 121,7)	115,7 $\pm$ 4,4 (107,0; 124,3)	0,893
PS (cm/s)	31,1 $\pm$ 1,2 (28,8; 33,4)	25,94 $\pm$ 1,5 (22,0; 28,9)	<b>0,014</b>
PD (cm/s)	53,9 $\pm$ 1,6 (50,9; 57,0)	55,3 $\pm$ 2,7 (50,0; 60,6)	0,638
PA (cm/s)	24,6 $\pm$ 0,7 (23,2; 26,0)	24,6 $\pm$ 1,1 (22,4; 26,6)	0,999
PAdur (ms)	106,0 $\pm$ 2,7 (100,8; 111,3)	109,4 $\pm$ 4,0 (101,5; 117,4)	0,484
REL S/D	0,6 $\pm$ 0,02 (0,5; 0,6)	0,5 $\pm$ 0,03 (0,4; 0,5)	<b>0,002</b>

Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). ADurMitral = duração da onda AMitral, AMitral = velocidade diastólica tardia, EMitral = velocidade diastólica precoce, PA= velocidade da onda reversa diastólica no fluxo de veia pulmonar, PA dur= duração da onda reversa no fluxo de veia pulmonar, PD= velocidade de pico diastólico no fluxo de veia pulmonar, PS= velocidade sistólica do fluxo de veia pulmonar, Rel E/A = relação entre as ondas E e AMitral, Rel S/D= relação entre as velocidade sistólica e diastólica no fluxo de veia pulmonar, TDEMitral = tempo de desaceleração da onda EMitral, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico do VE

Quando analisamos as variáveis do Doppler convencional do ponto de vista clínico para diagnóstico de RC  $\geq$  3A através da análise univariada na curva ROC, a melhor área entre os parâmetros do fluxo mitral foi obtida para



a velocidade da onda AMitral. Considerando-se o valor de corte de 35,2 cm/s, encontramos acurácia de 59,8%, sensibilidade de 59,5%, especificidade de 60,0%, valor preditivo positivo de 40,7% e valor preditivo negativo de 75,0%. A melhor área na curva ROC para os parâmetros do fluxo de veia pulmonar superior direita foi obtida para a velocidade (PS), com valor de corte de 26,7 cm/s, acurácia de 60,5%, sensibilidade de 61,1%, especificidade de 60,2%, valor preditivo positivo de 38,6% e valor preditivo negativo de 79,1%. Observamos a distribuição comparativa das velocidades AMitral entre os grupos com e sem  $RC \geq 3A$  e encontramos, aproximadamente, 50% dos valores no grupo com  $RC \geq 3A$  abaixo do limite superior do primeiro quartil do grupo sem  $RC \geq 3A$ . (**gráfico 2**)



**Gráfico 2**– “Box plot” da distribuição das velocidades diastólicas precoces do fluxo mitral (AMitral) dos grupos com e sem  $RC \geq 3A$

### 4.3- Doppler tecidual

O DT foi realizado com sucesso em todos os pacientes e em todas as regiões estudadas. A maior velocidade média da onda (E), da onda (A) e da onda (S) foi encontrada na parede lateral, na parede inferior e na parede lateral do VE, respectivamente. A menor velocidade média da onda (E), da onda (A) e da onda (S) foi encontrada no anel tricuspídeo lateral do VD, na parede posterior e na parede septal, respectivamente. A maior e a menor Rel E/A foram obtidas na parede posterior e no anel tricuspídeo lateral, respectivamente. O valor médio da relação entre as ondas diastólicas precoces do fluxo mitral e anel lateral do VE (Rel EMitral / Rel ELATan) foi de  $6,3 \pm 2,5$ , variando entre 2,4 e 15,7. As comparações das variáveis de movimentação miocárdica entre os 54 pacientes transplantados e os pacientes do grupo normal estão apresentadas nas tabelas 7, 8, 9 e 10, 11 e 12.

**Tabela 7 –** Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel lateral do ventrículo direito entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo controle normal	Grupo de transplante	p
EVDan (cm/s)	$14,3 \pm 0,8$ (12,8-15,7)	$8,0 \pm 0,3$ (7,5-8,5)	<b>&lt;0,001</b>
AVDan (cm/s)	$11,9 \pm 1,0$ (9,9-13,9)	$8,1 \pm 0,3$ (7,5-8,7)	<b>&lt;0,001</b>
REL E/AVDan	$1,3 \pm 0,2$ (1,0-1,6)	$1,1 \pm 0,1$ (1,0-1,2)	0,208
SVDan (cm/s)	$12,9 \pm 0,4$ (12,1-13,8)	$8,2 \pm 0,2$ (7,8-8,6)	<b>&lt;0,001</b>

Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). AVDan = velocidade diastólica tardia do anel lateral do ventrículo direito, EVDan= velocidade diastólica precoce do anel lateral do ventrículo direito, REL E/AVDan = relação entre as ondas E e A, SVDan = velocidade de movimentação sistólica do anel lateral tricuspídeo lateral

**Tabela 8-** Comparação das velocidades miocárdicas diastólicas, sistólicas e da relação E/A da parede posterior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas dos pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo controle normal	Grupo transplante	p
EPPVE (cm/s)	11,3 ± 0,7 (10,0-12,6)	12,3 ± 0,3 (11,7-12,9)	0,277
APPVE (cm/s)	5,1 ± 0,6 (4,1-6,2)	4,6 ± 0,2 (4,3-5,0)	0,355
REL E/APPVE	2,5 ± 0,2 (2,0-2,9)	3,0 ± 0,1 (2,8-3,3)	0,165
SPPVE (cm/s)	6,5 ± 0,2 (5,9-7,1)	8,3 ± 0,2 (7,9-8,6)	<b>0,002</b>

Valores expressos com média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). APPVE = velocidade diastólica tardia da parede posterior do ventrículo esquerdo, EPPVE = velocidade diastólica precoce da parede posterior do ventrículo esquerdo, REL E/APPVE = relação entre as ondas E e A, SPPVE = velocidade de movimentação sistólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

**Tabela 9-** Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel septal e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede septal do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo controle normal	Grupo transplante	P
ESEPan (cm/s)	10,6 ± 0,6 (9,5-11,6)	8,8 ± 0,2 (8,4-9,2)	<b>0,009</b>
ASEPan (cm/s)	9,2 ± 0,7 (7,8-10,6)	6,5 ± 0,2 (6,2-6,9)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/ASEPan	1,2 ± 0,1 (1,0; 1,5)	1,4 ± 0,1 (1,3; 1,5)	0,2
SSEPan (cm/s)	8,3 ± 0,3 (7,8-8,8)	7,2 ± 0,1 (6,9-7,4)	<b>0,01</b>
ESEPbas (cm/s)	9,9 ± 0,5 (9,0; 10,9)	8,0 ± 0,2 (7,6; 8,5)	<b>0,005</b>
ASEPbas (cm/s)	7,4 ± 0,6 (6,3-8,6)	5,1 ± 0,2 (4,8-5,4)	<b>&lt;0,001</b>
SSEPbas (cm/s)	7,2 ± 0,2 (6,8-7,6)	6,1 ± 0,1 (5,9-6,3)	<b>0,003</b>
ESEPmed (cm/s)	9,5 ± 0,6 (8,4-10,6)	7,4 ± 0,2 (7,0-7,9)	<b>0,002</b>
ASEPmed (cm/s)	6,2 ± 0,5 (5,2-7,2)	4,3 ± 0,1 (4,0-4,5)	<b>&lt; 0,001</b>
SSEPmed (cm/s)	6,1 ± 0,3 (5,5-6,8)	5,2 ± 0,1(5,0-5,5)	<b>0,02</b>

Valores expressos como média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). SEPan = velocidade diastólica tardia do anel do anel septal do VE, ASEPbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede septal do VE, A SEPmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede septal do VE, E SEPan = velocidade diastólica precoce do anel septal do VE, E SEPbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede septal do VE, ESEP méd = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede septal do VE, SSEPan = velocidade sistólica do anel septal do VE, SSEP Bas = velocidade sistólica do segmento basal da parede septal do VE, SSEP med = velocidade sistólica do segmento médio da parede septal do VE

**Tabela 10-** Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas, da relação E/A e da relação E Mitral/ E do anel lateral do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede lateral do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo de controle normal	Grupo de transplantados	p
ELATan (cm/s)	14,6 ± 1,0 (12,6; 16,6)	12,8 ± 0,3 (12,2; 13,5)	0,1
ALATan (cm/s)	7,9 ± 0,7 (6,6; 9,2)	6,0 ± 0,2 (5,7; 6,4)	<b>0,001</b>
Rel E/ALATan	1,8 ± 0,2 (1,4; 2,1)	2,3 ± 0,1 (2,1; 2,5)	<b>0,07</b>
Rel EMitral/ELATan	5,5 ± 0,4 (4,8; 6,1)	6,3 ± 0,2 (5,8; 6,7)	0,2
SLATan (cm/s)	9,3 ± 0,6 (8,2; 10,4)	9,0 ± 0,2 (8,6; 9,4)	0,6
ELATbas (cm/s)	12,2 ± 0,9 (5,4; 7,3)	13,2 ± 0,9 (12,5; 14,0)	0,3
ALATbas (cm/s)	6,4 ± 0,5 (7,1; 8,3)	4,8 ± 0,1 (4,6; 5,0)	<b>&lt;0,001</b>
SLATbas (cm/s)	7,7 ± 0,3 (7,1; 8,3)	8,3 ± 0,2 (7,9; 8,6)	0,1
ELATmed (cm/s)	9,8 ± 0,8 (8,4; 11,4)	11,3 ± 0,3 (10,7; 12,0)	0,1
ALATmed (cm/s)	5,6 ± 0,4 (4,8; 6,4)	4,4 ± 0,1 (4,2; 4,7)	<b>0,008</b>
SLATmed (cm/s)	7,1 ± 0,3 (6,4; 7,8)	7,6 ± 0,2 (7,2; 7,9)	0,4

Valores expressos como média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). ALATan = velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE, ALATbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede lateral do VE, ALATmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede lateral do VE, ELATan = velocidade diastólica precoce do anel lateral do VE, ELATbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede lateral do VE, ELATmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede lateral do VE, RelE/ALATan = relação entre a onda diastólica precoce e tardia do anel lateral do VE, Rel EMitral/ELATan = relação entre a onda diastólica precoce do fluxo mitral ao Doppler convencional e onda diastólica precoce do anel lateral do VE, SLATan = velocidade sistólica do anel lateral do VE, SLATBas = velocidade sistólica do segmento basal da parede lateral do VE, SLATmed = velocidade sistólica do segmento médio da parede lateral do VE

**Tabela 11-** Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel inferior do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede inferior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo controle normal	Grupo transplantados	p
EINFan (cm/s)	12,0 ± 0,7 (10,6; 13,2)	11,1 ± 0,3 (10,6; 11,6)	0,3
AINFan (cm/s)	9,5 ± 0,6 (8,4; 10,6)	7,1 ± 0,2 (6,7; 7,5)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/AINFan	1,3 ± 0,1 (1,0; 1,6)	1,7 ± 0,1 (1,6; 1,8)	0,08
SINFan (cm/s)	8,5 ± 0,3 (8,0; 9,0)	8,5 ± 0,2 (8,2; 8,8)	0,9
EINFbas (cm/s)	10,7 ± 0,7 (9,4; 12,0)	11,1 ± 0,3 (10,5; 11,8)	0,6
AINFbas (cm/s)	7,6 ± 0,6 (6,4; 8,8)	6,0 ± 0,2 (5,7; 6,4)	<b>0,005</b>
SINFbas (cm/s)	7,5 ± 0,2 (7,2; 7,9)	7,7 ± 0,2 (7,4; 8,0)	0,7
EINFmed (cm/s)	9,3 ± 0,6 (8,0; 10,5)	9,1 ± 0,3 (8,6; 9,7)	0,9
AINFmed (cm/s)	6,0 ± 0,4 (5,1; 6,8)	5,2 ± 0,1 (5,0; 5,5)	0,09
SINFmed (cm/s)	6,4 ± 0,3 (5,9; 6,8)	6,3 ± 0,1 (6,0; 6,6)	0,9

Valores expressos como média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). AINFan = velocidade diastólica tardia do anel inferior do VE, AINFbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede inferior do VE, AINFmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede inferior do VE, EINFan = velocidade diastólica precoce do anel inferior do VE, EINFbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede inferior do VE, EINFmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede inferior do VE, REL E/A INF an = relação entre onda E e A do anel inferior do VE, SINFan = velocidade sistólica do anel inferior do VE, SINFbas = velocidade sistólica do segmento basal da parede inferior do VE, SINFmed = velocidade sistólica do segmento médio da parede inferior do VE

**Tabela 12-** Comparação das velocidades diastólicas, sistólicas e da relação E/A do anel anterior do ventrículo esquerdo e velocidades miocárdicas dos segmentos basal e médio da parede anterior do ventrículo esquerdo entre os 129 ecocardiogramas de pacientes transplantados e os ecocardiogramas do grupo de controle normal

Variáveis	Grupo controle normal	Grupo transplantados	P
EANTan (cm/s)	12,16 ± 0,77 (10,7; 13,7)	9,8 ± 0,23 (9,3; 10,2)	<b>0,002</b>
AANTan (cm/s)	8,33 ± 0,68 (7,0; 9,7)	6,0 ± 0,23 (5,7; 6,4)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/AANTan	1,6 ± 0,2 (1,2; 1,9)	1,7 ± 0,1 (1,6; 1,9)	0,4
SANTan (cm/s)	8,23 ± 0,40 (7,4; 9,0)	7,8 ± 0,16 (7,5; 8,2)	0,4
EANTbas (cm/s)	9,90 ± 0,8 (8,4; 11,4)	9,7 ± 0,3 (9,2; 10,2)	0,8
AANTbas (cm/s)	5,53 ± 0,4 (4,7; 6,4)	4,3 ± 0,1 (4,0; 4,5)	<b>0,001</b>
SANTbas (cm/s)	6,91 ± 0,15 (6,4; 7,5)	6,8 ± 0,2 (6,5; 7,1)	0,8
EANTmed (cm/s)	8,15 ± 0,62 (6,9; 9,4)	8,3 ± 0,2 (7,9; 8,8)	0,7
A ANTmed (cm/s)	5,12 ± 0,35 (4,4; 5,8)	3,8 ± 0,1 (3,6; 3,9)	<b>&lt;0,001</b>
S ANTmed (cm/s)	6,02 ± 0,31 (5,4; 6,6)	6,3 ± 0,2 (6,0; 6,6)	0,5

