

Papel do Ecocardiograma na Avaliação Ventricular do Coração Transplantado Versus Rejeição Cardíaca

Role of Echocardiography in the Ventricular Assessment of the Transplanted Heart Versus Heart Rejection

Gabriel Antonio Stanisci Miguel^{1,3}, Salomón Soriano Ordinola Rojas^{1,2}, Reinaldo Wilson Vieira², José Pedro da Silva¹, Henry Abensur¹

Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Hospital São Joaquim¹, São Paulo, SP; Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Comissão de Pós-Graduação², Campinas, SP; Cardio Life - Centro de Cardiologia e Medicina Avançada LTDA³, Anápolis, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: O Transplante Cardíaco (TC) é uma alternativa para os indivíduos com doença cardíaca terminal. Na evolução pós-transplante, a ocorrência de episódios de Rejeição Cardíaca (RC) é evento frequente que aumenta a morbimortalidade, sendo necessário o emprego de exame não invasivo com boa acurácia para seu diagnóstico, pois a Biópsia Endomiocárdica (BEM) não é um procedimento isento de complicações.

Objetivo: Comparar parâmetros obtidos com o princípio Doppler, entre os pacientes transplantados com RC (TX1) e os pacientes transplantados sem rejeição (TX0); utilizando como referência o Grupo Controle (GC) e observando o comportamento da função sistodiastólica ventricular esquerda expressa por meio do Índice de Performance Miocárdica (IPM).

Métodos: Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, para a avaliação prospectiva de 47 pacientes, subdivididos em GC (36,2%), TX0 (38,3%) e TX1 (25,5%), comparando-se o IPM entre eles. Para a análise dos dados foram realizados os testes exato de Fisher e o não paramétrico de Kruskal-Wallis, ambos com nível de significância de 5%.

Resultados: Os grupos não diferiram em relação a idade, peso, altura e superfície corpórea. Quando comparado ao GC, TX0 e TX1 apresentaram alteração da função sistodiastólica ventricular esquerda, expressa como aumento do IPM, que foi mais intenso no TX1 [0,38 (0,29 - 0,44) X 0,47 (0,43 - 0,56) X 0,58 (0,52 - 0,74) p < 0,001].

Conclusão: O ecocardiograma mostrou-se como exame de boa acurácia na detecção das alterações da função sistodiastólica do coração transplantado; entretanto, não foi confiável como método substituto da BEM para o diagnóstico seguro de RC. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):1031-1039)

Palavras-chave: Ecocardiografia; transplante de coração; rejeição de enxerto / complicações; função ventricular.

Abstract

Background: Heart transplantation is an alternative for individuals with end-stage heart disease. However, episodes of heart rejection (HR) are frequent and increase morbidity and mortality, requiring the use of an accurate non-invasive exam for their diagnosis, since endomyocardial biopsy (EMB) is not a complication-free procedure.

Objective: To compare the parameters obtained by use of Doppler echocardiography in a group of transplanted patients with HR (TX1) and another group of transplanted patients without rejection (TX0), having as reference a control group (CG) and observing the behavior of the left ventricular systo-diastolic function expressed as the myocardial performance index (MPI)

Methods: Transthoracic echocardiographies were performed from January 2006 to January 2008 to prospectively assess 47 patients divided into three groups: CG (36.2%); TX0 (38.3%); and TX1 (25.5%). The MPI was compared between the groups, and data were analyzed by use of Fisher exact test and nonparametric Kruskal-Wallis test, both with significance level of 5%.

Results: The groups did not differ regarding age, weight, height, and body surface. When compared to CG, TX0 and TX1 showed a change in the left ventricular systo-diastolic function, expressed as an increase in MPI, which was greater in TX1 [0.38 (0.29 – 0.44); 0.47 (0.43 – 0.56); 0.58 (0.52 – 0.74), respectively; p < 0.001].

Conclusion: Echocardiography was a very accurate test to detect changes in the systo-diastolic function of the transplanted heart; however, it did not prove to be reliable to replace BEM in the safe diagnosis of HR. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):1031-1039)

Keywords: Echocardiography; heart transplantation; graft rejection / complications; ventricular function.

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

Correspondência: Gabriel Antonio Stanisci Miguel •

Av. Senador José Lourenço Dias, 798, sala 12, Centro Médico Maria Amélia, Centro. CEP 75020-010, Anápolis, GO – Brasil

E-mail: gasmiguel@cardiol.br, gasmiguel@ibest.com.br

Artigo recebido em 20/03/12; revisado em 22/03/12; aceito em 04/07/12.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição clínica de alta morbimortalidade que acomete aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo¹. No Brasil, estima-se que haja cerca de 6,4 milhões de portadores de IC. Segundo o Ministério da Saúde, no período de janeiro a julho de 2008, houve 147.348 internações decorrentes da IC, com taxa de mortalidade de 8,1% (11.978 pacientes) e gasto estimado de R\$ 132 milhões, e no Estado de São Paulo esse custo foi superior a R\$ 25 milhões².

A principal complicação que interferiu no sucesso do Transplante Cardíaco (TC) em sua primeira década foi a Rejeição Cardíaca (RC) celular aguda com elevada morbimortalidade e taxa de sobrevida inferior a 15% ao 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 época³.

O início da década de 1980 representa também o início da segunda fase do TC; conhecida como era pós-ciclosporina ou de controle da RC, fazendo aumentar o número desses procedimentos⁴ e permitindo uma elevação nas taxas de sobrevida de um e de cinco anos em aproximadamente 80% e 65%, respectivamente, de acordo com os últimos registros da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT); entretanto, apesar de a RC não ser mais uma restrição para a realização do transplante, é ainda responsável por 12% das mortes entre adultos no período de 30 a 360 dias após TC⁵.

