

Disfunção Ventricular Direita e Rejeição em Transplante Cardíaco

Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection

Luciana J. B. M. Carrion,¹ Alice Sperotto,² Raffaella Nazario,^{1,2} Livia A. Goldraich,² Nadine Clausell,^{1,2} Luís Eduardo Rohde,^{1,2} Angela Barreto Santiago Santos^{1,2}

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG em Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Cardiologia,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A prática de triagem para complicações tem proporcionado altas taxas de sobrevida entre pacientes que receberam transplante cardíaco (TC).

Objetivos: Visamos avaliar se alterações no *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) estão associadas à rejeição celular.

Métodos: Pacientes que foram submetidos à TC em um único centro (2015 - 2016; n = 19) foram incluídos nesta análise retrospectiva. Foram avaliados um total de 170 biópsias com ecocardiogramas correspondentes. Foram realizadas comparações entre pares de biópsia/ecocardiograma com nenhuma ou leve (0R/1R) evidência de rejeição celular (n = 130 e n = 25, respectivamente) e aqueles com episódios de rejeição moderada (2R) (n = 15). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p < 0,05.

Resultados: A maioria dos pacientes eram mulheres (58%) com idade média de 48 ± 12,4 anos. Em comparação com os ecocardiogramas dos pacientes com rejeição 0R/1R, os pacientes com biópsias 2R apresentaram maior espessura da parede posterior do VE, relação E/e' e relação E/A, em comparação com o outro grupo. A função sistólica do VE não diferiu entre os grupos. Por outro lado, a função sistólica do VD foi reduzida no grupo 2R em comparação ao outro grupo, quando avaliada por TAPSE, onda S e variação fracional da área do VD. Adicionalmente, SLG VD (-22,97 ± 4,4% no grupo 0R/1R vs. -20,6 ± 4,9% no grupo 2R, p = 0,038) foi reduzido no grupo 2R, em comparação com o grupo 0R/1R.

Conclusão: Em pacientes de TC, rejeição celular aguda moderada está associada à disfunção sistólica do VD, avaliado pelo *strain* do VD, bem como por parâmetros ecocardiográficos convencionais. Vários parâmetros ecocardiográficos podem ser utilizados para realizar triagem para rejeição celular. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):638-644)

Palavras-chave: Disfunção Ventricular Direita; Transplante Cardíaco; Rejeição de Enxerto; Ecocardiografia/método; *Strain*; Speckle Tracking.

Abstract

Background: The practice of screening for complications has provided high survival rates among heart transplantation (HTx) recipients.

Objectives: Our aim was to assess whether changes in left ventricular (LV) and right ventricular (RV) global longitudinal strain (GLS) are associated with cellular rejection.

Methods: Patients who underwent HTx in a single center (2015 - 2016; n = 19) were included in this retrospective analysis. A total of 170 biopsies and corresponding echocardiograms were evaluated. Comparisons were made among biopsy/echocardiogram pairs with no or mild (0R/1R) evidence of cellular rejection (n = 130 and n = 25, respectively) and those with moderate (2R) rejection episodes (n=15). P-values < 0.05 were considered statistically significant

Results: Most patients were women (58%) with 48 ± 12.4 years of age. Compared with echocardiograms from patients with 0R/1R rejection, those of patients with 2R biopsies showed greater LV posterior wall thickness, E/e' ratio, and E/A ratio compared to the other group. LV systolic function did not differ between groups. On the other hand, RV systolic function was more reduced in the 2R group than in the other group, when evaluated by TAPSE, S wave, and RV fractional area change (all p < 0.05). Furthermore, RV GLS (-23.0 ± 4.4% in the 0R/1R group vs. -20.6 ± 4.9% in the 2R group, p = 0.038) was more reduced in the 2R group than in the 0R/1R group.