Valores expressos como média ± um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). AANTan = velocidade diastólica tardia do anel da parede anterior do VE, AANTbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede anterior do VE, AANTmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede anterior do VE, EANTan = velocidade diastólica precoce do anel da parede anterior do VE, EANTbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede anterior do VE, EANTmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede anterior do VE, SANTan = velocidade sistólica do anel anterior do VE, SANTbas = velocidade sistólica do segmento basal da parede anterior do VE, SANTmed = velocidade sistólica do segmento médio da parede anterior do VE

#### 4.4- Doppler tecidual e rejeição cardíaca celular $\geq 3A$

Nenhum parâmetro estudado através do DT do anel lateral do VD apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem RC  $\geq 3A$ . Na parede posterior do ventrículo esquerdo, foi encontrada diferença significativa apenas na velocidade de movimentação tardia (A PPVE) entre os grupos com e sem RC  $\geq 3A$ . (tabelas 13 e 14)

**Tabela 13-** Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, sistólicas e relação E/ A medidas no anel tricuspídeo lateral do ventrículo direito entre os grupos com e sem RC  $\geq 3A$

Variáveis	Sem RC $\geq 3A$	Com RC $\geq 3A$	p
EVDan (cm/s)	8,22 $\pm$ 0,3 (7,6; 8,9)	7,45 $\pm$ 0,4 (6,6; 8,3)	0,177
AVDan (cm/s)	8,36 $\pm$ 0,4 (7,6; 9,0)	7,69 $\pm$ 0,5 (6,6; 8,7)	0,302
REL E/AVDan	1,05 $\pm$ 0,1 (0,9; 1,2)	1,16 $\pm$ 0,1 (0,9; 1,4)	0,654
SVDan (cm/s)	8,27 $\pm$ 0,2 (7,8; 8,8)	7,96 $\pm$ 0,4 (7,2; 8,7)	0,486

Valores expressos como médias  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). AVDan = velocidade diastólica tardia do anel lateral do ventrículo direito, EVDan = velocidade diastólica precoce do anel lateral do ventrículo direito, REL E/AVDan = relação entre as ondas E e A, SVDan = velocidade de movimentação sistólica do anel lateral do VD

**Tabela 14-** Comparação das velocidades miocárdicas e relação E/ A medidas na parede posterior do ventrículo esquerdo entre os grupos com e sem RC  $\geq 3A$

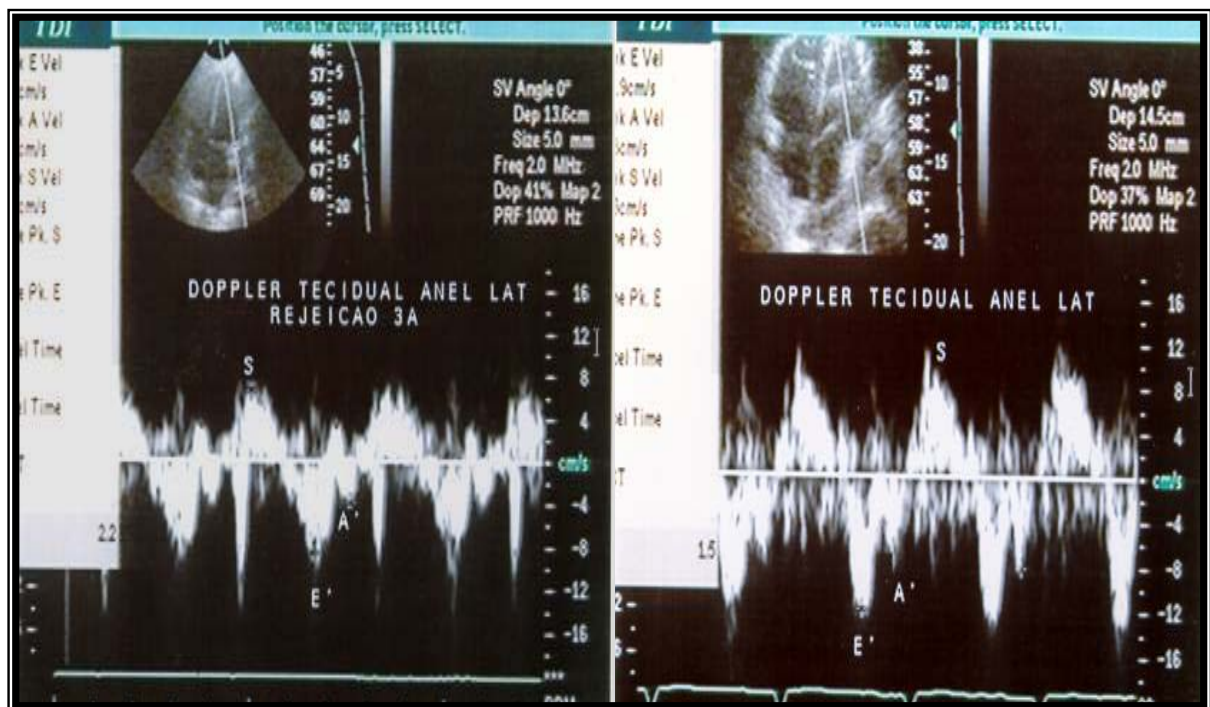
Variáveis	Sem RC $\geq 3A$ .	Com RC $\geq 3A$	p
EPPVE (cm/s)	12,30 $\pm$ 0,4 (11,6; 13,0)	12,33 $\pm$ 0,3 (11,3; 13,4)	0,969
APPVE (cm/s)	4,86 $\pm$ 0,2 (4,4; 5,3)	4,05 $\pm$ 0,2 (3,6; 4,5)	<b>0,027</b>
REL E/APPVE	2,92 $\pm$ 0,2 (2,6; 3,2)	3,19 $\pm$ 0,2 (2,7; 3,7)	0,326
SPPVE (cm/s)	8,33 $\pm$ 0,2 (7,9; 8,7)	8,11 $\pm$ 0,3 (7,5; 8,7)	0,551

Valores são expressos como médias  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). APPVE = velocidade diastólica tardia da parede posterior do ventrículo esquerdo, EPPVE = velocidade diastólica precoce da parede posterior do ventrículo esquerdo, REL E/APPVE = relação entre as ondas E e A, SPPVE = velocidade de movimentação sistólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

As comparações das variáveis estudadas pelo DT entre os grupos com e sem  $RC \geq 3A$  nas paredes septal, lateral, inferior e anterior estão indicadas nas tabelas 15, 16, 17 e 18. Nas paredes do VE analisadas no plano apical quatro câmaras, as velocidades de movimentação miocárdica diastólica tardia (A) foram significativamente menores em todas as regiões, com exceção do segmento médio do septo interventricular. Neste segmento septal, nenhum parâmetro estudado foi diferente entre os dois grupos. As velocidades diastólicas precoces (E) foram menores nos pacientes com  $RC \geq 3A$  apenas no anel septal. As velocidades de contração sistólica (S) foram significativamente menores nos pacientes com  $RC \geq 3A$  no anel e região basal do septo e na parede lateral do VE. Nos demais segmentos, não ocorreram diferenças significativas nas velocidades sistólicas. As relações E/A foram significativamente maiores em todos os anéis do VE. A relação das velocidades diastólicas precoces do fluxo mitral e do anel lateral do VE não apresentou diferença entre os pacientes com e sem  $RC \geq 3A$ .

Quando comparamos as variações nas regiões, todas as velocidades do anel septal foram menores no grupo com  $RC \geq 3A$ . Na parede lateral, as velocidades diastólicas tardias (A) e de contração sistólica (S) foram significativamente menores no anel e em todos os segmentos estudados (**Figura 6**). Nas paredes inferior e anterior, apenas as velocidades diastólicas tardias (A) apresentaram diferenças significativas entre os grupos com e sem  $RC \geq 3A$ .





**Figura 6 -** Curva espectral do DT pulsado do anel lateral do VE. **Esquerda-** Paciente com  $RC \geq 3A$ . **Direita-** Paciente sem  $RC \geq 3A$ . As ondas (A) e (S) são significativamente maiores no paciente sem  $RC \geq 3A$ , em relação ao paciente com  $RC \geq 3A$ , ( 8,2 cm/s x 4,5 cm/s) e (10,0 cm/s x 7,8 cm/s), respectivamente. A'= velocidade diastólica tardia, E'= velocidade diastólica precoce, LAT= lateral, S= velocidade de contração sistólica

**Tabela 15-** Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, sistólicas medidas no anel e parede septal do ventrículo esquerdo e relação E/A medidas no anel septal entre os grupos com e sem RC  $\geq$  3A

Variáveis	Sem RC $\geq$ 3A.	Com RC $\geq$ 3A	p
ESEPan	9,18 $\pm$ 0,25 (8,69; 9,66)	7,97 $\pm$ 0,31 (7,36; 8,57)	<b>0,006</b>
ASEPan	7,12 $\pm$ 0,23 (6,67; 7,58)	5,29 $\pm$ 0,21 (4,87; 5,71)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/ASEPan	1,33 $\pm$ 0,06 (1,22; 1,45)	1,60 $\pm$ 0,09 (1,42; 1,79)	<b>0,012</b>
SSEPan	7,40 $\pm$ 0,18 (7,05; 7,74)	6,62 $\pm$ 0,21 (6,21; 7,04)	<b>0,011</b>
ESEPbas	8,12 $\pm$ 0,27 (7,60; 8,64)	7,88 $\pm$ 0,39 (7,11; 8,64)	0,616
ASEPbas	5,45 $\pm$ 0,19 (5,07; 5,83)	4,44 $\pm$ 0,24 (3,96; 4,91)	<b>0,002</b>
SSEPbas	6,27 $\pm$ 0,14 (6,00; 6,55)	5,72 $\pm$ 0,21 (5,32; 6,13)	<b>0,032</b>
ESEPmed	7,44 $\pm$ 0,26 (6,93; 7,95)	7,46 $\pm$ 0,38 (6,71; 8,20)	0,971
ASEPmed	4,41 $\pm$ 0,18 (4,05; 4,77)	3,97 $\pm$ 0,19 (3,60; 4,33)	0,136
SSEPmed	5,32 $\pm$ 0,14 (5,05; 5,60)	5,03 $\pm$ 0,24 (4,55; 5,50)	0,268

Valores expressos como médias  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). ASEPan = velocidade diastólica tardia do anel, ASEPbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal, ASEPmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio, ESEP an = velocidade diastólica precoce do anel, ESEPbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal, ESEPméd = velocidade diastólica precoce do segmento médio, SSEPan = velocidade sistólica do anel, SSEPbas = velocidade sistólica do segmento basal, SSEPmed = velocidade sistólica do segmento médio

**Tabela 16-** Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias, e sistólicas medidas no anel e parede lateral do ventrículo esquerdo e relação E/A e relação das velocidades diastólicas precoces do fluxo mitral e anel lateral do ventrículo esquerdo entre os grupos com e sem RC  $\geq$  3A

Variáveis	Sem RC $\geq$ 3A.	Com RC $\geq$ 3A	p
ELATan	12,97 $\pm$ 0,4 (12,2; 13,6)	12,48 $\pm$ 0,3 (11,3; 13,7)	0,494
ALATan	6,56 $\pm$ 0,2 (6,2; 6,9)	4,93 $\pm$ 0,2 (4,6; 5,3)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/ALATan	2,10 $\pm$ 0,1 (1,9; 2,3)	2,65 $\pm$ 0,2 (2,3; 3,0)	<b>0,002</b>
Rel EMitral/ELATan	6,25 $\pm$ 0,3 (5,8; 6,8)	6,25 $\pm$ 0,4 (5,4; 7,0)	0,992
SLATan	9,27 $\pm$ 0,2 (8,8; 9,7)	8,38 $\pm$ 0,3 (7,9; 8,9)	<b>0,015</b>
ELATbas	13,40 $\pm$ 0,5 (12,5; 14,3)	12,84 $\pm$ 0,7 (11,4; 14,3)	0,518
ALATbas	5,01 $\pm$ 0,2 (4,7; 5,3)	4,35 $\pm$ 0,2 (4,0; 4,7)	<b>0,016</b>
SLATbas	8,52 $\pm$ 0,2 (8,0; 8,9)	7,73 $\pm$ 0,3 (7,0; 8,4)	<b>0,047</b>
ELATmed	11,63 $\pm$ 0,4 (10,8; 12,5)	10,57 $\pm$ 0,5 (9,6; 11,5)	0,108
ALATmed	4,68 $\pm$ 0,2 (4,3; 5,0)	3,88 $\pm$ 0,2 (3,5; 4,2)	<b>0,007</b>
SLATmed	7,79 $\pm$ 0,2 (7,4; 8,2)	7,00 $\pm$ 0,3 (6,5; 7,5)	<b>0,042</b>

Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). ALATan = velocidade diastólica tardia do anel do VE, ALATbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal do VE, ALATmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio do VE, ELATan = velocidade diastólica precoce do anel do VE, ELATbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal do VE, ELATmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio do VE, Rel ELATan/ALATan = relação entre as ondas E e A do anel lateral do VE, REL Emitral/REL ELATan = relação entre a onda E do fluxo mitral e E do anel lateral do VE, SLATan = velocidade sistólica do anel do VE, SLATBas = velocidade sistólica do segmento basal do VE, SLATmed = velocidade sistólica do segmento médio do VE

**Tabela 17-** Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias e sistólicas medidas no anel e parede inferior do ventrículo esquerdo e relação E/A do anel inferior entre os grupos com e sem RC  $\geq$  3A

Variáveis	Sem RC $\geq$ 3A	Com RC $\geq$ 3A	p
EINFan	11,36 $\pm$ 0,3 (10,74; 11,99)	10,58 $\pm$ 0,4 (9,75; 11,42)	0,168
AINFan	7,68 $\pm$ 0,2 (7,21; 8,15)	5,90 $\pm$ 0,2 (5,43; 6,38)	<b>&lt;0,001</b>
Rel E/AINFan	1,58 $\pm$ 0,1 (1,43; 1,73)	1,91 $\pm$ 0,1 (1,69; 2,14)	<b>0,014</b>
SINFan	8,62 $\pm$ 0,2 (8,25; 9,00)	8,23 $\pm$ 0,3 (7,73; 8,73)	0,237
EINFbas	11,02 $\pm$ 0,4 (10,23; 11,81)	11,33 $\pm$ 0,6 (10,19; 12,46)	0,678
AINFbas	6,40 $\pm$ 0,2 (5,97; 6,82)	5,20 $\pm$ 0,3 (4,65; 5,75)	<b>0,002</b>
SINFbas	7,87 $\pm$ 0,2 (7,47; 8,26)	7,31 $\pm$ 0,3 (6,83; 7,79)	0,115
EINFmed	9,15 $\pm$ 0,4 (8,45; 9,85)	9,10 $\pm$ 0,5 (8,13; 10,07)	0,826
AINFmed	5,47 $\pm$ 0,2 (5,14; 5,81)	4,72 $\pm$ 0,2 (4,27; 5,17)	<b>0,012</b>
SINFmed	6,36 $\pm$ 0,2 (6,07; 6,65)	6,27 $\pm$ 0,3 (5,79; 6,76)	0,764