No Brasil, segundo os registros da primeira diretriz para TC da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), 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 pacientes⁶.

Muitas técnicas não invasivas para diagnóstico de rejeição têm sido investigadas, mas nenhuma mostrou ser suficientemente confiável para substituir a Biópsia Endomiocárdica (BEM) na prática clínica; entretanto, a biópsia de rotina é uma grande inconveniência para os pacientes e também acarreta riscos e custos. A estratégia de realizar biópsias após o primeiro ano pós-transplante tem sido questionada, e tentativas de reduzir sua frequência também têm sido relatadas. Contudo, a identificação da rejeição é extensamente baseada na biópsia realizada a intervalos pré-definidos⁷.

O ecocardiograma é um exame fundamental no manuseio do paciente transplantado; pois no pós-operatório imediato é capaz de avaliar as funções diastólica e sistólica global, a contratilidade segmentar e analisar os parâmetros hemodinâmicos de ambos os ventrículos, além de fornecer informações em relação ao grau de hipertensão pulmonar e diagnóstico de alterações valvares ou pericárdicas com grande acurácia, sendo ideal para acompanhamento e avaliações seriadas⁸. Apresenta vantagens em relação à BEM por ser método mais barato, não restrito apenas a grandes centros, de mais rápida execução, menor custo e isento de complicações; entretanto, não é capaz de diagnosticar o tipo de rejeição e exige profissional corretamente treinado em sua análise.

Objetivo

Comparar parâmetros obtidos com o princípio Doppler, entre os pacientes transplantados com RC (TX1) e os pacientes transplantados sem rejeição (TX0); utilizando como referência o Grupo Controle (GC) e observando o comportamento da função sistodiastólica ventricular esquerda expressa por meio do Índice de Performance Miocárdica (IPM).

Métodos

No período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, foram avaliados pacientes com TC ortotópico pela técnica bicaval bipulmonar, recrutados durante a internação na Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo (SP), sendo esses encaminhados para realização de BEM; padrão de referência para o diagnóstico de rejeição, no Centro Integrado de Patologia desse mesmo hospital. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre-esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob registro de nº 376-08 em 28/5/2008.

Dentre as medicações utilizadas por esses pacientes, incluía-se o esquema tríplice com corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo, nas seguintes doses: prednisolona com 1 mg/kg/dia⁹; micofenolato de mofetila com 500 mg a cada 12 h; ciclosporina com 2 mg/kg/dia; alguns pacientes em uso de azatioprina e metotrexate.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com TC ortotópico de qualquer etiologia com, no mínimo, sete dias de cirurgia; idade superior a 18 anos; realização de ecocardiograma em no máximo sete dias após a BEM; e presença de ritmo cardíaco regular. Os critérios de exclusão foram: pacientes com janela ecocardiográfica tecnicamente inadequada para satisfatória qualidade de exame; presença de ritmo cardíaco irregular; pacientes em uso de Marca-Passo cardíaco (MP); BEM com material insuficiente ou de diagnóstico inconclusivo; e febre no momento da realização do exame.

Nenhum receptor possuía quaisquer informações a respeito do doador e de seus familiares.

Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo e controlado com grupo de indivíduos normais. Todos os pacientes transplantados foram submetidos à realização de ecocardiograma e de BEM. Os pesquisadores envolvidos em cada uma das duas técnicas não tinham conhecimento dos resultados da outra. Os achados do exame ecocardiográfico foram correlacionados com os resultados da BEM, considerando-se a presença ou ausência de RC.

O GC foi constituído de indivíduos voluntários hígidos e assintomáticos; com exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e ecodopplercardiograma normais e sem antecedentes de doença cardiovascular ou sistêmica. O grupo de pacientes transplantados foi subdividido em transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). Os dados demográficos analisados foram: homens, mulheres, brancos, pardos e negros. Todos os grupos apresentavam a mesma distribuição de idade, peso, altura e Superfície Corporal (SC).

Avaliação clínica

Por ocasião da indicação da BEM, os pacientes eram submetidos a anamnese, exame clínico, quando foram classificados de acordo com a classe funcional segundo a New York Heart Association (NYHA), para quantificar a extensão da IC, mediante a avaliação funcional quanto à realização de atividade física¹⁰ e pesquisada a etiologia da miocardiopatia para a indicação do TC.

Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito

As biópsias foram realizadas um dia após o exame ecocardiográfico e através da punção da veia jugular interna, sob radioscopia; sendo retirados fragmentos do miocárdio ventricular e enviados para análise anatomopatológica por patologista experiente, e revisados imediatamente por outro, que desconhecia o resultado do primeiro exame. Caso houvesse diferença de resultado, as amostras seriam enviadas para análise de concordância por um terceiro profissional; entretanto, não foi necessário.

Os resultados foram descritos segundo os critérios da ISHLT¹¹: grau 0 = sem rejeição; grau IA = infiltrado focal (perivascular ou intersticial) sem dano aos miócitos; grau IB = infiltrado difuso, mas esparsos sem dano aos miócitos; grau II = um foco apenas com infiltrados agressivos e/ou dano aos miócitos; grau IIIA = infiltrados multifocais agressivos e/ou dano aos miócitos; grau IIIB = processo inflamatório difuso com necrose de miócitos; grau IV = infiltrado polimórfico agressivo difuso com hemorragia e necrose de miócitos. Foram adequados quando se obtiveram pelo menos três fragmentos de miocárdio para serem analisados por microscopia óptica, após fixação em formalina a 10% e coloração das lâminas por hematoxilina e eosina. Após remoção da bainha, foi obtida hemostasia por compressão local.