Conclusion: In HTx recipients, moderate acute cellular rejection is associated with RV systolic dysfunction as evaluated by RV strain, as well as by conventional echocardiographic parameters. Several echocardiographic parameters may be used to screen for cellular rejection. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):638-644)

Keywords: Ventricular Dysfunction, Right; Heart Transplantation; Graft Rejection; Echocardiography/methods; Strain; Speckle Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Angela Barreto Santiago Santos •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Cardiologia - Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2061. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: abssantos@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 24/01/2019, revisado em 03/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190054>

Introdução

Ao longo das últimas cinco décadas, o transplante cardíaco (TC) tem se estabelecido como uma opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal.^{1,2} Os aprimoramentos das técnicas cirúrgicas, da seleção dos pacientes, dos medicamentos imunossuppressores e dos protocolos pós-TC têm contribuído para o sucesso dessa terapia, e têm aumentado a sobrevida dos pacientes.²⁻⁵

O acompanhamento pós-TC foca-se na triagem ativa para complicações. A biópsia endomiocárdica periódica pode diagnosticar a maioria dos casos de rejeição celular aguda (RCA), nos quais os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) permanece normal.^{2,6} Porém, a biópsia endomiocárdica é um procedimento invasivo e dispendioso, com complicações potencialmente graves.^{2,7-9} Por este motivo, a busca por outros métodos que possam ser usados na triagem para rejeição está se tornando cada vez mais importante. Alguns estudos sobre novas técnicas ecocardiográficas, como ecocardiografia speckle tracking bidimensional (2D STE), têm demonstrado que a redução de *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) está associada à rejeição do enxerto, e pode ser utilizada para detectar disfunção miocárdica subclínica precoce. Porém, não há consenso na literatura em relação à aplicabilidade clínica da avaliação do SLG neste cenário.^{2,6,10} Além disso, pouco se sabe sobre o SLG do ventrículo direito (VD) e o seu papel potencial na rejeição, fato que destaca as lacunas de pesquisa nesta área.¹⁰⁻¹²

Na busca de expandir o conhecimento atual sobre disfunção miocárdica precoce e rejeição do enxerto, o presente estudo foi desenhado para avaliar se alterações no *strain* miocárdico por speckle tracking estão associados à RCA. Especificamente, nós visamos avaliar se reduções no SLG VE e no SLG VD estão associadas à rejeição cardíaca do enxerto.

Métodos

População do estudo

Foram incluídos nesta análise todos os pacientes adultos (idade > 18 anos) que foram submetidos a TC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2015 e 2016. Durante o período, os pacientes receberam monitoramento de rotina de acordo com o protocolo hospitalar, e seus dados foram analisados durante os primeiros 18 meses de acompanhamento pós-TC. Dos 20 pacientes que receberam transplantes (todos pela técnica bicaval), 19 foram incluídos nesta análise, e 1 paciente, que morreu antes da primeira biópsia endomiocárdica devido à rejeição hiperaguda do enxerto, foi excluído. O protocolo institucional de acompanhamento padrão, que serviu de guia para este estudo, consistia-se de biópsias semanais durante o primeiro mês pós-TC; biópsias quinzenais durante o segundo e o terceiro mês pós-TC; biópsias mensais do quarto ao sexto mês pós-TC; e biópsias subsequentes a cada 3 a 4 meses até completar 18 meses de acompanhamento. Cada biópsia foi seguida por ecocardiografia, buscando detectar complicações pós-biópsias.

Das 257 biópsias realizadas até julho 2017, 170 tinham ecocardiogramas com imagens adequadas para análise de *strain* pelo método de speckle tracking e foram, portanto, incluídas neste estudo (Figura 1). Foram realizadas comparações entre pares de biópsia/ecocardiograma com evidência de rejeição ausente (0R) ou leve (1R) (n = 130 e n = 25, respectivamente) e com episódios de rejeição moderada (2R) (n = 15). O presente estudo foi realizado em acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinki, e seu protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional.

Análise ecocardiográfica

Todos os ecocardiogramas foram analisados offline em uma estação de trabalho TOMTEC (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Alemanha) por um ecocardiografista experiente (LJBMC), cego aos dados clínicos e às biópsias correspondentes. As medidas foram obtidas de acordo com os padrões da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE, sigla em inglês), incluindo espessuras das paredes septal e posterior; diâmetros do VE, VD, aorta, e átrio esquerdo; fluxo transmitral; velocidades de relaxamento anular mitral e tricúspide; e excursão anular tricúspide.