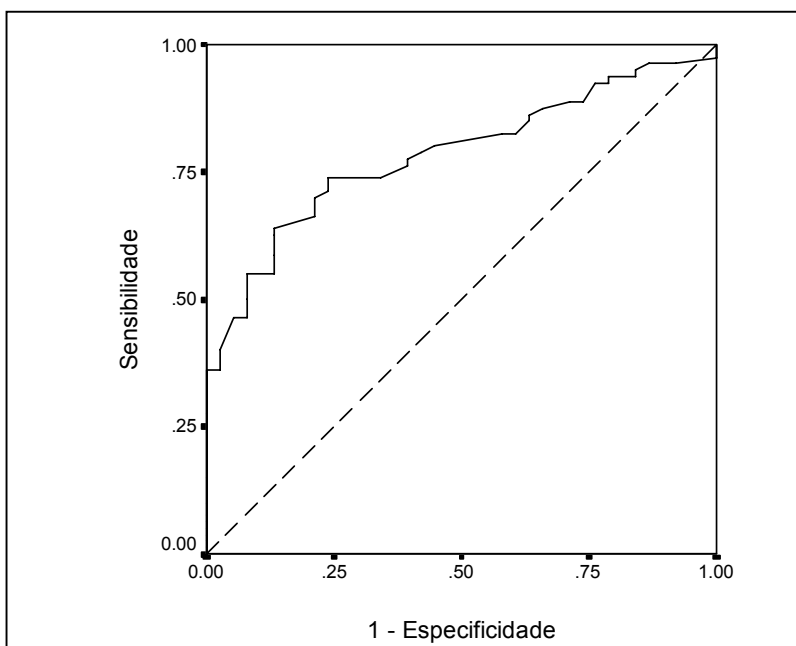
Os valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão (intervalo com 95% de confiança da média). AINFan = velocidade diastólica tardia do anel do VE, AINFbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal do VE, AINFmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede inferior do VE, EINFan = velocidade diastólica precoce do anel da parede inferior do VE, EINFbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede inferior do VE, EINFmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede inferior do VE, REL E/AINF an = relação entre onda E e A do anel inferior do VE, SINFan = velocidade sistólica do anel inferior do VE, SINFBas = velocidade sistólica do segmento basal da parede inferior do VE, SINFmed = velocidade sistólica do segmento médio da parede inferior do VE

**Tabela 18-** Comparação das velocidades diastólicas precoces, diastólicas tardias e sistólicas no anel e parede anterior do ventrículo esquerdo e relação E/A do anel anterior entre os grupos com e sem RC  $\geq$  3A

Variáveis	Sem RC $\geq$ 3A	Com RC $\geq$ 3A	p
EANTan	9,92 $\pm$ 0,3 (9,41; 10,43)	9,46 $\pm$ 0,5 (9,41; 10,43)	0,348
AANTan	6,39 $\pm$ 0,2 (6,00; 6,79)	5,28 $\pm$ 0,2 (4,82; 5,74)	<b>0,001</b>
Rel E/AANTan	1,65 $\pm$ 0,1 (1,51; 1,79)	1,95 $\pm$ 0,1 (1,69; 2,20)	<b>0,029</b>
SANTan	7,99 $\pm$ 0,2 (7,61; 8,38)	7,50 $\pm$ 0,3 (6,97; 8,04)	0,158
EANTbas	9,74 $\pm$ 0,3 (9,11; 10,38)	9,60 $\pm$ 0,5 (8,58; 10,60)	0,815
AANTbas	4,47 $\pm$ 0,2 (4,19; 4,76)	3,85 $\pm$ 0,2 (3,55; 4,15)	<b>0,010</b>
SANTbas	6,95 $\pm$ 0,2 (6,57; 7,33)	6,47 $\pm$ 0,2 (6,06; 6,88)	0,152
EANTmed	8,46 $\pm$ 0,3 (7,93; 8,98)	8,04 $\pm$ 0,4 (7,28; 8,79)	0,390
AANTmed	3,88 $\pm$ 0,1 (3,65; 4,10)	3,49 $\pm$ 0,1 (3,21; 3,77)	<b>0,048</b>
SANTmed	6,46 $\pm$ 0,2 (6,08; 6,84)	5,83 $\pm$ 0,2 (5,40; 6,27)	0,061

Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão. AANTan = velocidade diastólica tardia do anel anterior da parede anterior do VE, AANTbas = velocidade diastólica tardia do segmento basal da parede anterior do VE, AANTmed = velocidade diastólica tardia do segmento médio da parede anterior do VE, EANTan = velocidade diastólica precoce do anel anterior do VE, EANTbas = velocidade diastólica precoce do segmento basal da parede anterior do VE, EANTmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede anterior do VE, SANTan = velocidade sistólica do anel anterior do VE, SANTbas = velocidade sistólica do segmento basal da parede anterior do VE, SANTmed = velocidade sistólica do segmento médio da parede anterior do VE

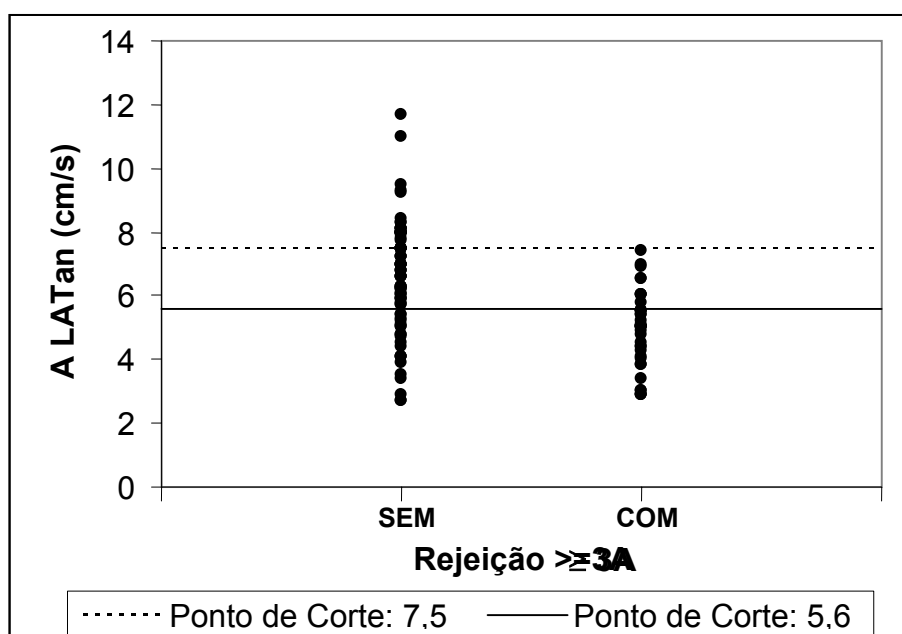
Na análise univariada através da curva ROC, a melhor área foi obtida com as velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do VE. Com um valor de corte de 5,6 cm/s, observaram-se acurácia de 74,6%, sensibilidade de 76,3%, especificidade de 73,8%, valor preditivo positivo de 58% e valor preditivo negativo de 86,8% para o diagnóstico de RC  $\geq$  3A. (**Gráfico 3**)



**Gráfico 3-** Área da curva ROC para a velocidade diastólica tardia (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo. Valor de corte 5,6 cm/s, área = 0,784,  $p < 0,001$

Analizamos a curva “ROC” da velocidade diastólica tardia (A) do anel lateral dos pacientes que somente realizaram BEVD antes de 180 dias de TC e observamos taxa de acurácia semelhante da análise realizada independente do tempo pós-TC, no grupo geral. Com um valor de corte de 5,6 cm/s verificaram-se acurácia de 73,2%, sensibilidade de 80%, especificidade de 70,1%, valor preditivo positivo de 54,5% e valor preditivo negativo de 88,7% para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$ .

Em 25% dos ecocardiogramas realizados, o DT demonstrou valor de velocidade diastólica tardia (A) do anel lateral maior que 7,5 cm/s e nenhuma BEVD desses casos apresentou  $RC \geq 3A$ , ou seja, acima deste valor de corte foi encontrado especificidade de 100%. (Gráfico 4)



**Gráfico 4-** Gráfico de dispersão de valores das velocidades de movimentação diastólica tardia (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan). Comparação entre grupos com e sem  $RC \geq 3A$ . Linha contínua demonstra valor de corte observado na curva ROC e linha tracejada, valor de corte para especificidade de 100%

#### 4.5 - Análise multivariada

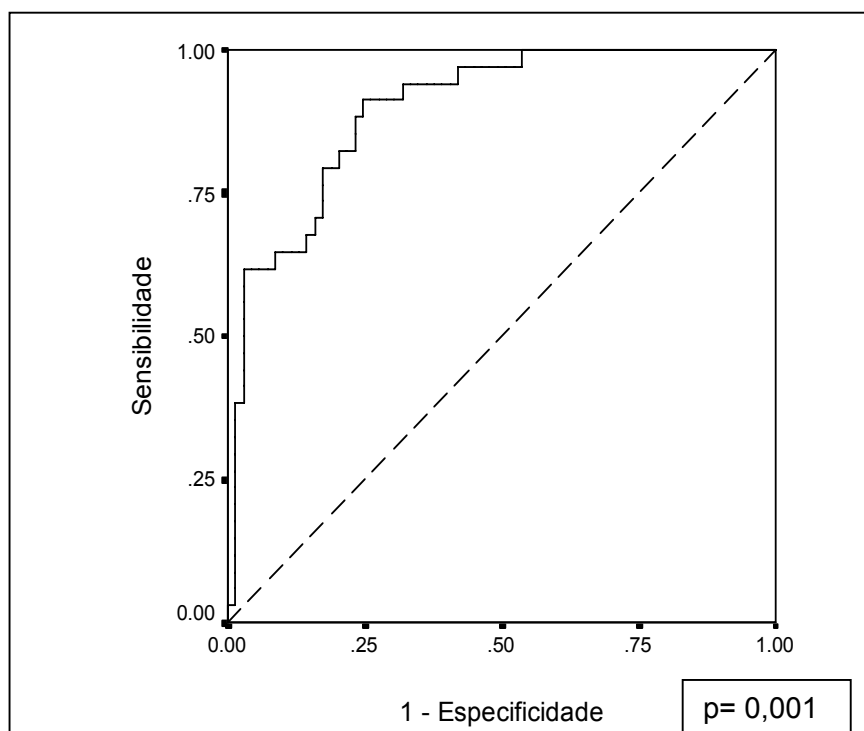
Na análise multivariada, foram confrontadas todas as variáveis clínicas ou ecocardiográficas com nível de significância menor que 10%. Utilizando-se o a regressão logística, obteve-se um modelo com seis parâmetros preditores de  $RC \geq 3A$ : a velocidade de movimentação miocárdica (A) do anel lateral ( $p= 0,002$ ) e septal ( $p=0,001$ ), a velocidade sistólica (S) do anel inferior ( $p=0,009$ ), a velocidade diastólica precoce (E) do segmento LATmed ( $p=0,042$ ), a relação E/ALATan ( $p=0,006$ ) e a Rel EMitral/ELATan ( $p=0,014$ ) quando todas as variáveis foram analisadas em conjunto. Adotou-se o seguinte escore preditivo:

$$\text{Escore} = 16,923 - 1,068x \text{ASEPan} - 1,118x \text{ALATan} - 1,508 x \text{Rel E/ALATan} - 0,488 x \text{Rel E Mitral/ELATtan} + 0,570 x \text{SINFan} - 0,264 x \text{E LATmed}.$$

Ponto de corte obtido pela análise da curva ROC = - 0,619039.

Nesse modelo, considerando-se o escore maior que o valor de corte, encontrou-se uma área melhor do que na análise univariada isoladamente para cada um dos parâmetros, melhorando a acurácia diagnóstica. Foram observadas acurácia de 79,6%, sensibilidade de 88,2%, especificidade de 75,4%, valor preditivo positivo de 63,8% e valor preditivo negativo de 92,9%. **(Gráfico 5) (tabela 19)**. A distribuição dos valores das variáveis do modelo nos grupos com e sem  $RC \geq 3A$  estão apresentadas em gráficos do tipo "Box plot". **(Gráficos 6, 7, 8, 9, 10, 11)**



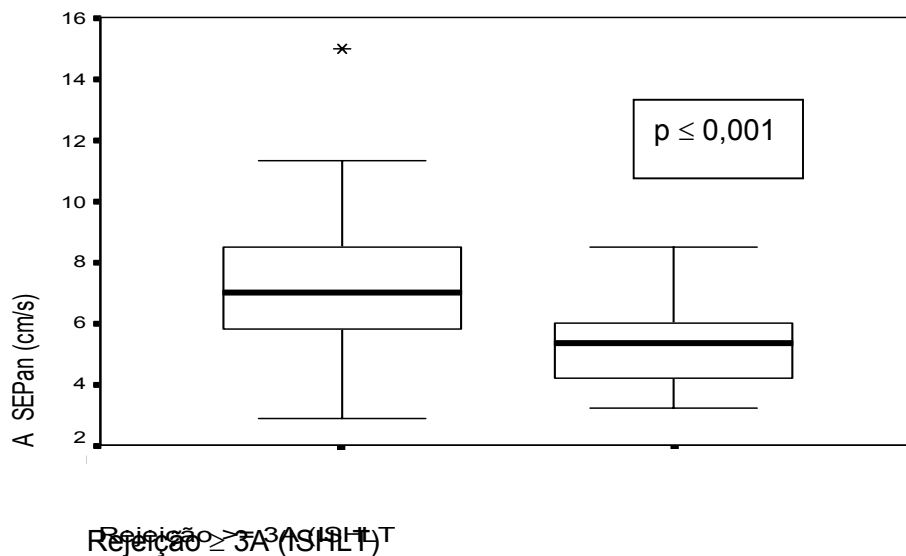


**Gráfico 5-** Área da curva ROC para o modelo da regressão logística multivariada. Área= 0,89; valor de corte= - 0,6190

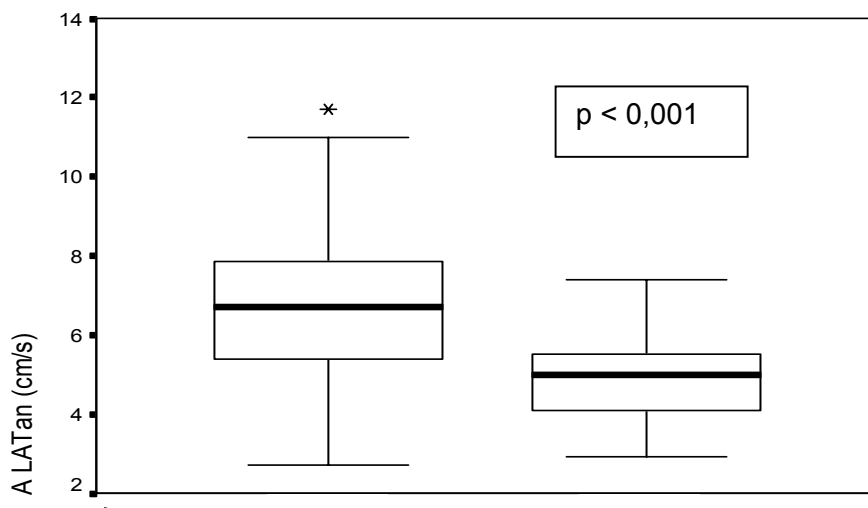
**Tabela 19-** Resultados do modelo de regressão logística multivariada