Avaliação ecocardiográfica

O exame ecocardiográfico foi realizado com equipamento Toshiba, modelo Nemio 30 (Otawara-Shi, Tochigi, Japão), equipado com transdutor multifrequencial de 2,5 a 5,0 MegaHertz (MHz). 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 cardíaca foram monitorados por uma derivação eletrocardiográfica. Todas as medidas das estruturas cardíacas foram realizadas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE)¹²⁻¹⁴.

Os exames foram realizados por um observador e revisados imediatamente por outro, que desconhecia o resultado do primeiro exame, para a exclusão da variabilidade intra e interobservador; caso houvesse discordância de resultado, o exame seria realizado por um terceiro observador para análise de concordância. Os ecocardiografistas foram os mesmos durante a realização de todo o estudo, apresentavam alto grau de experiência e possuíam treinamento nível III segundo a SBC¹⁵. Foram obtidas três medidas de cada variável ecocardiográfica e sua média aritmética foi utilizada para análise.

As variáveis avaliadas foram: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo (DDVE); Volume Diastólico do Ventrículo

Esquerdo (VDVE); espessura do septo interventricular (Sepdias); espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (Ppdias); espessura relativa de parede (EspR); índice de massa ventricular indexado à superfície corporal (IndM/sc); fração ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (FE); tempo de desaceleração da onda E (DT); Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV); relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral (E/A); pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (E'); relação entre as velocidades diastólicas precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (Rel E/E' mit); sístole ventricular esquerda (a); tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (b); e IPM.

Índice de performance miocárdica

Recentemente foi proposto um novo índice de avaliação da função sistodiastólica ventricular obtido a partir do estudo com Doppler, que combina intervalos sistólicos e diastólicos do ciclo cardíaco, o Índice de Performance Miocárdica (IPM), apresentando valor inferior a $0,39 \pm 0,05$ em indivíduos normais¹⁶ e aumentado de acordo com a piora da função ventricular esquerda (Figura 1). Esse índice permite avaliar a função ventricular em repouso ou durante o estresse farmacológico¹⁷.

Em razão desse índice não há necessidade da análise dos bordos ventriculares, indispensáveis para o cálculo da FE, sendo dependente apenas dos fluxos transmitral e transaórtico, consistindo na soma do TRIV e de contração isovolumétrica do ventrículo esquerdo, dividido pelo tempo de ejeção dele e prático para o diagnóstico da disfunção global cardíaca; pois quanto maior seu valor numérico, maior é o grau de disfunção ventricular esquerda e pior o estado clínico do paciente, tendo sido considerado como indicador de alto risco para IC congestiva e de morte por origem cardíaca¹⁸.

O IPM parece ser independente da geometria da câmara, de alterações da frequência cardíaca ou pressão sanguínea^{19,20} e da gravidade da regurgitação mitral, embora parcialmente dependente das variações de enchimento²⁰; sendo método reprodutível e correlacionando-se intimamente com medidas invasivas das funções sistólica e diastólica.

Para a determinação do fluxo transvalvar mitral, a amostra volume foi posicionada no nível das extremidades das cúspides dessa valva, obtendo-se um padrão bifásico (acima da linha de base). O início do fluxo reflete a abertura da valva mitral, com a primeira onda correspondente à fase de enchimento ventricular rápido e segunda onda correspondente à contração atrial. Para a determinação do fluxo transvalvar aórtico, a amostra volume foi posicionada imediatamente abaixo do plano valvar, obtendo-se um fluxo unifásico (abaixo da linha de base) que traduz a ejeção ventricular^{21,22}.

• sístole ventricular esquerda (a) - intervalo medido do término da segunda onda diastólica ao início da primeira onda diastólica no fluxo transvalvar mitral.

• tempo de ejeção ventricular esquerda (b) - intervalo medido entre o início e o término da onda no fluxo transvalvar aórtico.