Foram realizadas as medidas ecocardiográficas da função VD utilizando o corte apical de 4 câmaras. A excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) foi medida como o movimento longitudinal do anel tricúspide da diástole final à sístole final, utilizando o modo M. A velocidade da onda sistólica do anel lateral tricúspide derivada do Doppler tecidual (onda S) foi obtida alinhando o segmento basal e o anel tricúspide com o cursor Doppler. A variação fracional da área (VFA) do VD foi avaliada pelo traçado manual das áreas do VD, conforme o seguinte: (área diastólica final do VD – área sistólica final do VD)/área diastólica final do VD × 100.

A análise da deformação miocárdica (SLG) foi realizada utilizando software específico (2D CPA TTA2.20.01, TomTec) de speckle tracking no modo B para o VE e o VD. Este software suplanta a dependência do ângulo de aquisição da imagem e identifica movimento cardíaco rastreando múltiplos pontos de referência ao longo do tempo. No final da sístole, conforme definido por ECG, foram estabelecidos três marcos na borda endocárdica (dois basais e um apical), com detecção automática de speckles pela borda endocárdica da cavidade especificada (VE ou VD). Foram realizados ajustes manuais quando necessário. No VE, o *strain* sistólico de pico para cada corte apical bidimensional (de 2, 3, e 4 câmaras) foi obtido a partir da média dos 6 segmentos traçados, enquanto o SLG VE foi obtido a partir da média do *strain* sistólico de pico dos cortes apicais. No VD, o SLG VD foi definido como o *strain* sistólico de pico combinando a parede livre e o septo (Figura 2). Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal, e foi analisado um único ciclo cardíaco. Foram excluídas as imagens nas quais a má qualidade impedia análise de speckles em 2 ou mais segmentos consecutivos, imagens abrangendo menos de 1 ciclo cardíaco completo e cortes excessivamente tangenciais. Foram utilizados os volumes sistólicos e diastólicos finais do VE e do VD para derivar outras medidas de função miocárdica, como FEVE (pelo método de Simpson modificado) e VFA do VD.

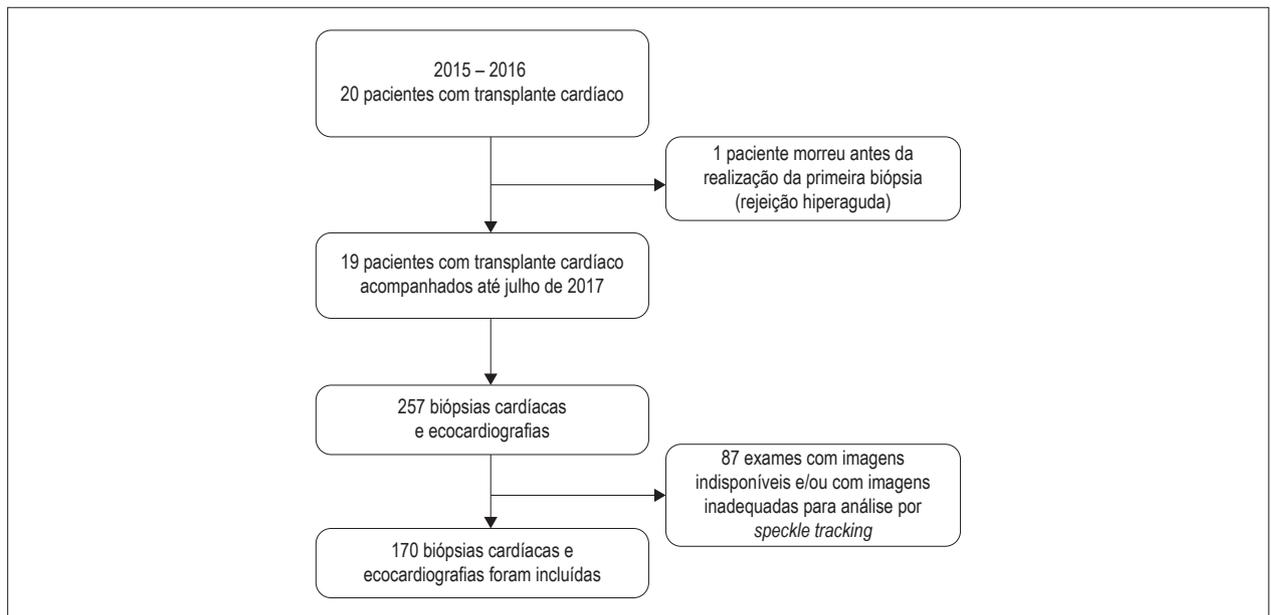


Figura 1 – Viabilidade da avaliação de strain por speckle tracking.