Variáveis independentes	coeficiente	erro Padrão	p	razão de chance
Constante (Intercepto)	16,923	4,194	<0,001	-
ASEPan	-1,068	0,3113	0,001	0,344
ALATan	-1,118	0,37	0,002	0,327
REL E/A LATan	-1,508	0,549	0,006	0,221
REL E Mitral/ELATan	-0,488	0,199	0,014	0,614
SINFan	0,57	0,218	0,009	1,768
ELATmed	-0,264	0,13	0,042	0,768

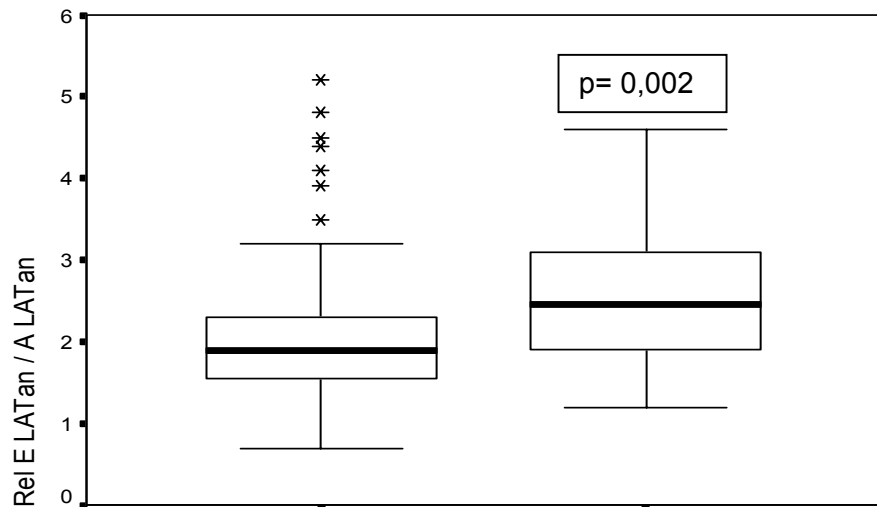
A LATan = velocidade diastólica tardia do anel lateral do ventrículo esquerdo, ASEPan = velocidade diastólica tardia do anel septal do ventrículo esquerdo, ELATmed = velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede lateral do VE, REL E/ALATan = relação entre as velocidades E e A do anel lateral do VE, REL EMitral/ELATan = relação entre a velocidade E do fluxo mitral e a velocidade E do anel lateral do VE, S INFan = velocidade sistólica do anel inferior do VE.



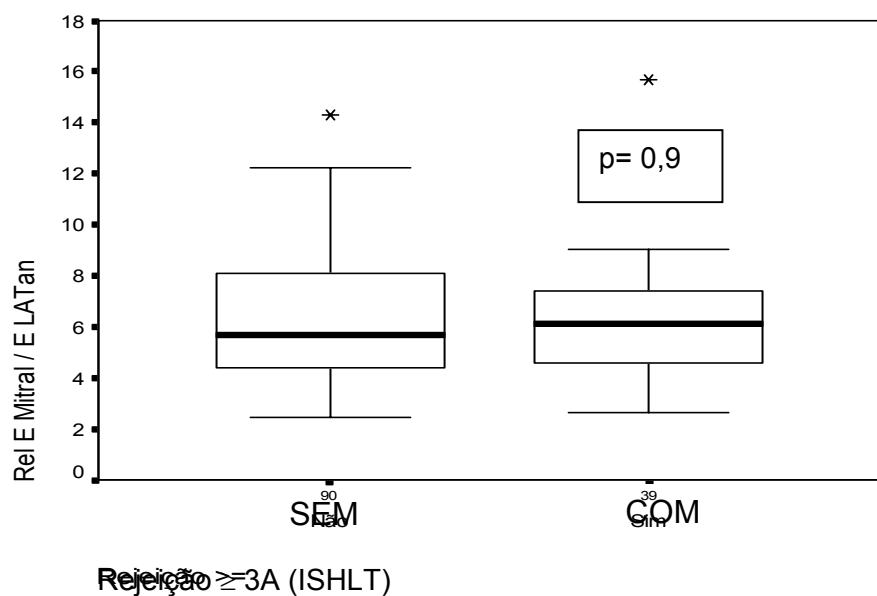
**Gráfico 6–** “Box plot” das velocidades diastólicas tardias do anel septal do VE (ASEPan) dos pacientes com e sem RC  $\geq 3A$ . Notar que aproximadamente 75% dos pacientes com RC  $\geq 3A$  apresentavam velocidades abaixo de 6 cm/s. ISHLT= International Society for Heart and Lung Transplantation



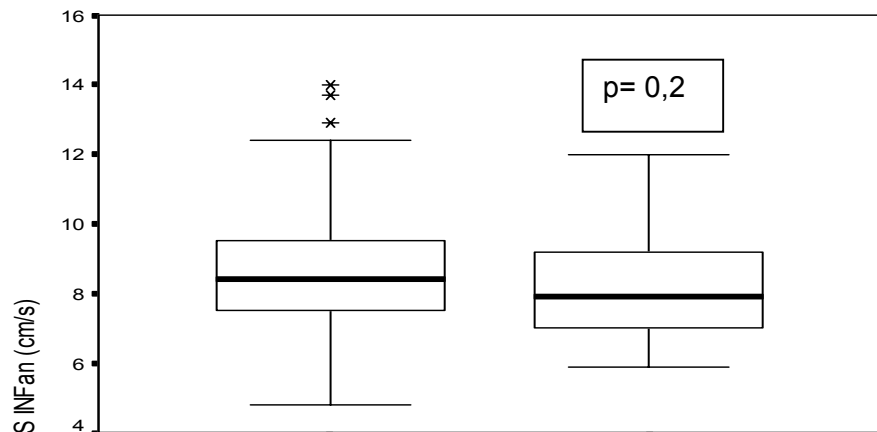
**Gráfico 7-** “Box plot” das velocidades diastólicas tardias do anel lateral do VE (ALATan) dos pacientes com e sem RC  $\geq 3A$ . ISHLT= International Society for Heart and Lung Transplantation



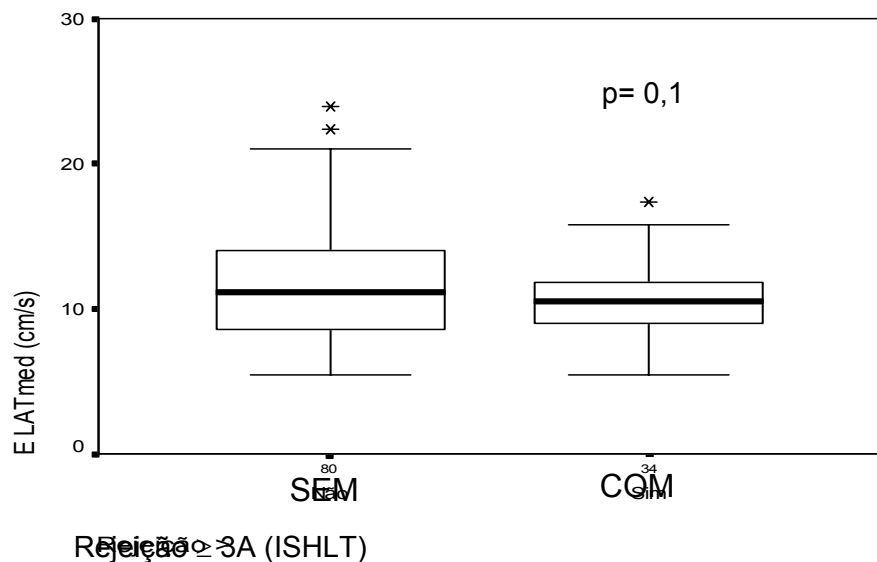
**Gráfico 8–** “Box plot” das relações E/A do anel lateral do VE dos pacientes com e sem RC  $\geq$  3A. Notar que 100% dos pacientes com RC  $\geq$  3A apresentam relação maior do que 1 e 25% maior do que 3. ISHLT= International Society for Heart and Lung Transplantation



**Gráfico 9–** “Box plot” das relações EMitral/ E LATan dos pacientes com e sem RC  $\geq$  3A. ISHLT= International Society for Heart and Lung Transplantation



**Gráfico 10**– “Box plot” das velocidades sistólicas do anel inferior do VE (SINFan) dos pacientes com e sem RC  $\geq$  3A.  $p=0,2$ . ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation



**Gráfico 11**– “Box plot” das velocidades diastólicas precoces do segmento médio da parede lateral do VE (ELATmed) dos pacientes com e sem RC  $\geq$  3A. Notar a menor mediana e menor variação das velocidades no grupo com RC  $\geq$  3A. ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation

#### **4.6- Análise de pacientes com biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito consecutivas**

Nos pacientes que realizaram mais de uma BEVD, foi possível estabelecer dois grupos de transplantados de acordo com os resultados das BEVD realizadas, consecutivamente, em um mesmo paciente, como indicado a seguir.

Um grupo de 29 pacientes, inicialmente sem  $RC \geq 3A$  e que realizou uma BEVD consecutiva. Deles, 18 continuavam sem  $RC \geq 3A$ , 55 dias, em média, após o exame prévio, e 11 desenvolveram  $RC \geq 3A$ , 101 dias, em média, após o exame prévio.

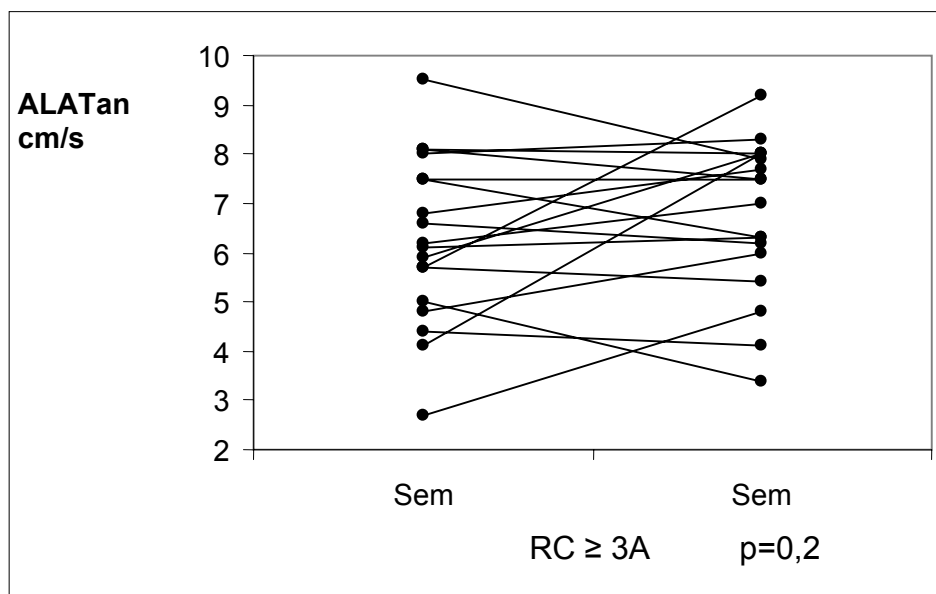
Outro grupo de 25 pacientes, que também podiam pertencer ao primeiro grupo, inicialmente com  $RC \geq 3A$  e que realizou uma BEVD consecutiva. Deles, 19 apresentaram regressão da  $RC \geq 3A$  após tratamento, em média 19 dias após o exame prévio, e seis persistiram com  $RC \geq 3A$ , em média 18 dias após o tratamento.