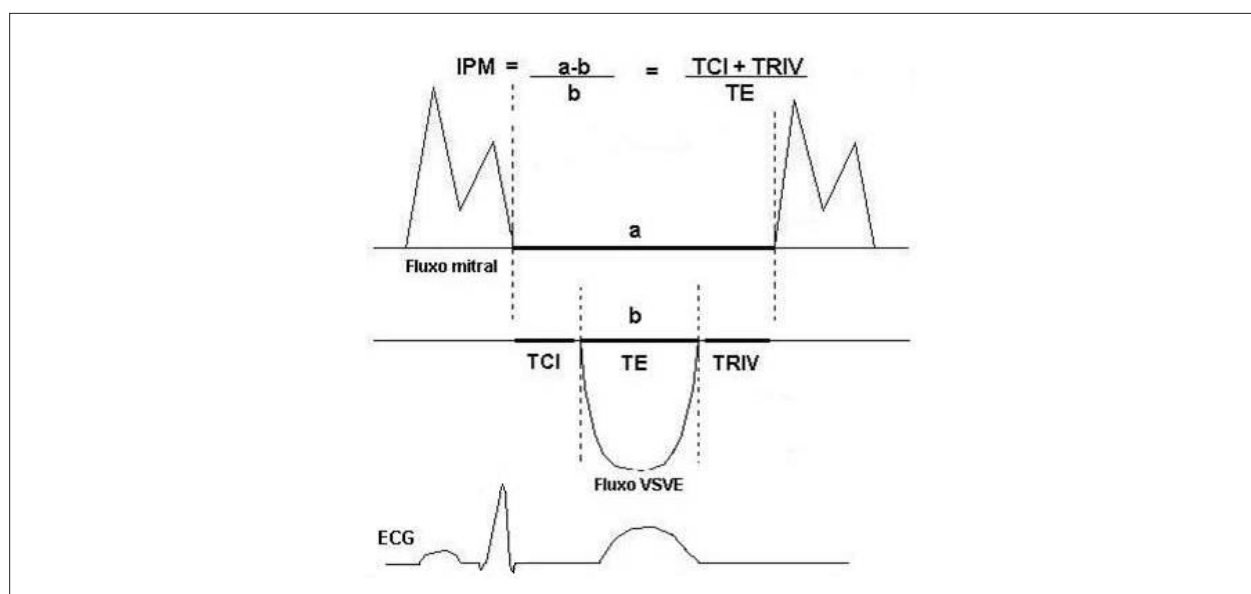


Fig. 1 – Representação esquemática para o cálculo do Índice de Performance Miocárdica; O esquema mostra o fluxo mitral (superior) e o fluxo aórtico (inferior) do ciclo cardíaco; a: intervalo sistólico; b: tempo de ejeção; ECG: eletrocardiograma; TCI: tempo de contração isovolumétrica; TE: tempo de ejeção; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; e VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo

Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o método estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versão 12 e R: A language and environment for statistical computing²³. Todos os testes foram realizados considerando hipóteses bilaterais e assumindo um nível de significância $\alpha = 5\%$.

Inicialmente foi utilizada a estatística descritiva para avaliar a frequência, mediana e intervalo interquartil das variáveis de interesse. Os dados quantitativos foram apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil; os dados qualitativos foram representados por meio de frequências.

O teste Exato de Fisher foi utilizado para verificar se as proporções de homens e mulheres e de brancos e negros/pardos nos grupos GC, TX0 e TX1 eram homogêneas. Optou-se pelo teste não paramétrico, pois os requisitos necessários para o uso do teste paramétrico não foram atendidos.

As comparações das medianas das variáveis idade, altura, peso e SC entre os três grupos foram realizadas por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de comparações múltiplas para identificar quais grupos apresentam diferenças (quando o teste de Kruskal-Wallis apresenta diferença estatisticamente significativa). Foi também utilizado um teste não paramétrico, pois as variáveis em questão não possuíam distribuição normal e a normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov^{24,25}.

Nos indivíduos analisados notamos que a proporção entre mulheres e homens nos GC, TX0 e TX1 é diferente; logo, os grupos não são homogêneos segundo o gênero. O mesmo não ocorre para a variável raça, pois notamos que os grupos mostram-se homogêneos segundo a etnia (Tabela 1).

Os grupos também não diferiram estatisticamente em relação a idade, peso, altura e SC, demonstrando portanto a mesma homogeneidade entre essas proporções, tornando-as semelhantes entre si (Tabela 2).

No momento da realização das BEM, 15 pacientes encontravam-se em classe funcional II da NYHA e três encontravam-se em classe funcional III dentre os TX0; dois pacientes encontravam-se em classe funcional I, nove encontravam-se em classe funcional II, e um encontrava-se em classe funcional III entre os TX1 (Gráfico 1). Entre os 30 pacientes transplantados estudados, 18 não apresentaram RC (60%); quatro apresentaram rejeição IA (13,3%); seis, rejeição IB (20%); e dois, rejeição II (6,6%).

A etiologia mais frequente para indicação de TC foi a cardiomiopatia dilatada idiopática (31%); seguida da chagásica (29%); da isquêmica (25%); da cardiopatia valvar (7%); da cardiomiopatia restritiva (4%); e de causa indeterminada (4%).

Resultados

A amostra analisada foi constituída por um total de 47 pacientes, sendo 17 (36,2%) indivíduos hígidos pertencentes ao GC e 30 indivíduos submetidos a TC; sendo esses subdivididos em 18 (38,3%) pertencentes a TX0 e 12 (25,50%) pertencentes a TX1.

Dentre os pacientes transplantados, seis foram excluídos deste estudo e não considerados na análise estatística; sendo um, por janela acústica inadequada; dois, por ritmo cardíaco irregular; um, por presença de MP; e dois, por BEM insuficiente.

Algumas variáveis ecocardiográficas também foram analisadas de modo comparativo (Tabela 3).

Tabela 1 – Frequência e percentual de pacientes nos grupos segundo o gênero e a raça

		GC	TX0	TX1	p-valor*
		N (%)	N (%)	N (%)	
Gênero	Feminino	8 (47,1)	1 (5,6)	2 (16,7)	0,012
	Masculino	9 (52,9)	17 (94,4)	10 (83,3)	
Raça	Branco	15 (88,2)	16 (88,9)	12 (100,0)	0,660
	Negro/Pardo	2 (11,8)	2 (11,1)	0 (0,0)	

*Teste Exato de Fisher; GC: grupo de pacientes controle; TX0: grupo de pacientes transplantados sem rejeição; TX1: grupo de pacientes transplantados com rejeição

Tabela 2 – Mediana, intervalo interquartilico e p-valor da comparação entre os grupos em relação às variáveis pessoais

Variáveis	GC	TX0	TX1	p-valor*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Idade (anos)	34,0 (29,5 – 44,0)	46,0 (33,5 – 51,5)	39,0 (32,5 – 54,5)	0,354
Peso (kg)	70,0 (57,5 – 85,0)	66,5 (57,5 – 88,0)	61,0 (57,5 – 73,5)	0,661
Altura (m)	1,65 (1,59 – 1,73)	1,66 (1,64 – 1,70)	1,69 (1,64 – 1,72)	0,821
SC (m ²)	1,84 (1,58 – 1,98)	1,75 (1,62 – 2,03)	1,69 (1,63 – 1,88)	0,758