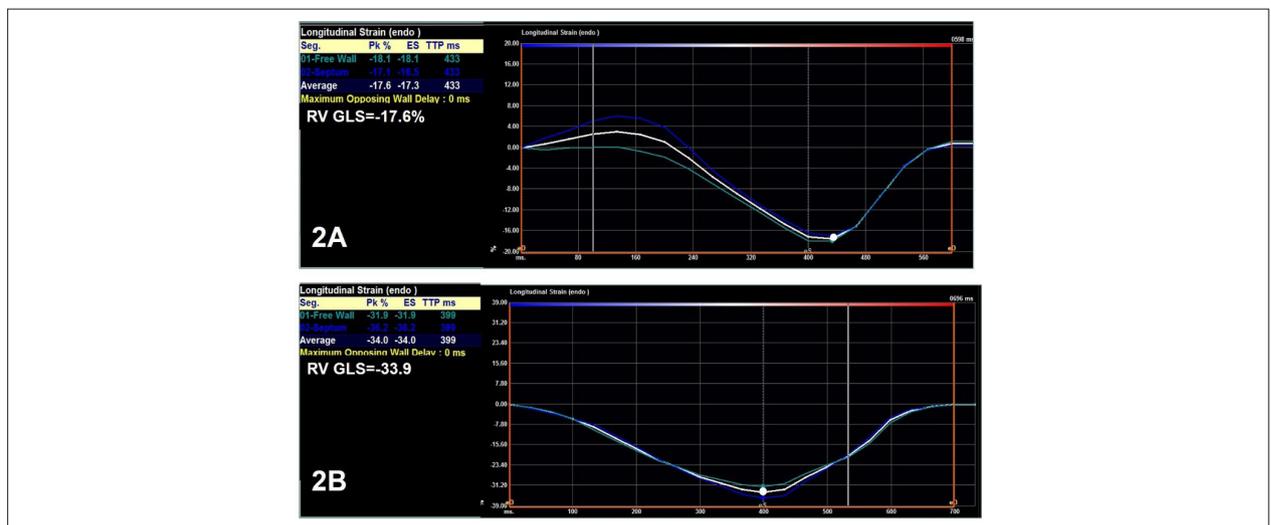


Figura 2 – Imagem de speckle tracking bidimensional para análise do ventrículo direito em um paciente de transplante cardíaco no momento de rejeição 2R comprovada por biópsia (Painel 2A) e no mesmo paciente no momento de biópsia sem rejeição (Painel 2B). As curvas representam curvas de strain longitudinal, e o ponto branco representa o strain sistólico de pico, que foram utilizados para medir função contrátil do ventrículo direito.

Foi avaliada a variabilidade intra-observador para SLG VE e SLG VD em uma amostra de 20 ecocardiogramas aleatoriamente selecionadas. Os coeficientes de variação foram de 3,8% e 6,7% para SLG VE e SLG VD, respectivamente. Os coeficientes de correlação intraclassa foram 0,96 para SLG VE (intervalo de confiança de 95%: 0,91 – 1,0) e 0,80 para SLG VD (intervalo de confiança de 95%: 0,59 – 1,0).

Biópsia endomiocárdica

As biópsias endomiocárdicas foram agendadas conforme protocolo institucional. Todas foram realizadas por um acesso da veia jugular interna, no laboratório de cateterismo. Durante o procedimento, uma bainha foi introduzida no septo

interventricular pela válvula tricúspide, e 3 – 6 fragmentos pequenos foram coletados com um biótomo cardíaco para análise histológica. As amostras de tecido foram avaliadas por um único patologista experiente, o qual estava cego aos resultados dos estudos ecocardiográficos. As biópsias foram examinadas para RCA e classificadas em uma escala de 0R a 3R de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT, sigla em inglês).¹³ Todos os pacientes com biópsias classificadas como $\geq 2R$ foram tratados com um regime padrão para rejeição, enquanto aqueles com biópsias classificadas como 1R foram monitorados cuidadosamente, permanecendo em terapia de imunossupressão de manutenção, de acordo com protocolos institucionais.