Em nosso estudo, observamos o comportamento da velocidade diastólica tardia (A) do anel lateral nesses grupos e encontramos variações significativas na evolução da variável, tanto nos pacientes sem  $RC \geq 3A$ , que evoluíram com  $RC \geq 3A$ , como naqueles com  $RC \geq 3A$ , que evoluíram sem  $RC \geq 3A$  após tratamento. Nos transplantados sem  $RC \geq 3A$  e que permaneciam sem  $RC \geq 3A$ , não ocorreram mudanças significativas da ALATan. **(tabela 20) (figuras 7, 8, 9)**

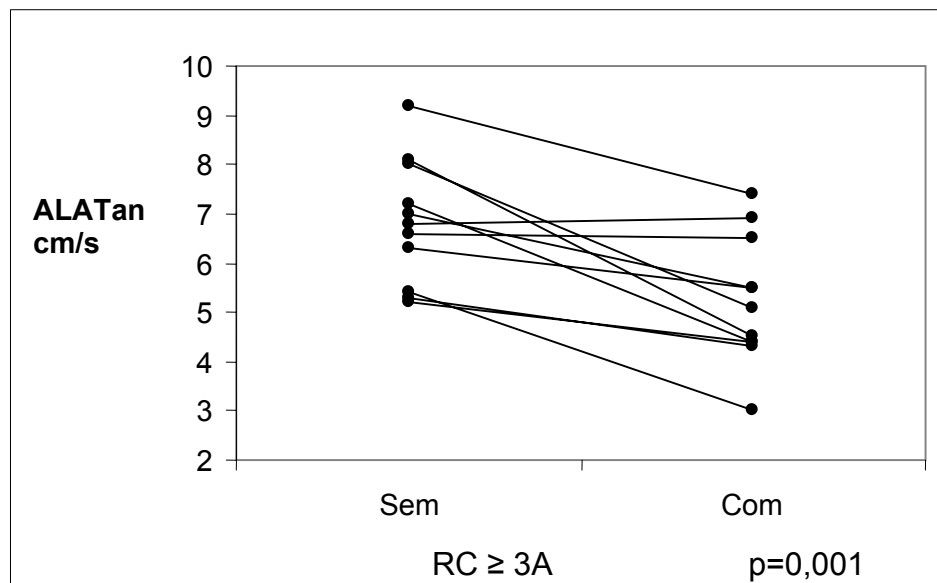
**Tabela 20-** Velocidades diastólicas tardias do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan) em grupos de pacientes que realizaram biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito consecutivamente. Os dois primeiros grupos são pacientes que, inicialmente, estavam sem RC  $\geq$  3A. Os grupos 3 e 4 são transplantados que estavam com RC  $\geq$  3A e foram tratados antes da realização consecutiva de uma nova biópsia

Grupos	pts	1º Eco(cm/s)	2º Eco(cm/s)	p
1- Sem RC $\geq$ 3A	18	6,26 $\pm$ 0,40	6,76 $\pm$ 0,37	0,200
2- Evolução para RC $\geq$ 3A	11	6,83 $\pm$ 0,38	5,23 $\pm$ 0,39	0,001
3- Regrediu após tratamento	19	4,94 $\pm$ 0,26	6,59 $\pm$ 0,27	<0,001
4- Com RC $\geq$ 3A persistente	6	5,00 $\pm$ 0,50	4,97 $\pm$ 0,31	0,950

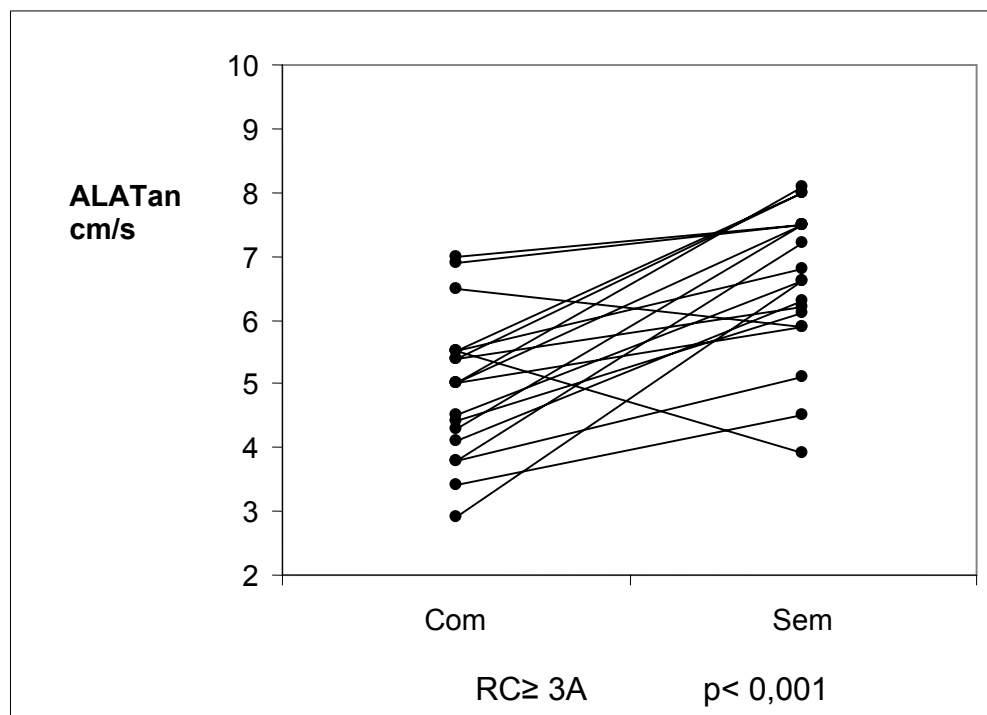
Valores expressos como média  $\pm$  um erro padrão. RC = rejeição aguda celular. Pts= pacientes



**Figura 7-** Variações das velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo nos pacientes que, inicialmente, estavam sem RC  $\geq$  3A e que persistiram sem RC  $\geq$  3A na biópsia consecutiva. ALATan= velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE, RC= rejeição celular aguda

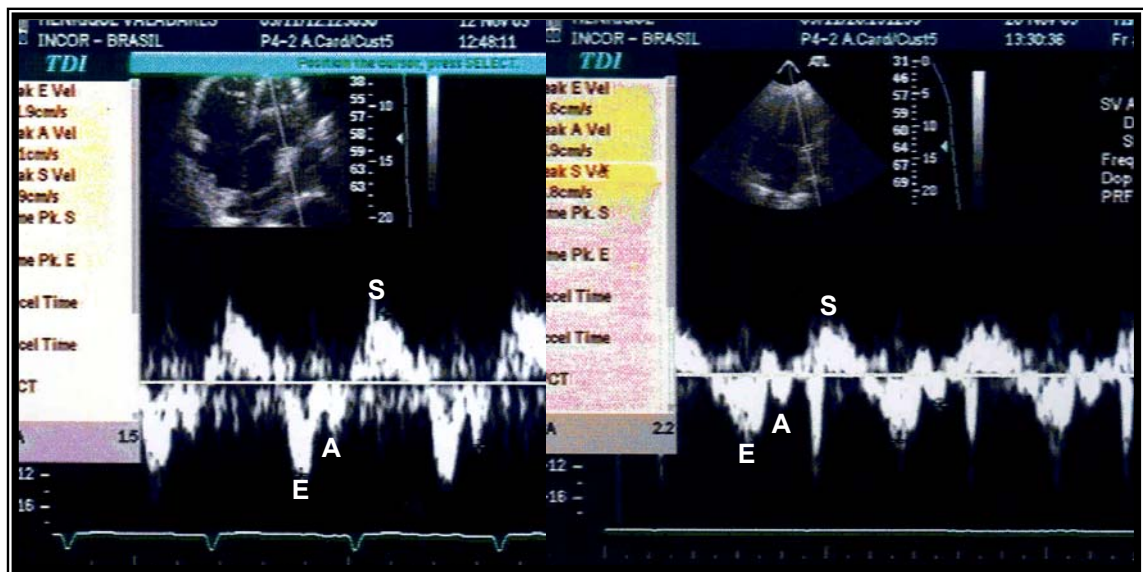


**Figura 8-** Variações das velocidades diastólicas tardias do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan) em pacientes que, inicialmente, estavam sem RC ≥ 3A e que evoluíram com RC ≥ 3 na biópsia consecutiva. Notar que apenas dois pacientes não apresentaram diminuição da onda (A). ALATan= velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE, RC= rejeição celular aguda



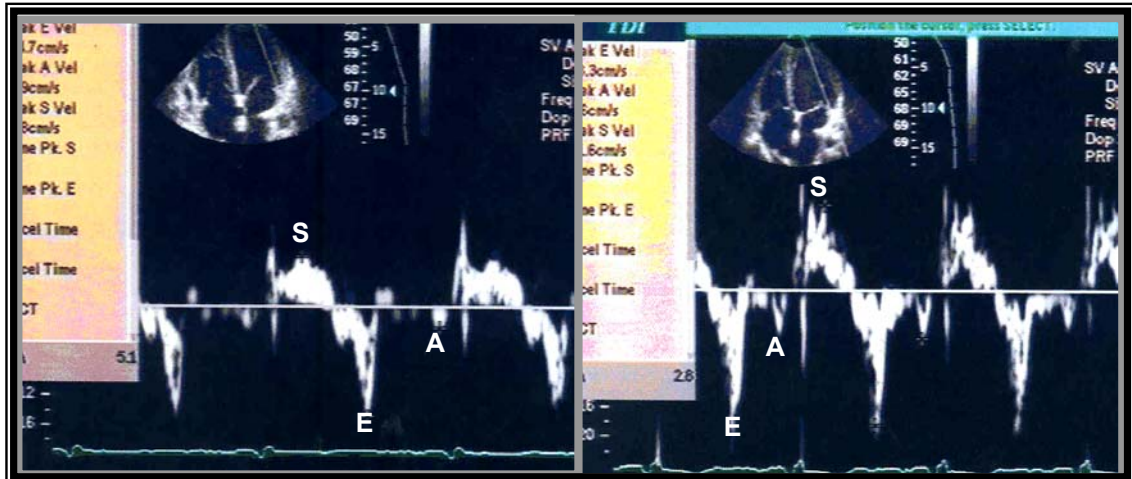
**Figura 9-** Variações das velocidades diastólicas tardias do anel lateral do ventrículo esquerdo (ALATan) nos pacientes que, inicialmente, estavam com RC ≥ 3A e que regrediram para sem RC ≥ 3A na biópsia consecutiva após tratamento. ALATan= velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE, RC= rejeição celular aguda

Nas **figuras 10 e 11**, observamos as variações nas velocidades diastólicas precoces do anel lateral do VE (ALATan) em pacientes que realizaram BEVD consecutivas.



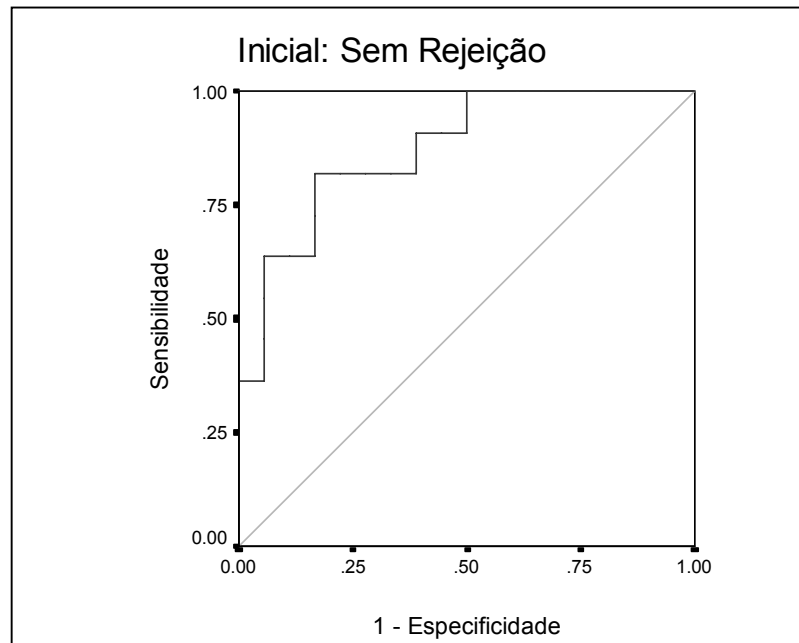
**Figura 10-** Exemplo de paciente sem RC  $\geq$  3A (esquerda) que evoluiu com RC  $\geq$  3A (direita) durante BEVD realizada consecutivamente. Nota-se diminuição de todas as velocidades estudadas no anel lateral do VE (LATan). A= velocidade diastólica tardia, E= velocidade diastólica precoce, S= velocidade de pico sistólica





**Figura 11-** Exemplo de paciente com RC  $\geq$  3A (esquerda) e que após tratamento com pulsoterapia, apresenta melhora da rejeição (direita). Nota-se aumento significativo de todas as velocidades ao DT do anel lateral do VE. A= velocidade diastólica tardia, E= velocidade diastólica precoce, S= velocidade de pico de contração sistólica

Levando-se em conta todos os pacientes sem RC  $\geq$  3A no momento da primeira BEVD, podemos estabelecer, de acordo com a curva ROC, que uma queda de 7% no valor inicial da ALATan apresentou acurácia de 79,0%, sensibilidade de 81,8%, especificidade de 77,8%, valor preditivo positivo de 69,2% e valor preditivo negativo de 87,5% para o diagnóstico de RC  $\geq$  3A. (Gráfico 12)



**Gráfico 12** – Área da curva ROC para variações relativas das velocidades diastólicas tardias (A) do anel lateral do ventrículo esquerdo em pacientes sem  $RC \geq 3A$ , os quais evoluíram para  $RC \geq 3A$  em análise evolutiva ( $p=0,001$ )

#### 4.7 - Variabilidade intra e interobservador

Escolhemos a variável diastólica tardia (A) do anel lateral (LATan) e dos segmentos basal (LATbas) e médio (LATmed) da mesma parede para analisar a concordância intra-observador e interobservador. As análises para as duas leituras, realizadas em momentos diferentes, foram concordantes.

O coeficiente de correlação de Pearson na variabilidade intra-observador das velocidade ALATan, ALATbas e ALATmed mostrou associação linear significativa ( $p<0,001$ ), com  $r= 0,995$ ,  $r= 0,987$  e  $r= 0,987$ ,

respectivamente. O coeficiente de reprodutibilidade dentro do intervalo de confiança estabelecido, que é de 95%, foi para a ALATan, ALATbas e ALATmed de  $\pm 0,63$  cm/s (-0,835;0,435 cm/s), de  $\pm 0,67$  cm/s (-0,669; 0,669), de  $\pm 0,55$  cm/s (-0,454; 0,654), respectivamente.

O coeficiente de correlação de Pearson na variabilidade interobservador das velocidades ALATan, ALATbas e ALATmed também mostrou associação linear significativa ( $p < 0,001$ ), com  $r = 0,996$ . O coeficiente de reprodutibilidade dentro do intervalo de confiança estabelecido, que é de 95%, foi de  $\pm 0,61$  cm/s (-0,528; 0,682),  $\pm 0,37$  cm/s (-0,350; 0,400) e de  $\pm 0,49$  cm/s (-0,423; 0,556), respectivamente.

## ***5- DISCUSSÃO***

Nossos resultados demonstram a aplicabilidade do Doppler tecidual para o diagnóstico precoce de rejeição celular que necessita de tratamento e mostram que o DT foi superior ao ecocardiograma convencional, confirmado por detecção de alterações na função sistólica e na função diastólica não evidenciadas sem o uso do DT. A detecção de alterações quantitativas na função ventricular, no grupo de transplante em relação ao grupo de controle normal, foi importante parâmetro para entendimento da fisiologia do enxerto.

Os parâmetros velocidade diastólica tardia do anel septal (ASEPan) e lateral (ALATan), a relação E/A do anel lateral do VE (REL E/ALATan), a velocidade de pico sistólica do anel inferior (SINFan), a velocidade diastólica precoce do segmento médio da parede lateral (ELATmed) e a relação entre a onda de velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a onda de velocidade diastólica precoce do anel mitral lateral (REL EMitral/ELATan) foram preditores de  $RC \geq 3A$  na análise multivariada. Observamos alterações regionais no VE em pacientes com  $RC \geq 3A$ , as quais podem sugerir comprometimento heterogêneo do processo inflamatório no enxerto.