*Teste de Kruskal-Wallis; GC: grupo de pacientes controle; TX0: grupo de pacientes transplantados sem rejeição; TX1: grupo de pacientes transplantados com rejeição; IIQ: intervalo interquartilico (1° quartil – 3° quartil); SC: superfície corporal

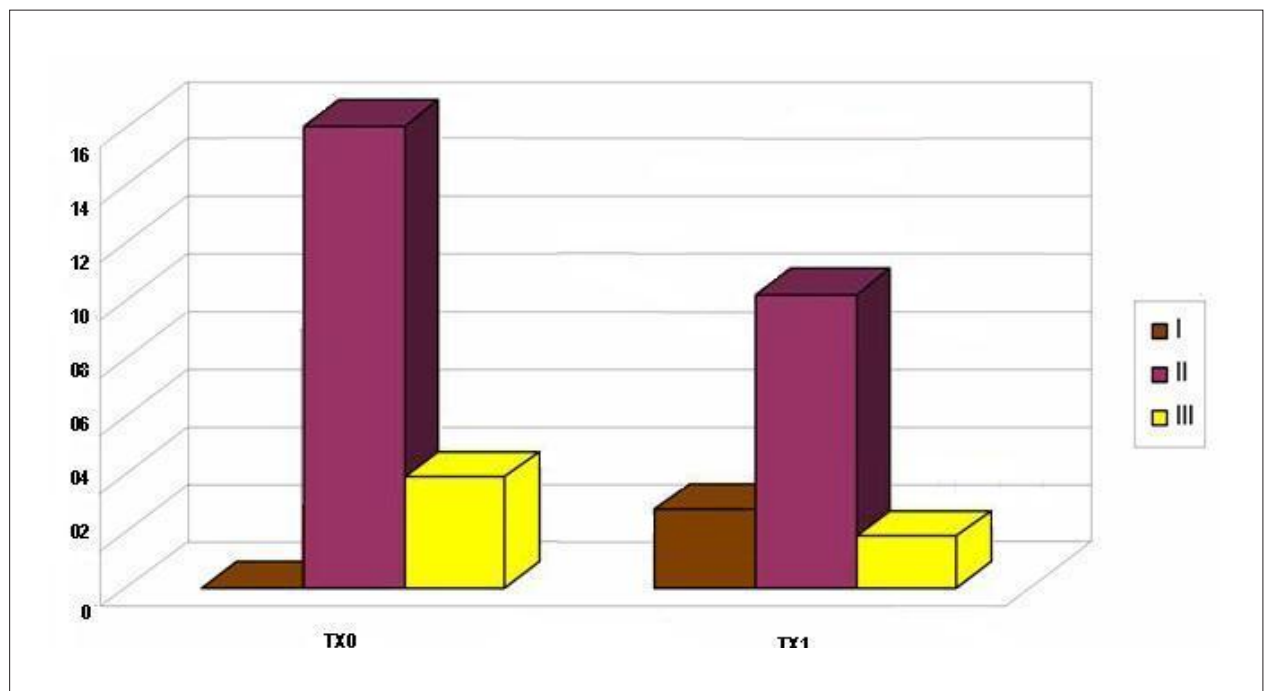


Gráfico 1 - Distribuição dos 30 pacientes transplantados de acordo com a classe funcional (I, II e III da NYHA) e presença de rejeição cardíaca; TX0: grupo de pacientes transplantados sem rejeição; TX1: grupo de pacientes transplantados com rejeição

Tabela 3 – Características ecocardiográficas dos pacientes estudados

Variáveis	GC	TX0	TX1	p-valor*	Post Hoc*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
DDVE (mm)	48,0 (44,0 – 50,0)	45,3 (42,7 – 47,3)	46,0 (40,2 – 51,8)	0,344	–
VDVE (ml)	107,5 (87,6 – 118,2)	93,9 (81,9 – 105,5)	97,4 (71,0 – 128,7)	0,344	–
Sepdias (mm)	8,0 (7,5 – 9,0)	10,7 (8,3 – 12,0)	9,0 (8,0 – 11,7)	0,002	GC ≠ Tx ₀ GC = Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
Ppdias (mm)	8,0 (7,5 – 8,5)	10,4 (8,3 – 11,0)	9,5 (7,5 – 11,7)	0,006	GC ≠ Tx ₀ GC = Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
EspR	0,32 (0,31 – 0,34)	0,46 (0,35 – 0,50)	0,42 (0,36 – 0,46)	<0,001	GC ≠ Tx ₀ GC ≠ Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
IndM/sc (g/m ²)	89,05 (70,9 – 101,2)	116,6 (90,8 – 120,8)	102,3 (84,2 – 149,8)	0,010	GC ≠ Tx ₀ GC = Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
FE (%)	61,0 (58,0 – 64,0)	55,5 (40,5 – 60,2)	55,5 (51,0 – 62,2)	0,014	GC ≠ Tx ₀ GC = Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
DT (ms)	206,0 (184,0 – 240,0)	180,0 (104,0 – 216,0)	167,5 (126,2 – 190,7)	0,030	GC = Tx ₀ GC ≠ Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
TRIV (ms)	104,0 (88,0 – 116,0)	96,0 (80,0 – 107,2)	91,0 (80,0 – 101,0)	0,209	–
E/A (cm/s)	1,46 (1,20 – 1,79)	1,86 (1,57 – 3,14)	2,23 (2,16 – 3,00)	0,001	GC ≠ Tx ₀ GC ≠ Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
E' (cm/s)	17,0 (14,6 – 17,7)	13,0 (11,1 – 15,3)	15,6 (11,3 – 16,2)	0,038	GC ≠ Tx ₀ GC = Tx ₁ Tx ₀ = Tx ₁
Rel E/E' mit	4,3 (3,7 – 5,3)	4,7 (4,3 – 6,1)	5,3 (4,0 – 6,7)	0,283	–