Análise estatística

Os dados contínuos com distribuição normal foram expressos como média e desvio padrão, e os dados categóricos foram representados como frequências absolutas e relativas. As variáveis ecocardiográficas foram comparadas utilizando ANOVA ajustada para cada paciente com TC, contemplando medidas repetidas. Todas as análises estatísticas foram realizadas no pacote de software SPSS. Todos os testes foram bilaterais, e foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

Resultados

A maioria dos receptores do TC ($n = 19$) acompanhados neste estudo eram mulheres ($n = 11$; 58%), com uma idade média de $48 \pm 12,4$ anos. Em geral, poucos tinham comorbidades, e a etiologia principal da insuficiência cardíaca era de origem não isquêmica. A maioria dos doadores eram homens jovens, com uma idade média de 29 anos (Tabela 1).

Das 257 biópsias realizadas neste período, os resultados de 66% ($n = 170$) estavam correlacionados às ecocardiografias. Das biópsias excluídas da análise (87 sem ecocardiogramas correspondentes), 24 apresentaram rejeição 1R; duas apresentaram rejeição 2R; e uma apresentou rejeição 3R. Das 170 biópsias analisadas neste estudo, 15 biópsias de 12 pacientes pós TC apresentaram rejeição 2R, e

155 apresentaram nenhuma evidência de rejeição celular ou rejeição 1R ($n = 130$ e $n = 25$, respectivamente).

Estrutura e função cardíaca

Em comparação com os exames dos pacientes sem rejeição ou com rejeição 1R, os ecocardiogramas das biópsias correspondentes aos episódios de rejeição 2R revelaram maior espessura da parede posterior do VE, que não refletiu um aumento na massa do VE ou na espessura relativa da parede. Nos exames dos pacientes com rejeição 2R, as medidas da função diastólica apresentaram um aumento na relação E/e' medial e lateral e na relação E/A (Tabela 2).

A função sistólica do VE não diferiu entre os grupos quando foi avaliada pelo método tradicional (FEVE) ou pelo SLG VE ($-20,2 \pm 3,3\%$ no grupo 0R/1R vs. $-19,5 \pm 3,3\%$ no grupo 2R, $p = 0,351$). Por outro lado, a função sistólica do VD foi reduzida no grupo 2R em comparação com o outro grupo, quando avaliada por TAPSE, onda S e VFA do VD. Adicionalmente, SLG VD ($-22,97 \pm 4,4\%$ no grupo 0R/1R vs. $-20,6 \pm 4,9\%$ no grupo 2R, $p = 0,038$) foi reduzido no grupo 2R, em comparação com o grupo 0R/1R (Figura 3).

Discussão

Nesta análise retrospectiva de 170 ecocardiogramas e biópsias endomiocárdicas correspondentes, o nosso achado

Tabela 1 – Características de linhas de base da população do estudo

Variável	Valor
Pacientes de TC (n = 19)	
Sexo masculino, n (%)	8 (42%)
Idade no momento do TC (anos)	47,7 \pm 12,4
Comorbidades	
Diabetes, n (%)	5 (25%)
Hipertensão, n (%)	4 (20%)
Obesidade, n (%)	4 (20%)
Acidente vascular cerebral, n (%)	5 (25%)
Dislipidemia, n (%)	1 (5%)
Doença vascular periférica, n (%)	3 (15%)
Tabagismo atual, n (%)	7 (35%)
Tempo até TC (dias)	80 \pm 105
Tempo isquêmico antes do TC (min)	225 \pm 57
Etiologia da insuficiência cardíaca	
Doença isquêmica cardíaca, n (%)	2 (10%)
Cardiomiopatia não-isquêmica, n (%)	17 (89%)
Doadores	
Sexo masculino, n (%)	13 (65%)
Idade (anos)	29 \pm 7,6
Área de superfície corporal (m ²)	1,78 \pm 1,4
Tabagismo atual, n (%)	0 (0%)

Dados expressos como média \pm desvio padrão ou n (%). TC: transplante cardíaco.