Em análise seriada, o DT apresentou boa acurácia diagnóstica para detectar  $RC \geq 3A$ , estudando a variação da ALATan nos pacientes que evoluíram para rejeição, além de demonstrarmos comportamentos diferentes de tais velocidades de acordo com as mudanças histológicas.

## **5.1 Caracterização do grupo transplante cardíaco ao Doppler tecidual quando comparado com o grupo normal**

O comprometimento mais acentuado da função sistólica e diastólica do VD e da região septal do VE nos pacientes transplantados foi evidenciado pelas menores velocidades de movimentação nessas regiões em relação ao grupo de controle normal. Este é o primeiro relato com Doppler tecidual que caracteriza, quantitativamente, vários segmentos do enxerto em relação à população de pacientes normais.

Em relação à função sistólica do VD, nossos dados sugerem a presença de alteração contrátil do VD. O fato de termos encontrado a SVDan menor do que SLATan no VE (8,2 x 9,0 cm/s; p=0,03) contrastando com os dados da literatura, os quais demonstraram que as velocidades sistólicas do anel do VE são maiores do que no anel tricuspídeo lateral corrobora nosso achado de presença de disfunção do VD.<sup>41</sup> Estudo publicado previamente com ecocardiograma bidimensional não detectou disfunção sistólica do VD, quando se compararam pacientes após um ano de TC com grupo de pacientes normais, em oposição aos nossos dados.<sup>56</sup> O aumento do volume e espessura do VD do enxerto, logo após o TC, é um mecanismo adaptativo à hipertensão pulmonar, geralmente presente no receptor. A regressão dessas alterações ao longo do tempo, em razão da adaptação do enxerto devido ao declínio progressivo da hipertensão pulmonar, já é conhecida. No entanto, a função sistólica do VD parecia ser preservada em pacientes estáveis e sem RC.<sup>57,58</sup> A influência da

insuficiência tricúspide, comum em pacientes após TC, pode superestimar os parâmetros funcionais ao ecocardiograma bidimensional, como evidenciado pela fração de ejeção do VD elevada encontrada em nossos pacientes, apesar de ter sido menor do que a do grupo normal. O estudo com DT parece não sofrer essa influência, como podemos observar em nossa série, com as velocidades sistólicas de movimentação do anel tricuspídeo muito baixas nos pacientes transplantados.

Quando analisamos a função diastólica do VD, observamos que a diminuição, em conjunto, das ondas diastólicas precoces EVDan e tardias AVDan podem sugerir um grau mais avançado de comprometimento da função diastólica do VD no nosso grupo de pacientes TC. Confirmando nossos resultados, Valantine *et al* já haviam demonstrado alterações diastólicas no VD, em pacientes após TC ao Doppler convencional, com diminuição da onda diastólica tardia do fluxo tricuspídeo em pacientes transplantados, mas apenas em um grupo de pacientes sem comprometimento hemodinâmico.<sup>59</sup>

No estudo da função sistólica do VE, nossos resultados indicaram alterações regionais acentuadas no septo interventricular em relação ao grupo de controle e não estão de acordo com o relato publicado previamente, que não observou alterações segmentares no VE em estudos seriados no mesmo paciente, em avaliação ao ecocardiograma bidimensional.<sup>60</sup> A presença de dissincronismo no septo interventricular é comum após o TC e em outras cirurgias do coração,<sup>56,61</sup> porém, a diminuição das velocidades (S) no septo parece configurar uma diminuição

da função contrátil associada ao distúrbio do movimento septal, em que o ecocardiograma convencional não foi capaz de identificar pela inspeção visual ou pela análise da fração de ejeção. Essa capacidade do DT já foi demonstrada por outros autores em outras situações.<sup>38,62</sup> O grau de disfunção septal e do VD podem ser analisados quantitativamente com vistas à sobrevida após TC.

A disfunção diastólica do VE pode ser confirmada pela diminuição das ondas E e A em relação ao grupo de controle, principalmente nas regiões septal e anterior. Essas velocidades são inversamente proporcionais ao grau de disfunção diastólica.<sup>45</sup> As alterações na função diastólica já são conhecidas nos pacientes após TC. Os nossos achados estão de acordo com os demonstrados anteriormente,<sup>26</sup> os quais evidenciaram a presença de um padrão de fisiologia restritiva, precocemente e parcialmente reversível nas primeiras semanas após o implante do enxerto. O comprometimento tardio após TC com padrão de fisiologia restritiva persistente também foi observado por Valantine *et al.*<sup>59</sup> A associação e dependência entre a função sistólica e diastólica têm sido defendidas e nossos resultados apontam nessa direção.<sup>42</sup>



## **5.2 Doppler convencional e diagnóstico de rejeição celular $\geq 3A$**

O estudo da função diastólica com o Doppler do fluxo mitral demonstrou diminuição da onda AMitral em nossos pacientes com RC  $\geq 3A$ , a qual pode refletir alterações na função atrial do enxerto. A utilização da técnica bicaval resulta em menor tamanho atrial e maior índice de manutenção do ritmo sinusal após TC, o que torna exeqüível o estudo dessa variável em transplantados.<sup>63</sup> O fato de não encontrarmos importância clínica ou valor preditivo no estudo multivariado desse parâmetro pode ser consequência das influências hemodinâmicas sofridas pelo Doppler convencional além da presença de disfunção diastólica em pacientes após TC, independente de ter ou não RC. Os nossos resultados estão de acordo com os estudos prévios que demonstraram baixa acurácia do Doppler convencional em detectar RC.<sup>36,37,38</sup> A maioria dos nossos pacientes apresentava menos de seis meses de transplante e a influência de RC prévia sobre as variáveis do Doppler do fluxo mitral, não reversíveis completamente, pode ser a explicação para a manutenção do padrão restritivo e, assim, a dificuldade de obtenção de um valor de corte ótimo para detectar RC  $\geq 3A$ . Recentemente, também se demonstraram um padrão próximo do restritivo e baixa sensibilidade de um parâmetro isoladamente ao Doppler convencional para estabelecer o diagnóstico de RC.<sup>64</sup>

A complementação em nosso estudo da função diastólica, utilizando o Doppler convencional com os parâmetros do fluxo de veia pulmonar, não foi

suficiente para melhorar o diagnóstico clínico da RC  $\geq$  3A com o método em questão, além de aumentar o tempo do exame para o estudo da função diastólica. Resultados semelhantes foram encontrados previamente, estudando-se as mesmas variáveis em pacientes com e sem RC.<sup>65</sup> Porém, outro estudo apresentou divergências em relação ao nosso, tendo sido encontradas diferenças na PAdur e ausência de diferença nas velocidades (PS) na análise univariada.<sup>64</sup> A utilização em nosso material de pacientes principalmente com a técnica bicaval e a própria dificuldade para a obtenção dos registros ao Doppler do fluxo de veias pulmonares após o TC<sup>66</sup> pode dificultar a sua reprodução e ser a explicação para tais diferenças. Como em nosso trabalho, tais variáveis não apresentam valor para o diagnóstico clínico isoladamente, nesse último estudo.

### **5.3 Doppler tecidual e diagnóstico de rejeição celular $\geq$ 3A**

Este é o primeiro estudo, em nosso conhecimento, que avaliou pelo DT no modelo multirregional, incluindo os segmentos basais e médios das paredes do VE, as velocidades de movimentação miocárdica sistólicas e diastólicas precoces e tardias para o diagnóstico de RC  $\geq$  3A. Assim, estudamos segmentos miocárdicos com movimento radial na parede posterior do VE e movimentos longitudinais do VD e VE no plano apical quatro e duas câmaras.

A diminuição significativa das velocidades (A) em 12 regiões, da onda (S) em cinco regiões e da onda (E) em uma região do VE nos pacientes com  $RC \geq 3A$  e a definição de seis preditores independentes no modelo multivariado, utilizando somente variáveis provenientes do DT, sem diferenças nos parâmetros clínicos ou do Doppler convencional, enfatizaram a importância do estudo regionalizado do coração como forma de diagnóstico de  $RC \geq 3A$ .

Em relação ao VD, as velocidades estudadas no anel tricuspídeo foram semelhantes nos dois grupos, ao contrário do que poderíamos esperar. O comprometimento encontrado na função regional do VD ao DT, evidenciado na comparação das velocidades com o grupo de controle, pode explicar a baixa sensibilidade clínica do estudo funcional pelo DT para diagnosticar  $RC \geq 3A$ . O valor do DT para a detecção de  $RC$  com o estudo do anel do VD também não foi confirmado em estudo previamente publicado.<sup>50</sup> Mas outro estudo, que discorda do nosso, encontrou menores velocidades (A) no anel tricuspídeo no grupo com  $RC$ . Entretanto, esse parâmetro não foi preditor de  $RC$  na análise multivariada.<sup>64</sup>

No VE, cerca de 75% dos pacientes do grupo com  $RC \geq 3A$  apresentavam as velocidades ASEPan e ALATan abaixo do nível do limite superior do primeiro quartil do grupo de pacientes sem  $RC$ , comprovando a grande diferença dessas duas variáveis entre os grupos com e sem  $RC \geq 3A$ . Em transplantados, estudos iniciais envolvendo o DT para diagnóstico de  $RC$  não utilizaram a velocidade diastólica de pico tardio (A) e portanto não servem como comparação para nosso modelo.<sup>48,49,67,68</sup> Provavelmente,

esses estudos ainda utilizaram população de transplantados com técnica cirúrgica diferente da usada atualmente, a técnica bicaval. Esta permite melhor remodelamento e função atrial, minimizando os efeitos da dissociação atrial doador-receptor na técnica clássica.<sup>69</sup> Em nosso estudo, não observamos dificuldade em medir e em utilizar o componente atrial da movimentação diastólica para o diagnóstico de rejeição.

Nossos resultados estão de acordo com estudo publicado mais recentemente<sup>65</sup> e que foram os primeiros a demonstrar o benefício do estudo da velocidade diastólica tardia (A) para o diagnóstico de RC  $\geq$  3A. Analisaram as velocidades dos anéis lateral, inferior e anterior do VE e também encontraram velocidades (A) significativamente menores e correlacionadas com a presença de RC  $\geq$  3A. Nesse estudo, encontraram sensibilidade similar mas especificidade menor do que a de nossos resultados. De modo diferente do nosso, esses autores consideram uma média da onda (A) das referidas regiões, sem individualização, não sendo possível confrontar, como em nosso estudo, o valor isolado ou em conjunto dessas variáveis. A maior variabilidade interobservador e a menor incidência de RC  $\geq$  3A (15%) nessa população podem ter interferido nas diferenças de especificidade entre os nossos achados e os deles. Em outro estudo, em uma série de 264 pacientes e 406 ecocardiogramas, todas as velocidades diastólicas tardias (A) em todos os anéis mitrais foram significativamente menores no grupo de pacientes com RC na análise univariada, como em nosso material.<sup>64</sup> Acreditamos, com base em nosso estudo e neles, que a disfunção atrial no enxerto pode ser evidenciada pelo estudo da onda (A) ao

DT, sendo uma das principais conseqüências funcionais da agressão miocárdica na RC significativa.

Em relação à onda diastólica precoce (E) para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$ , encontramos, em nosso estudo, menor valor do que para a onda (A). Outros autores, de modo que discorda de nossos resultados, demonstraram grande importância da velocidade diastólica tardia (E) para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$  e com altos índices de acurácia. São trabalhos que deram ênfase ao estudo do movimento radial da parede posterior do VE<sup>48,68</sup> ou que utilizaram o método DT unidimensional.<sup>49,67</sup> Esses resultados não foram reproduzidos em publicações posteriores e nem por nós, quando se utilizaram a análise em outras paredes e metodologia diferente.<sup>64,65</sup>

Quando, em nosso material, avaliamos especificamente o movimento radial da parede posterior do VE, encontramos diferenças significativas em relação a velocidade (A) entre os grupos com e sem  $RC \geq 3A$  e não constatamos nenhuma diferença nas velocidades sistólicas e diastólicas precoces (E) entre os pacientes com e sem  $RC \geq 3A$  nessa parede. A APPVE não foi de valor clínico para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$ , com baixa sensibilidade e parece que a análise da parede posterior, no movimento radial isoladamente, não ser adequada para o diagnóstico de RC, ao contrário de estudos publicados previamente.<sup>48,49,67,68</sup>

No que diz respeito ao mecanismo responsável pelas alterações nos parâmetros da função diastólica, temos que levar em consideração, de acordo com os nossos resultados ao DT, que o paciente, após o TC, seria portador de disfunção diastólica persistente. As alterações basais nesses

pacientes pode comprometer as variações dos parâmetros diastólicos durante a RC e é importante definir a melhor variável para estudo. Até então, a velocidade (A) tem sido considerada como inalterada e de pouco significado clínico em estudos para avaliação da função diastólica em outras doenças e mesmo em indivíduos normais, refletindo apenas um estiramento passivo do VE após a sístole atrial, enquanto a onda (E) estaria envolvida com um complexo e ativo evento.<sup>41,41,62,63</sup> A presença da disfunção atrial no enxerto durante a RC  $\geq 3A$  deve ser considerada em consequência de nossos resultados e o seu estudo destacado nesta situação. As velocidades diastólicas precoces no enxerto, já com maior rigidez miocárdica, sofreriam menor influência durante a rejeição.

Contrastando completamente com nossos resultados e com os dos demais estudos publicados até então, o estudo de uma pequena série de pacientes o qual avaliou as regiões dos anéis ventriculares no plano apical e os segmentos médios das paredes posterior e septal somente no plano paraesternal não encontrou diferenças em nenhum dos parâmetros estudados: as velocidades sistólicas (S), diastólicas precoces (E) e tardias (A). Deve-se ressaltar o pequeno tamanho da amostra e o fato de que seus autores não obtiveram, como em nosso estudo e em todos os outros até então, boa reprodução técnica do método, não sendo possível o estudo de várias regiões.<sup>50</sup> Em discordância com os resultados de nosso trabalho, em relato recente, nenhum parâmetro ao DT foi de valor preditivo para o diagnóstico de RC na análise multivariada. A grande limitação do trabalho em questão foi à inclusão de pacientes com graus 1B e 2 (34,8% dos casos)

como tendo RC significativa, o que pode ter interferido de modo importante na acurácia diagnóstica do método.<sup>64</sup>

Nossos critérios, mais rígidos, considerando somente  $RC \geq 3A$ , estão de acordo com as tendências mais atuais para caracterização de RC grave como discutido recentemente, inclusive com questionamento da presença de RC grau 2.<sup>23</sup> A proposta de uma nova nomenclatura englobando os graus 1A, 1B e 2 como formas leves de RC, tem sido discutida devido à evolução clínica semelhante nas três classificações neste grupo com o uso de esquema imunossupressor atual.<sup>70</sup> Tal fato corrobora a necessidade de uniformização para qualquer método de estudo diagnóstico para RC, como realizado em nosso estudo, além de utilizar o grupo de controle como comparação.