*Teste de Kruskal-Wallis; IIQ: intervalo interquartilico (1° quartil – 3° quartil); GC: grupo de pacientes controle; TX0: grupo de pacientes transplantados sem rejeição; TX1: grupo de pacientes transplantados com rejeição; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico do ventrículo esquerdo; Sepdias: espessura do septo interventricular; Ppdias: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; EspR: espessura relativa de parede; IndM/sc: índice de massa ventricular indexado à superfície corporal; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DT: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/A: relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral; E': pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual; Rel E/E' mit: relação entre as velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual

Com o intuito de avaliar a função sistodiastólica do ventrículo esquerdo mediante o cálculo do IPM, foram avaliados o intervalo sistólico e o tempo de ejeção ventricular do ciclo cardíaco (Tabela 4).

Mediante essa exposição, foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis Sepdias, Ppdias, IndM/sc, EspR e FE, entre os três grupos, de modo que para as variáveis Sepdias, Ppdias e IndM/sc foi observado que a mediana do GC é menor que a mediana do TX0, e que para a variável FE, observou-se que a mediana do GC é maior que a mediana do grupo TX0.

Para a variável EspR, foi observado que a mediana do GC é menor que a mediana do TX1 e também é menor que a mediana do TX0.

Diferença estatisticamente significativa também foi verificada entre as medianas das variáveis E', DT e E/A entre os três grupos, de modo que para a variável E', foi observado que a mediana do GC é maior que a mediana do TX0. Já para a variável E/A foi verificado que a mediana do GC é menor que a mediana do TX1 e também é menor que a mediana do TX0.

No que se refere especificamente ao cálculo do IPM, percebe-se que há diferença estatisticamente significativa nas medianas das variáveis (a), (b) e IPM entre os três grupos, de modo que para a variável (a) foi observado que a mediana do GC é maior que a mediana do TX0. Já para a variável (b) foi verificado que a mediana do GC é maior que a mediana do TX0 e também é maior que a mediana do TX1.

Para a variável IPM foi verificado que a mediana do GC é menor que a mediana do TX0 e também é menor que a

Tabela 4 - Avaliação do intervalo sistólico e o tempo de ejeção ventricular do ciclo cardíaco

Variáveis	GC	TX0	TX1	p-valor*	Post Hoc*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
(a)	416,0 (397,5 – 426,5)	384,0 (340,7 – 400,0)	406,6 (360,0 – 480,2)	0,008	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
(b)	298,0 (285,0 – 312,0)	246,6 (230,7 – 277,7)	245,0 (218,0 – 267,6)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
IPM	0,38 (0,29 – 0,44)	0,47 (0,43 – 0,56)	0,58 (0,52 – 0,74)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁

Cálculo do IPM; *Teste de Kruskal-Wallis; IIQ: intervalo interquartil (1° quartil – 3° quartil); GC: grupo de pacientes controle; TX0: grupo de pacientes transplantados sem rejeição; TX1: grupo de pacientes transplantados com rejeição; (a): sistole ventricular esquerda; (b): tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; IPM: índice de performance miocárdica.

mediana do TX1; entretanto, não foi observada diferença entre as medianas dos dois grupos de pacientes transplantados (Gráfico 2).

Analisando-se apenas os TX, em nossa série, 40% apresentaram rejeição e 60% não apresentaram rejeição. No que se refere aos TX1, 50% desses apresentaram RC grau IB, 33,33% grau IA, 16,66% grau II segundo os critérios da ISHLT. Não obtivemos resultados de BEM com demais graus de RC.

Discussão

Desde a realização do primeiro TC em 1967 na África do Sul ocorreram avanços que permitiram maior sobrevida dos pacientes transplantados. A principal melhoria foi a introdução, na década de 1980, do agente imunossupressor ciclosporina, que reativou o interesse para recomençar o programa de TC em grande escala, hoje limitado especialmente pelo número de doadores disponíveis²⁶.

Com a era da ciclosporina a rejeição passou a provocar menos edema miocárdico, de modo que a avaliação da massa ventricular esquerda tem se tornado obsoleta como critério isolado de RC²⁷. Nosso estudo demonstrou uma maior mediana da Sepdias, da Ppdias e do IndM/sc para os transplantados em relação ao GC aquém dos limites estabelecidos para hipertrofia ventricular; entretanto, não houve significância estatística para a mediana do DDVE e para o cálculo do VDVE, permitindo inferir que o aumento da massa ventricular em pacientes transplantados ocorre em virtude do espessamento das paredes ventriculares.

A disfunção diastólica do VE pode ser avaliada mediante a análise da Rel E/A, DT, do TRIV e do E'.

Em nossa série, não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do GC, TX0 e TX1 quanto à análise do TRIV; entretanto, algum grau de alteração na função diastólica pode ser percebido com significância estatística, pela comparação das medianas e dos intervalos interquartílicos das variáveis E', DT e Rel E/A entre os três grupos de pacientes.