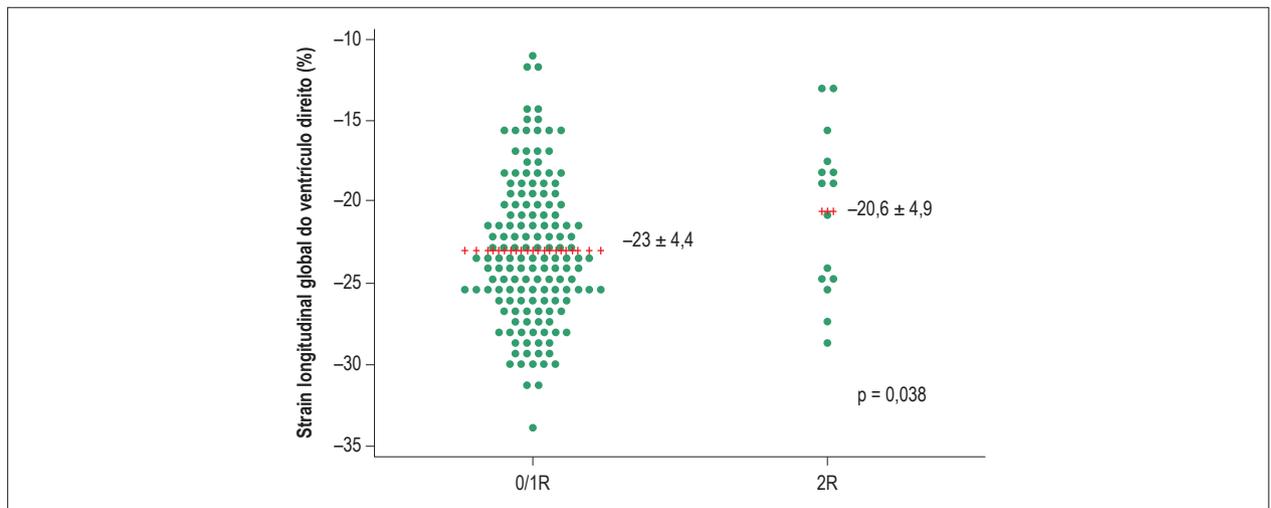


Figura 3 – Distribuição da rejeição nas biópsias cardíacas pelos resultados de strain longitudinal global do ventrículo direito após transplante cardíaco.

Tabela 2 – Estrutura e função cardiovascular

Variáveis	0R/1R N = 155	2R N = 15	Valor de p
Diâmetro da aorta (mm)	33,0 ± 4,1	32,4 ± 5,7	0,575
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	40,8 ± 5,6	42,5 ± 7,7	0,372
Espessura do SI (mm)	11,2 ± 1,4	11,5 ± 1,6	0,439
Espessura da PP (mm)	10,4 ± 1,4	11,3 ± 1,5	0,013
Espessura relativa da parede	0,49 ± 0,08	0,53 ± 0,08	0,115
Diâmetro diastólico final do VE (mL)	42,4 ± 4,1	43,0 ± 2,7	0,550
Diâmetro sistólico final do VE (mL)	28,2 ± 4,4	28,3 ± 3,7	0,936
Volume diastólico final do VE (mL)	88,2 ± 24,3	84,6 ± 18,0	0,593
Volume sistólico final do VE (mL)	35,7 ± 12,9	37,2 ± 12,9	0,618
Diâmetro basal do VD (mm)	40,2 ± 4,4	40,9 ± 2,9	0,550
Área diastólica final do VD (cm ²)	20,2 ± 4,3	21,4 ± 3,8	0,302
Área sistólica final do VD (cm ²)	10,9 ± 3,1	12,8 ± 3,8	0,024
Massa do VE (g)	157,2 ± 33,9	173,9 ± 33,7	0,057
Fração de ejeção do VE, Teichholz (%)	62,3 ± 7,9	63,2 ± 8,4	0,714
Fração de ejeção do VE, Simpson (%)	59,6 ± 7,9	56,5 ± 8,6	0,122
TAPSE (mm)	13,8 ± 3,4	10,9 ± 2,2	0,009
Variação fracional da área do VD (cm/s)	46,2 ± 8,6	40,8 ± 10,2	0,016
E/A	1,56 ± 0,55	2,07 ± 0,82	0,017
Tempo de desaceleração (ms)	183,0 ± 41,8	158,2 ± 20,8	0,157
e' medial (cm/s)	7 ± 2	7 ± 2	0,653
e' lateral (cm/s)	12 ± 3	9 ± 2	0,100
E/e' medial	11,9 ± 4,4	20,6 ± 4,4	0,001
E/e' lateral	7,6 ± 3,5	13,3 ± 5,2	0,006
Onda S (cm/s)	10,0 ± 2,1	8,3 ± 1,8	0,035
Strain longitudinal global LV (%)	-20,2 ± 3,3	-19,5 ± 3,3	0,351