Em relação à função sistólica durante a  $RC \geq 3A$ , apesar do menor valor da velocidade de contração miocárdica SINFan na análise multivariada, as diferenças regionais encontradas em nossa série na análise univariada podem sugerir uma forma heterogênea de comprometimento muscular nesse tipo de lesão cardíaca. Nenhum estudo publicado até agora demonstrou maior importância de variáveis sistólicas do que as diastólicas para o diagnóstico de RC. Os dados publicados até o momento são contraditórios em relação ao comprometimento da função contrátil do miocárdio, sendo que alguns trabalhos concordam com o nosso<sup>49,65,67,68</sup> e outros divergem, sem alterações nas velocidades sistólicas.<sup>48,50,64</sup> A nosso ver, o emprego do modelo multirregional possibilita o estudo de um maior

numero de regiões e maior acurácia, como demonstrado na análise multivariada.

Como encontramos maior diminuição das velocidades (A) nos pacientes que evoluíram com  $RC \geq 3A$ , a relação E/A ao DT apresentou uma tendência elevada, acima de um em todos os casos com rejeição significativa. Porém, o estudo realizado em crianças com média de idade de 2,5 anos demonstrou informações diferentes. A relação E/A ao DT foi menor nos pacientes com  $RC \geq 3A$  do que nos pacientes sem  $RC \geq 3A$  ( $1,37 \times 0,92$ ;  $p < 0,05$ ). No entanto, nessa faixa etária, foi encontrada correlação entre os achados ao DT e a frequência cardíaca ( $r = 0,591$ ;  $p = 0,001$ ), indicando a influência da última sobre as velocidades miocárdicas,<sup>71</sup> o que não ocorreu em nossos pacientes.

Apesar de não ter apresentado diferença significativa na análise univariada, a relação EMitral/ E LATan mostrou-se importante na análise em conjunto com outras variáveis. Essa variável, já descrita como correlacionada e preditora da pressão de enchimento em transplantados [ $r = 0,8$ ; pressão capilar pulmonar =  $2,6 + 1,46 (EMitral/ELATan)$ ]<sup>72</sup>, apresentou pequena importância para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$  em relato prévio.<sup>64</sup> Em nossa casuística, não encontramos diferenças entre as relações E/ALATan e E Mitral/ E LATan entre os grupos de controle e de pós-transplante. Porém os nossos achados de acordo com o modelo multivariado podem sugerir uma elevação nas pressões de enchimento do VE em pacientes com  $RC \geq 3A$ , apesar de não haver consenso quanto a isso na literatura.<sup>73,74</sup>



O fato de termos encontrado melhores resultados com o DT para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$  parece confirmar a vantagem do DT sobre o Doppler convencional para o estudo da função cardíaca. Tal importância para o estudo da função diastólica já tem sido apontada por diversos autores devido à independência das influências da pré-carga e à sua capacidade em distinguir os graus de disfunção diastólica independentemente da pressão de enchimento ventricular, distinguindo o padrão chamado pseudonormal ao Doppler do fluxo mitral.<sup>44,45,46</sup> No estudo da função sistólica, nossos dados evidenciaram o valor do estudo regional de acordo com as diferenças encontradas em nosso trabalho entre os pacientes com e sem  $RC \geq 3A$  e índices de função sistólica normais ao ecocardiograma convencional.

#### **5.4 Estudo seriado de pacientes pós-transplante cardíaco**

Este é o primeiro estudo, em nosso conhecimento, com DT pulsado e utilização da onda (A) para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$  que avaliou, seriadamente, os pacientes após TC de acordo com sua evolução histológica. Em conformidade com nossos resultados, podemos supor que, mesmo com a presença de disfunção atrial no grupo TC, a variável ALATan foi capaz de sofrer variações ou não de acordo com a ocorrência de  $RC \geq 3A$ , e tal parâmetro parece não sofrer influência das alterações prévias na função diastólica. Outros estudos observacionais não analisaram as velocidades diastólicas tardias (A) e encontraram variações significativas nas

velocidades sistólicas (S)<sup>68</sup> e nas velocidades diastólicas tardias (E)<sup>48,68</sup>. Em grande série de pacientes, encontraram acurácia similar aos nossos resultados, observando as quedas relativas (10%) das ondas (E) e (S).<sup>68</sup>

## 5.5 Limitações

As alterações específicas do enxerto cardíaco, como a presença de um padrão de fisiologia restritiva após TC, podem mascarar os resultados de exames diagnósticos que levam em consideração a variabilidade da movimentação do miocárdio durante episódio de RC. Entretanto, a independência relativa do DT em relação à pré-carga favorece o estudo com esse método em relação ao Doppler convencional. Devido ao pequeno número de pacientes em idade infantil na nossa amostra, esses dados não devem ser extrapolados para faixas etárias mais baixas. No entanto, só estudamos crianças acima de quatro anos de idade. A interferência causada pela forma de sutura atrial entre receptor e doador na velocidade (A) não foi testada no nosso trabalho. Na maioria de nossos pacientes, aplicou-se a técnica bicaval, o que pode ter minimizado essa influência. Observamos maior frequência cardíaca nos nossos pacientes transplantados em comparação com o grupo de controle, o que deve ter influenciado mais nos parâmetros do Doppler convencional. Entretanto, não encontramos forte associação entre a frequência cardíaca e quaisquer parâmetros estudados ao DT.

Dentre as limitações específicas do método, as dificuldades técnicas, como as decorrentes do ângulo de inclinação do estudo Doppler e os movimentos complexos do coração, podem interferir nos resultados em relação à obtenção dos registros das velocidades miocárdicas no DT pulsado. Os movimentos longitudinais como estudados em nosso trabalho podem apresentar menor interferência. As variações provenientes dos movimentos respiratórios podem ser minimizadas com a solicitação de apnéia momentânea e obtenção de registro mais uniforme.

Os ótimos resultados nos nossos testes de reprodutibilidade indicam a habilidade técnica do método para o estudo de diferentes regiões do VE. Do ponto de vista técnico, não encontramos grandes dificuldades para a realização do DT neste modelo multirregional, apenas um paciente foi excluído do estudo por esse motivo mas, de modo geral, as medidas tornam-se mais difíceis de serem obtidas da base para o ápice do coração, devido à diminuição progressiva das velocidades espectrais nesse sentido. Os segmentos apicais não foram analisadas devido às baixas velocidades encontradas. O estudo com métodos derivados do DT, que analisam deformidade ao invés da velocidade miocárdica, parecem mais adequados para estes segmentos.<sup>75,76</sup>

Pacientes com fibrilação atrial não apresentam o componente principal de nosso estudo, a onda diastólica tardia (A), e não são adequados para essa análise. A análise da onda (E) isoladamente, que pode ser realizada em pacientes com fibrilação atrial, propiciou sensibilidade e especificidade de apenas 59 e 57%, respectivamente. Entretanto, nenhum

paciente de nossa série foi excluído por esse motivo. O baixo valor preditivo positivo em nossa casuística é limitação para que a referida técnica seja utilizada em substituição a BEVD. Pacientes com comprometimento regional do coração, e que foram excluídos de nossa amostra, não devem ser considerados para o tipo de estudo regional com DT para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$ .

## 5.6 Implicações clínicas

A boa acurácia diagnóstica do DT multirregional, principalmente pelo alto valor preditivo negativo encontrado, pode habilitá-lo como uma nova opção para se estabelecer uma estratégia de monitoração da RC, identificando pacientes de baixo risco para  $RC \geq 3A$  e, assim, com um menor número de realização de BEVD, levando à diminuição de custos, ao menor desconforto e à diminuição de riscos para os pacientes. A realização rotineira de BEVD em intervalos regulares tem sido questionada por alguns estudiosos<sup>77,78</sup> e a utilização de estratégia combinada com DT pode ser eficiente como modo de avaliação para RC significativa.

A alta especificidade da velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE, maior do que 7,5 cm/s, proporciona uma informação importante no sentido de segurança razoável para não indicar uma nova BEVD em pacientes com velocidades ALATan elevadas. Ressaltamos que cerca de 25% de nossa amostra de pacientes apresentava a onda ALATan acima

dessa faixa. A combinação das variáveis sistólicas e diastólicas obtidas no modelo multirregional pode ser um meio interessante e confiável de se detectar  $RC \geq 3A$  tanto em adolescentes quanto em adultos, independente do período após TC.

A realização de estudos evolutivos em uma amostra maior de pacientes e utilizando uma mesma técnica cirúrgica, bicaval ou biatrial, comparando-se todas as variáveis, poderia fornecer-nos padrões de variações regionais conforme os resultados da BEVD. As alterações encontradas no grupo TC em relação ao grupo normal podem ser avaliadas em relação à sobrevivência desses pacientes e definir se existe valor prognóstico. Estudos comparativos com outros métodos, já utilizados com sucesso em nossa instituição como a medicina nuclear, assim como a validação de nosso modelo diagnóstico, se possível em estudo multiinstitucional, constituem desafios a serem enfrentados.

## **6- CONCLUSÕES**

- 1- Encontramos diferenças significativas nas velocidades obtidas com o Doppler tecidual entre os pacientes após transplante cardíaco e o grupo de pacientes normais.
- 2- O Doppler convencional para estudo da função diastólica não apresentou boa acurácia diagnóstica em nossa população de pacientes transplantados para detectar  $RC \geq 3A$ .
- 3- O estudo multirregional com Doppler tecidual do ventrículo esquerdo pode ser aplicado para o diagnóstico de  $RC \geq 3A$ , tendo o modelo da análise multivariada apresentado maior acurácia do que a análise de uma variável isoladamente.
- 4- As variações seriadas em exames consecutivos na velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE (ALATan) apresentaram boa acurácia diagnóstica em um mesmo paciente para detecção de  $RC \geq 3A$ .

## **7- ANEXOS**



**Anexo A-** Correlação entre as variáveis ao Doppler tecidual e a frequência cardíaca medida durante e realização do ecocardiograma nos 54 pacientes transplantados.

Variáveis	CP	Variáveis	CP
ESEPan (cm/s)	0,355	E SEP bas (cm/s)	0,103
ASEPan (cm/s)	0,176	A SEP bas (cm/s)	0,264
SSEPan (cm/s)	-0,004	S SEP bas (cm/s)	-0,121
Rel E/ASEPan (cm/s)	-0,099	E SEP med (cm/s)	0,156
ELATan (cm/s)	-0,02	A SEP med (cm/s)	0,176
ALATan (cm/s)	0,158	S SEP med (cm/s)	-0,073
SLATan (cm/s)	0,004	E LAT bas (cm/s)	0,013
Rel E/ALATan	-0,175	A LAT bas (cm/s)	0,132
Rel EMitral/ELATan	-0,028	S LAT bas (cm/s)	0,096
EINFan (cm/s)	0,246	E LAT med (cm/s)	0,116
AINFan (cm/s)	0,278	A LAT med (cm/s)	0,175
SINFan (cm/s)	0,106	S LAT med (cm/s)	0,13
Rel E/AINFan (cm/s)	-0,17	E INF bas (cm/s)	0,12
EANTan (cm/s)	-0,012	A INF bas (cm/s)	0,278
AANTan (cm/s)	0,099	S INF bas (cm/s)	-0,014
SANTan (cm/s)	-0,093	E INF med (cm/s)	0,213
RelE/AANTan (cm/s)	-0,149	A INF med (cm/s)	0,351
EPPVE (cm/s)	-0,181	S INF med (cm/s)	0,104
APPVE (cm/s)	0,449	E ANT bas (cm/s)	-0,009
SPPVE (cm/s)	0,03	A ANT bas (cm/s)	0,101
REL E/APPVE	-0,344	S ANT bas (cm/s)	0,026
EVDan (cm/s)	0,105	E ANT med (cm/s)	0,088
AVDan (cm/s)	0,097	A ANT med (cm/s)	0,174
REL E/AVDan	-0,174	S ANT med (cm/s)	0,103
SVDan (cm/s)	-0,09		

CP= correlação de Pearson, A= velocidade diastólica tardia, an= anel, ANT= parede anterior, bas= basal, E= velocidade diastólica precoce, INF= parede inferior, LAT= parede lateral, med= medial, PPVE= parede posterior do ventrículo esquerdo, Rel= relação, S= velocidade de pico sistólica, SEP= parede septal, VD= ventrículo direito.

**Anexo B** - Médias, erros padrão e intervalos com 95% de confiança da média da superfície corporal, parâmetros medidos ao ecocardiograma unidimensional e parâmetros derivados de medidas ao ecocardiograma unidimensional dos pacientes transplantados e do grupo de controle normal.

Variáveis	Grupo	Média	Erro Padrão	IC (95%)		p
				Limite Inferior	Limite Superior	
DdVE (mm)	Controle	47,62	1,34	44,98	50,25	0,053
	Transplante	44,85	0,43	44,00	45,69	
DsVE (mm)	Controle	31,46	0,88	29,73	33,19	0,105
	Transplante	29,70	0,33	29,05	30,35	
FEncVE (%)	Controle	33,77	0,84	32,12	35,42	0,990
	Transplante	33,78	0,34	33,11	34,46	
EdS (mm)	Controle	8,69	0,31	8,09	9,30	<b>0,001</b>
	Transplante	10,08	0,12	9,84	10,32	
EdPP (mm)	Controle	8,54	0,29	7,97	9,11	<b>0,001</b>
	Transplante	9,84	0,12	9,60	10,07	
Massa VE (g)	Controle	140,25	10,75	119,18	161,32	0,241
	Transplante	154,40	3,66	147,24	161,57	
ERP	Controle	0,37	0,01	0,34	0,39	<b>&lt; 0,001</b>
	Transplante	0,45	0,01	0,44	0,46	
SC (m <sup>2</sup> )	Controle	1,73	0,08	1,56	1,89	0,510
	Transplante	1,67	0,03	1,61	1,72	
IM VE (g/m <sup>2</sup> )	Controle	80,19	3,36	73,60	86,78	<b>0,029</b>
	Transplante	92,92	1,80	89,39	96,45	
AO (mm)	Controle	30,92	1,02	28,92	32,93	0,865
	Transplante	31,11	0,33	30,46	31,75	
AE (mm)	Controle	32,15	1,09	30,02	34,29	<b>0,001</b>
	Transplante	39,39	0,66	38,10	40,68	

AE= átrio esquerdo, AO= raiz da aorta, DdVE= diâmetro diastólico do VE, DsVE= diâmetro sistólico do VE, EdPP= espessura diastólica da parede posterior do VE, EdS= espessura diastólica do septo, ERP= espessura relativa de parede, IM VE= índice de massa do VE, Massa VE= Massa do VE, SC= superfície corporal.