As alterações na função diastólica já são conhecidas nos pacientes após TC. Os achados deste trabalho estão de acordo

com os demonstrados na literatura²⁶, os quais evidenciaram a presença de um padrão de fisiologia restritiva e parcialmente reversível nas primeiras semanas após o implante do enxerto.

A avaliação da função diastólica é mais sensível na detecção de rejeição, pelo fato de as alterações diastólicas serem mais precoces que qualquer evidência de disfunção sistólica segundo informações da literatura⁹, corroborando com os dados encontrados nesta série; pois a função sistólica global ventricular esquerda encontrava-se com suas medianas acima do valor de normalidade (FE > 50%) em todos os grupos de pacientes avaliados.

Episódios de rejeição são frequentes após TC, e se repetidos, podem causar fibrose e alteração da cavidade ventricular. Sob a ação da dobutamina, Bellotti e cols.²⁸ relataram contratilidade normal em pacientes transplantados sem rejeição; entretanto, em vigência de rejeição, a contratilidade estava diminuída²⁹, sugerindo que a ecocardiografia com dobutamina poderia auxiliar na correlação com episódios de rejeição.

A acurácia e comparação do IPM com o método considerado *gold standard* para a quantificação da FE foi estudada por Lax e cols.³⁰ que desenvolveram a fórmula, FE = 60 - (34 x IPM), transformando o IPM em uma variável de ampla disseminação e conhecimento pelos clínicos.

Nos últimos anos, muitos esforços têm sido dedicados à descoberta de uma técnica não invasiva para substituir a BEM em pacientes submetidos a TC. Como a disfunção sistólica e diastólica estão presentes durante os episódios de RC, o índice de Tei foi investigado como seu possível prenúncio de rejeição aguda³¹.

Em nossa série, o IPM foi maior nos TX0 em relação ao GC e maior nos TX1 em relação ao GC, ambos com significado estatístico. Percebeu-se também que o IPM foi maior no TX1 em relação ao TX0, sugerindo que possa haver uma piora da função sistodiastólica nos casos de RC; entretanto, essa suposição não pôde ser confirmada, já que não foi acompanhada de significância estatística. Na literatura, Bellotti e cols.²⁸ evidenciaram que, na presença de episódio de rejeição, os pacientes podem apresentar depressão da reserva de contratilidade.