Dados expressos como média ± desvio padrão ou n (%). Valor p calculado por ANOVA ajustada para pacientes com transplante cardíaco. E/A: relação das velocidades de enchimento mitral precoce a tardio; E/e': relação das velocidades de enchimento mitral a relaxamento mitral; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; Onda S: velocidade sistólica lateral tricúspide; PP: parede posterior; SI: septo interventricular; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

principal foi que a rejeição celular moderada (2R) foi associada à disfunção contrátil de VD avaliada por SLG VD, bem como por parâmetros ecocardiográficos convencionais como TAPSE, onda S e VFA. Por outro lado, não houve alterações na função sistólica do VE neste grupo. Adicionalmente, rejeição moderada foi associada a um aumento na espessura da parede posterior do VE, na relação E/e' e na relação E/A.

Na busca de métodos não invasivos para auxiliar na triagem para rejeição celular, alguns estudos avaliaram *strain* e a *strain rate* por Doppler tecidual (DT). Marciniak et al.,¹⁰ estudando uma população de 31 pacientes com 106 pares de biópsia/ecocardiograma, demonstraram uma redução em *strain* e *strain rate* no DT em segmentos basais e apicais da parede livre do VD e em segmentos médios da parede lateral do VE no grupo com \geq rejeição 1B, sugerindo que estes achados possam ser uma ferramenta adicional na detecção de rejeição aguda. Os mesmos autores também observaram que, quando o acometimento histopatológico era leve ($< 2B$), essas alterações assumiram um padrão de acometimento segmentar, com pouco ou nenhum impacto no SLG, revelando uma baixa sensibilidade do último para rejeição de baixo grau.¹⁰ Mais recentemente, o advento da avaliação da função miocárdica regional ou global por speckle tracking forneceu uma técnica mais robusta para a detecção de disfunção miocárdica subclínica, superando as limitações de *strain* medido pelo DT, especialmente a dependência na aquisição prospectiva e o ângulo de aquisição.^{10,11} Pelo menos 3 estudos, publicados quase concomitantemente, mostraram uma redução em SLG VE relacionada à rejeição,¹⁴⁻¹⁶ enquanto um outro grupo, como no nosso estudo, não achou diferenças em SLG VE ao comparar exames de pacientes com leve ou nenhuma rejeição com aqueles de pacientes com rejeição moderada.¹⁷ Vale ressaltar que os valores de SLG VE, mesmo no grupo OR do nosso estudo, excederam as faixas relatadas como normais após TC na literatura.^{18,19}

Avaliação de parâmetros do VD como potenciais marcadores de rejeição subclínica foi relativamente menos explorada em estudos prévios. Clemmensen et al. estudaram um grupo de 36 pacientes de TC, achando que a TAPSE foi reduzida no grupo com rejeição celular.¹⁶ Outro grupo, que estudou um número parecido de pacientes ($n = 34$), achou uma redução no *strain* da parede livre do VD associada à rejeição $\geq 2R$.¹⁵ Estes achados foram observados como uma tendência parecida no nosso estudo, onde a diminuição da função do VD foi demonstrado por TAPSE, onda S, VFA e SLG pico do VD em rejeição moderada. Eleid et al. demonstraram uma diminuição do SLG VE no começo do período pós-TC, e a associação da ausência de melhoramento no SLG durante o acompanhamento foi um preditor independente de pior prognóstico nesses pacientes, independente dos resultados histopatológicos das biópsias endomiocárdicas.²⁰

Adicionalmente, o começo do período pós-TC é um momento de adaptação do coração novo ao espaço torácico, em uma posição diferente do tórax em comparação com o coração nativo, com alterações estruturais esperadas, por exemplo, aumento na massa do VE e na espessura da

parede devido à infiltração de células inflamatórias e edema do enxerto, as quais fazem parte do processo fisiológico do TC. Estas abnormalidades melhoram gradualmente durante os primeiros 6 meses pós-TC, mas podem ser variáveis de confusão com alguns sinais de rejeição do enxerto.