**Anexo C-** Médias, erros padrão e intervalos com 95% de confiança da média dos volumes e frações de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito e áreas dos átrios esquerdo e direito ao ecocardiograma bidimensional dos pacientes transplantados e do grupo de controle normal.

Variáveis	Grupo	Média	Erro Padrão	IC (95%)		P
				Limite Inferior	Limite Superior	
FEVE Simpson (%)	Controle	63,92	1,38	61,22	66,63	0,566
	Transplante	62,77	0,62	61,55	63,99	
Vdf VE (ml)	Controle	86,85	4,79	77,46	96,23	0,231
	Transplante	78,53	2,14	74,33	82,72	
Vsf VE (ml)	Controle	31,54	2,16	27,30	35,78	0,569
	Transplante	29,59	1,06	27,51	31,67	
FE VD (%)	Controle	65,77	1,45	62,93	68,61	<b>&lt; 0,001</b>
	Transplante	54,30	0,82	52,70	55,90	
AAE (cm <sup>2</sup> )	Controle	9,68	0,70	8,31	11,04	<b>&lt; 0,001</b>
	Transplante	14,89	0,45	14,02	15,77	
AAD (cm <sup>2</sup> )	Controle	9,87	0,69	8,52	11,22	<b>0,002</b>
	Transplante	14,60	0,47	13,68	15,53	
Vdf VD ml	Controle	29,00	2,29	24,52	33,48	<b>0,001</b>
	Transplante	40,01	1,62	36,84	43,18	
Vsf VD ml	Controle	9,85	0,97	7,94	11,75	<b>0,004</b>
	Transplante	18,91	0,97	17,00	20,81	

AAD= área do átrio direito, AAE= área do átrio esquerdo, FEVD= fração de ejeção do VE, FEVE= fração de ejeção do VD, IC= intervalo com 95% de confiança da média, Vdf VD= volume diastólico final do VD, Vdf VE= volume diastólico final do VE, Vsf VD= volume sistólico final do VD, Vsf VE= volume sistólico final do VE.

## **6- REFERÊNCIAS\***

---

\* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- 1- Miniati DN, Robbins RC, Reitz BA. Heart and heart-lung transplantation In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed Philadelphia: W B Saunders Company; 2001. p. 615-34.
- 2- Kostakis AJ, White DJG, Calne RY. Prolongation of the rat heart allograft survival by cyclosporine A. *IRCS Med Sci*. 1977; 5:280.
- 3- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first. Official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:796-803.
- 4- Bocchi EA, Fiorelli AI *et al* on behalf of the first guidelines group for heart transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Tripanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1833-8.
- 5- Bocchi EA, Fiorelli AI *et al* on behalf of the first guidelines group for heart transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:637-45.
- 6- Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, TrulockEP, Taylor DO, Hertz MI. Registry for the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventh official pediatric report-2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:933-47.

- 7- Bacal F, Lima MG, Manrique R, Higuchi ML, Brofman P, Tenório D, Souza JD, Carvalho AC, Souza MM. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para transplante cardíaco – IV Rejeição. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73:S521-6.
- 8- Lindenfeld J, Miller G, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL 2nd, Kobashigawa J. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004;14:3734-40.
- 9- Michaels P, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, Reed EF, Fishbein MC. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:58-69.
- 10- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study Group. The International Society for Heart Transplantation . *J Heart Transplant.* 1990;9:587-93.
- 11- Azeka E, Marcial MB, Jatene M, Auler JOC, Ramires JAF. Eight-year experience of pediatric heart transplantation: clinical outcome using non-invasive methods for the evaluation of acute rejection. *Pediatr Transplantation* 2002; 6:208-13.
- 12- Bacal F. *Doença vascular do enxerto assintomática após transplante cardíaco. Análise dos fatores de risco e métodos diagnósticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
- 13- Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, Bocchi E, Bellotti G, Ramires JA. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart

- transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1238-44.
- 14- Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg*. 1973;16:325-36.
  - 15- Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:63-7.
  - 16- Bhat G, Burwig S, Walsh R. Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *Am Heart J*. 1993;125:1180-1.
  - 17- Chan MCY, Giannetti N, Kato T, Qi L, Kornbluth M, Oyer P, Valentine HA, Robbins HC, Hunt SA. Severe tricuspid regurgitation after heart transplant. *Circulation*. 1999; 100: I-163.
  - 18- Yoshizato T, Edwards W, Alboliras E, Hagler D. Safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents: a review of 66 procedures in 53 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:436-42.
  - 19- Hussain A, Balzer D, Thomas P, Ruble S, Canter C. Tricuspid regurgitation after pediatric cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:583.
  - 20- Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, Vega D, Book WM. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:497-502.
  - 21- Bocchi EA, Mocelin AV, Moraes AV, Menegheti C, Higuchi ML, Bacal F. Comparison between two strategies for rejection detection after heart

- transplantation: routine endomyocardial biopsy versus Gallium-67 cardiac imaging. *Transplant Proc.* 1997;29:586-8.
- 22- Spratt P, Sivathasan C, Macdonald P, Keogh A, Chang V. Role of routine endomyocardial biopsy to monitor late rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10:912-4.
- 23- Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Park MH, Scott RL. Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:131-6.
- 24- Mehra MR, Kobashigawa JA. Advances in heart and lung transplantation 2004: report from the 24th International Society for Heart and Lung Transplantation annual meeting, San Francisco; April 21-24, 2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:925-30.
- 25- Valantine HA, Schnittger I. The role of echocardiography in the evaluation of patients after heart transplantation. In: Otto CM editor. *The practice of clinical echocardiography.* Philadelphia: W.B. S Company; 2002. p 658-78.
- 26- St Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valantine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation: *Circulation.* 1990;82:872-8.
- 27- Schroeder JS, Popp RL, Stinson EB . Acute rejection following cardiac transplantation: phonocardiographic and ultrasound observations. *Circulation.* 1969;40:155-64.
- 28- Sagar KB, Hastillo, Wolfgang TC, Lower RR, Hess ML. Left ventricular mass by M mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection. *Circulation.* 1981;64(Suppl II): 217-20.



- 29- Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G, Colombo P, Mangiavacchi M, Alberti A, Frigerio M, De Vita C. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1995;76:297-300.
- 30- Cladellas M, Abadal MI, Pons-Lladó G, Ballester M, Carreras F, Obrador D, Garcia-Moll M, Padro JM, Aris A, Caralps JM. Early transient multivalvular regurgitation detected by pulsed Doppler in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1986; 58:1122-4.
- 31- Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ Jr, Hodgkin DD, Kanakriyeh MS, McCormack J, Gundry SR, Bailey LL. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy . *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:66-73.
- 32- Valentine HA, Fowler MB, Hunt AS, Naasz C, Hatle LK, Billingham ME, Stinson EB, Popp RL. Changes in Doppler echocardiographic indices of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation.* 1987;76(Suppl V):86-92.
- 33- Valentine HA, Yeoh TK, Gibbons R, McCarthy P, Stinson EB, Billingham ME, Popp RL. Sensivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10:757-65.
- 34- Desruennes M, Corços T, Cabrol A, Gandjbakhch I, Pavie A, Leger P, Eugene M, Bors V, Cabrol C. Doppler Echocardiographic for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:63-70.
- 35- Amende I, Simon R, Seegers A, Daniel W, Heublein B, Hetzer R, Haverich A, Hood WP Jr, Lichtlen PR, Schutzenmeister R. Diastolic

- dysfunction during acute cardiac allograft rejection. *Circulation*. 1990;81(2 suppl III):66-70.
- 36- Spes CH, Schnaack SD, Schutz A, Gokel JM, Kemkes BM, Theisen K Angermann CE. Serial Doppler echocardiographic assessment of the left and right ventricular filling for non-invasive diagnosis of mild acute cardiac allograft rejection. *Eur Heart J*. 1992;13:889-94.
- 37- Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G Colombo P, Frigerio M, Alberti A, De Vita C. Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23;1156-61.
- 38- Fauchier L, Sirineli A, Aupart M, Neville P, Babuty D, Pottier JM, Marchand M. Étude du remplissage ventriculaire gauche par écho-Doppler cardiaque pour le diagnostic de rejet aigu minime ou modéré dans les transplantations cardiaques. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90:1623-8.
- 39- Isaza K, Thompson A, Thevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular wall. *Am J Cardiol*. 1989;64:66-75.
- 40- Waggoner AD, Bierig M. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1143-52.
- 41- Isaza K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:431-42.

- 42- Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105:1195-201.
- 43- Gulati VK, Katz WE, Follasbee WP, Gorcsan III J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77:979-84.
- 44- Price DJ, Wallbridge DR, Stewart MJ. Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart*. 2000;84 (Suppl II):11-8.
- 45- Garcia M, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
- 46- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assesment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-80.
- 47- Aranda JM, Weston MW, Puleo JA, Fontanet HL. Effect of loading conditions on myocardial relaxation velocities determined by Doppler tissue imaging in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:693-7.
- 48- Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, Cintron G, French M, Clark L. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:176-84.
- 49- Mankad S, Murali S, Kormos RL, Mandarino WA, Gorcsan III J. Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler

- echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Am Heart J*. 1999;138:721-30.
- 50- Fabregas RI, Crespo-leiro MG, Muniz J, Regueiro M, Rodrigues JA, Alvarez N, Peteiro J, Paniagua MJ, Vazquez JM, Cuenca JJ, Castro-Beiras A. Usefulness of pulsed Doppler tissue imaging for noninvasive detection of cardiac rejection after heart transplantation. *Transpl Proc*. 1999;31:2545-7.
- 51- Carmona MJC, Bacal F. Pós-operatório de transplante cardíaco adulto. In: Auler JO, Oliveira SAO editores. *Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular*. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.345-52.
- 52- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in m-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
- 53- Schiller NB, Shah PK, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
- 54- Apleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function; a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271-97.
- 55- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HÁ, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a technique for evaluation of left ventricular

- relaxation and stimulation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-33.
- 56- Gorcsan J II, Snow FR, Pausen W, Arrowood JA, Thompson JA, Nixon JV. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well patients. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:80-9.
- 57- Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Left ventricular contractility and contractible reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation.* 1985;71:866-72.
- 58- Bhatia SJS, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, Young PJ, Mudge GH Jr, Sutton MG. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation.* 1987;76:819-26.
- 59- Valentine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, Stinson EB, Popp RL. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients: etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation.* 1989;79:66-75.
- 60- Tischler MD, Lee RT, Plappert T, Mudge GH, St John Sutton M, Parker JD. Serial assesment of the left ventricular functin and mass after orthotopic heart transplantation: a 4-year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:60-6.
- 61- Schnittger I, Keren A, Yock PG, Allen MD, Modry DL, Zusman DR, Mitchell RS, Miller DC, Popp RL. Timing of abnormal interventricular septal motion after cardiopulmonary bypass operations: lack of injury proved by preoperative, intraoperative, and postoperative echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:619-23.

- 62- Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001;104:128-30.
- 63- Bittner HB, Chen EP, Kendhal SW, Shankha S, Biswas MD, Davis D, Trigt PV. Right ventricular function in orthotopic total atrioventricular heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:826-34.
- 64- Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popovic ZB, Taylor DO, Starling RC, Thomas JD, Garcia MJ. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24;160-5.
- 65- Stengel SM, Alleman Y, Zimmerli M, Lipp E, Kutcher N, Mohacsi P, Seiler C. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart*. 2001;86:432-7.
- 66- Richards D, Gilliland Y, Bernal A, Smart F, Stapleton D, Ventura H, Cheirif J. Mitral inflow and pulmonary venous Doppler patterns do not predict pulmonary capillary pressure in heart transplant patients. *Circulation*. 1995;92:1-397.
- 67- Derumeaux G, Douillet R, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Soyer R, Cribier A, Letac B. Détection du rejet aigu myocardique après transplantation cardiaque par Doppler couleur tissulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998;91:1255-62.
- 68- Dandel M, Hummel M, Muller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, Ewert R, Hetzer R. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine

- screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation*. 2001;104 (suppl I):I184-I191.
- 69- Traversi I, Pozzoli M, Grande A, Forni G, Assandri J, Viganò M, Tavazzi L. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:1065-74.
- 70- Patel JK, Fissbein MC, Oeser BT, Márquez A, Laks H, Kobashigawa JA. Justification of the newly proposed ISHLT biopsy grading scale by combining grades 1A, 1B and 2 into one mild rejection grade. *J Heart Lung Transplant*, 2005;24:S66.
- 71- Asante-Korang A, Fickey M, Boucek M, Boucek Jr RJ. Diastolic performance assessed by tissue Doppler after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:865-72.
- 72- Sundereswaran L, Nagueh S, Vardan S, Middleton K, Zoghbi W, Quinones MA, Torre-Amione G. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1998;82:352-7.
- 73- Almeida DR, Carvalho AC, Pessoa C, Souza JAM, Branco JN, Silva LC, Moura L, Castelo HJ, Alves CM, Andrade JC, *et al*. Estudo hemodinâmico com cateter de Swan-Ganz, concomitante à Biópsia endomiocárdica, em transplantados cardíacos. Importância do diagnóstico precoce da rejeição. *Arq Bras Cardiol*. 1993;61:171-4.
- 74- Boyd SYN, Mego DM, Khan NA, Rubal BJ, Gilbert TM. Doppler echocardiography in cardiac transplant patients: allograft rejection and its relationship to diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:526-31.

- 75- Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Bijmens B, De Scherder I, Sutherland GR. Acute changes in systolic and diastolic events during clinical coronary angioplasty; a comparison of regional velocity, strain rate and strain measurement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1-12.
- 76- Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kuhl H, Kaiser HJ, Bull U, Hanrath P. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:443-9.
- 77- Sethi GK, Kosaraju S, Arabia FA, Roasdo LJ, McCarthy MS, Copeland JG. Is it necessary to perform surveillance myocardial biopsies in heart transplant recipients? *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:1047-51.
- 78- Warnecke H, Muller J, Cohnert T, Hummel M, Spiegelsberger S, Siniawski HK, Lieback E, Hetzer R. Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:1093-102.