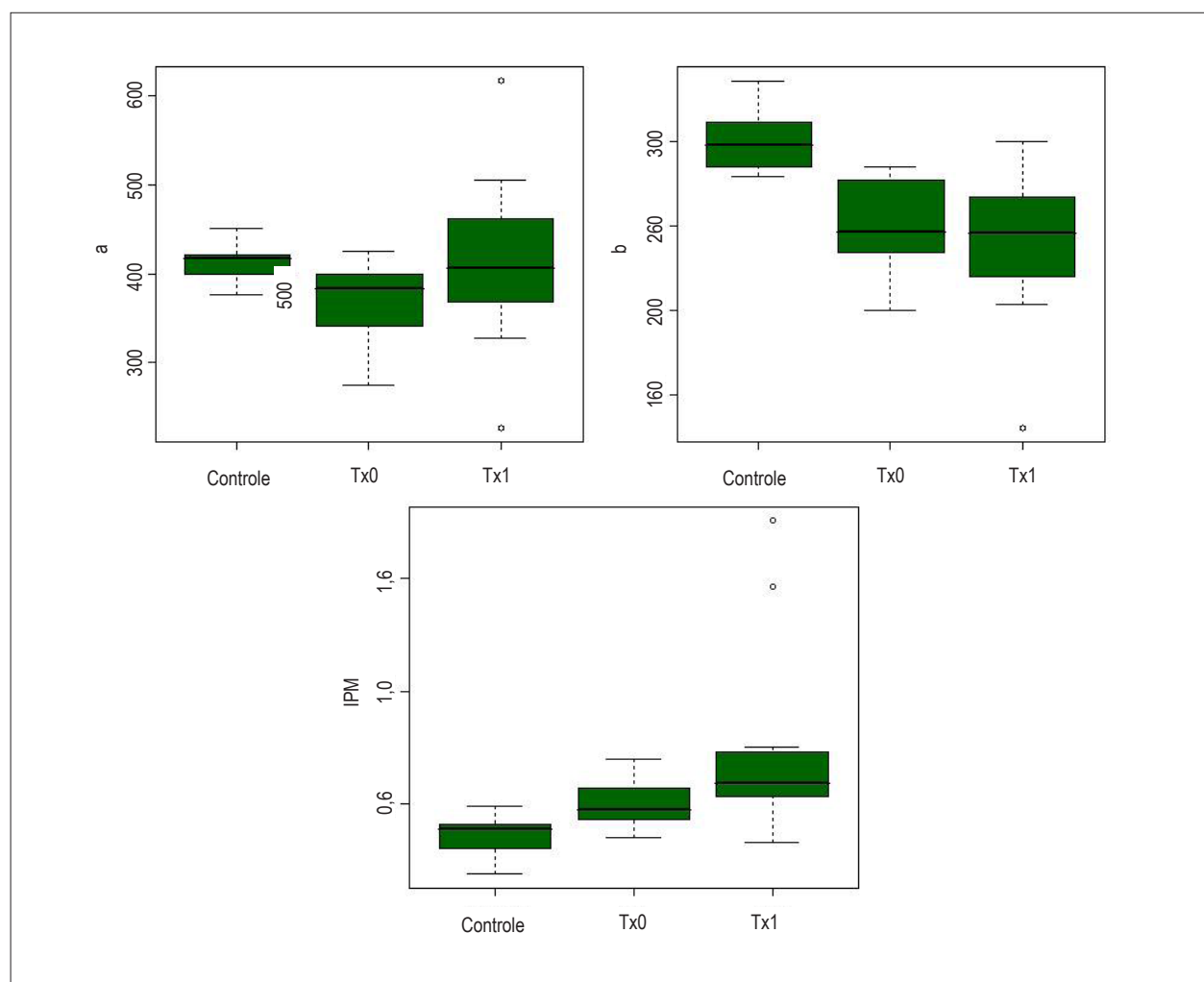


Gráfico 2 – Acima: “Box plot” das variáveis que determinam o cálculo do Índice de Performance Miocárdica. À esquerda visualizamos o “Box plot” do intervalo sistólico ventricular esquerdo (a) ($p = 0,008$) e à direita o “box plot” do tempo de ejeção ventricular esquerdo (b) ($p < 0,001$) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1).
Abaixo: “Box plot” do Índice de Performance Miocárdica já analisado. TX0: transplantados sem rejeição; TX1: transplantados com rejeição ($p < 0,001$).

Uma possível explicação para os valores aumentados do IPM reside no fato de o tempo de ejeção ventricular esquerdo ser mais curto em pacientes transplantados, encurtando-se com maior intensidade em casos com RC, pela própria fisiopatologia do enxerto, sem alteração significativa do TRIV, confirmando os achados já relatados em estudo prévio de Toumanidis e cols. em 2002³².

A boa correlação entre as alterações ecocardiográficas e os resultados da BEM sugerem que a ecocardiografia Doppler deve ser usada como técnica de primeira opção para o auxílio do diagnóstico não invasivo de RC³³.

Conclusão

Foi evidenciado que o IPM encontra-se aumentado nos pacientes transplantados, em relação ao grupo controle, e não houve diferença significativa entre os dois grupos de pacientes transplantados; portanto, o ecocardiograma mostrou-se como

exame de boa acurácia na detecção das alterações da função sistodiastólica do coração transplantado, e não foi confiável como método substituto da BEM para o diagnóstico seguro de RC.

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 tese de doutorado de Gabriel Antonio Stanisci Miguel pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Comissão de Pós-Graduação em Cirurgia.

Referências

1. Mcalister FA, Ezekowitz JH, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(22):2502-14.
2. Ministério da Saúde – Sistema de Informações hospitalares do SUS. Datasus. [acesso em 2009 fev 1]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>.
3. 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.
4. Kostakis AJ, White DJG, Calne RY. Prolongation of the rat heart allograft survival by cyclosporine A. *IRCS Med Sci*. 1977;5:280.
5. 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(7):796-803.
6. Bocchi EA, Fiorelli AI. 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(6):637-45.
7. Resende MV, Vieira ML, Bacal F, Andrade JL, Stolf NA, Bocchi EA. Tissue doppler echocardiography in the diagnosis of heart transplantation rejection. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):8-16.
8. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
9. Valentine 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. Saunders Company; 2002. p. 658-78.
10. Lindenfeld J, Miller G, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004;110(24):3734-40.
11. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. 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(6):587-93.
12. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
13. Schiller NB, Shah PK, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. 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(5):358-67.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikav PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de angina estável. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(supl. 2):6-44.
16. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-66.
17. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular deceleration velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):979-84.
18. Oki T, Tabata T, Yamada H. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997;79(7):921-8.
19. Srivastava PM, Burell LM, Calafiore P. Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(2):97-106.
20. Schertel ER. Assessment of left ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46 Suppl 2:248-54.
21. Azevedo J, García-Fernandez MA, Puerta P. Patterns pulsed Doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: its relation with the left ventricular Doppler inflow profile [abstract]. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl.):451.
22. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(12):1143-52.
23. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Development Core Team: a language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): Foundation for Statistical Computing; 2008. URL <http://www.R-project.org>.
24. Noether GE, Dulker M. Introduction to statistics: the nonparametric way. New York: Springer-Verlag; 1990.
25. Siegel C, Castellan NJ Jr. Non parametric statistics for the behavioral sciences. New York: McGraw Hill Int; 1988. p. 213-4.
26. Abensur H. Transplante cardíaco. In: Silva CES. *Ecocardiografia: princípios e aplicações clínicas*. Rio de Janeiro (RJ): Revinter; 2007. p. 1017-21.
27. St Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valentine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation*. 1990;82(3):872-8.
28. Bellotti G, Moraes AV, Bocchi EA, Grazioli P, Medeiros CC, Cerri GG, et al. Efeitos da rejeição na reserva de contratilidade do enxerto após o transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67(1): 5-9.
29. Salles AF, Machado CV, Cordovil A, Leite WA, Moisés VA, de Almeida DR, et al. A elevação da pressão arterial sistólica durante o teste ergométrico após transplante cardíaco: correlação com o quadro clínico e a função ventricular avaliada pela ecocardiografia sob estresse com dobutamina. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):628-33.
30. Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF, Morita LA, Masoli O, Prezioso HA. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(2):116-23.
31. Mooradian S, Goldberg C, Crowley D, Ludomirsky A. Evaluation of noninvasive index of global ventricular function to predict rejection after pediatric cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2000;86(3):358-60.
32. Toumanidis S Th, Papadopoulou ES, Saridakis NS, Agapitos E, Nanas JN, Stamatelopoulos SF. The myocardial performance index in cardiac transplantation. *Hellenic J Cardiol*. 2002;43:194-201.
33. Del Castillo JM, Marotta RH, Ortiz J, Matsumoto AY, Souza EL, Silva CE, et al. Avaliação ecodoppler cardiográfica do transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1989;53(3):151-5.