Além disso, em concordância com os achados do nosso estudo, a hipertrofia do VE e alterações na função diastólica, especialmente pressão de enchimento do VE, têm sido associadas à rejeição celular, apesar da sensibilidade menor destes achados, que podem ser confundidos com as alterações habituais pós-TC.^{15,18}

Devem ser observadas algumas limitações desta análise. Considerando que a maioria das ecocardiografias pelas quais as biópsias correspondentes estavam disponíveis foi realizada para detectar complicações da biópsia endomiocárdica, como efusão pericárdica e lesão da válvula tricúspide, muitos desses exames não conseguiram incluir uma avaliação detalhada da função e das dinâmicas cardíacas. Consequentemente, tivemos que excluir 34% das biópsias. Também constituiu uma limitação o desenho de único centro desta pesquisa, principalmente porque foi realizado em uma instituição que está ainda no processo de expandir o seu programa de TC, fato que justifica o pequeno tamanho da amostra. Informações sobre rejeição mediada por anticorpos não foram incluídas neste estudo; portanto, achados ecocardiográficos por essa situação não podem ser extrapolados. Em geral, o estudo compreendeu uma população de baixo risco imunológico.

Conclusões

Em conclusão, na avaliação de *strain* pelo 2D STE, bem como por métodos ecocardiográficos convencionais, achamos evidências de disfunção sistólica do VD após TC em pacientes com rejeição moderada, em comparação com aqueles sem sinais significativos de rejeição na histopatologia. Função sistólica do VE permaneceu sem alterações, sugerindo que a disfunção subclínica do VE possa surgir após a disfunção do VD. Além disso, pacientes cujas biópsias evidenciaram rejeição moderada tinham maior hipertrofia do VE e pior função diastólica e pressão de enchimento do VE na ecocardiografia. O papel destes achados na triagem e no diagnóstico da rejeição, que podem resultar em atualizações que mudarão a prática dos protocolos das biópsias endomiocárdicas, ainda precisa ser explorado em um estudo prospectivo multicêntrico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Carrion LFBM, Rohde LE, Santos ABS; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Carrion LFBM, Santos ABS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Luciana J. B. M. Carrion pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do UFRGS – Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo CAAE 68562717.9.0000.5327. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037-46.
2. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):919-48.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplant Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
4. Clemmensen TS, Munk K, Tram EM, Ilkjaer LB, Severinsen IK, Eiskjaer H. Twenty years' experience at the Heart Transplant Center, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark. *Scand Cardiovasc J.* 2013;47(6):322-8.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplant: 29th Official Adult Heart Transplant Report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1052-64.
6. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(7):815-8.
7. Baraldi-Jenkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(1 Pt 1):63-7.
8. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-33.
9. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation.* 2010;122(9):900-9.
10. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(3):213-21.
11. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1104-10.
12. Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, et al. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(5):536-43.
13. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
14. Clemmensen T.S., Løgstrup B.B., Eiskjaer H., Poulsen S.H. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):330-9.
15. Mingo SS, Moñivas VP, Lunar IG, Mitroi CD, Goirigolzarri JA, Rivero B, et al. Usefulness of two-dimensional strain parameters to diagnose acute rejection after heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1149-56.
16. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjaer H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):184-93.
17. Ortiz MR, Peña ML, Mesa D, Delgado M, Romo E, Santisteban M, et al. Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography.* 2015;32(2):229-37.
18. Ingvarsson A, WertherEvaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stågmö M, et al. Normal reference ranges for transthoracic echocardiography following heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):349-60.
19. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R, Zakliczyński M, Zembala M, Kukulski T. Evaluation of the graft mechanical function using speckle-tracking echocardiography during the first year after orthotopic heart transplantation. *Ann Transplant.* 2018 Aug 8;23:554-60.
20. Eleid MF, Caracciolo G, Cho EJ, Scott RL, Steidley DE, Wilansky S, et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(10):989-1000.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons