



GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL

**“ECOCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTA DE TRIAGEM
NA AVALIAÇÃO DE REJEIÇÃO CARDÍACA NO
CORAÇÃO TRANSPLANTADO”**

CAMPINAS

2013



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL

**ECOCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTA DE TRIAGEM NA
AVALIAÇÃO DE REJEIÇÃO CARDÍACA NO CORAÇÃO
TRANSPLANTADO**

Orientador: Prof. Dr. SALOMÓN SORIANO ORDINOLA ROJAS

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do título de Doutor em Ciências.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL E ORIENTADA PELA PROF. DR. SALOMÓN SORIANO ORDINOLA ROJAS

Assinatura do(a) Orientador(a)

CAMPINAS
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M588e Miguel, Gabriel Antonio Stanisci, 1978-
Ecocardiograma como ferramenta de triagem na
avaliação de rejeição cardíaca no coração transplantado
/ Nome e Sobrenome. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Salomón Soriano Ordinola Rojas.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de coração. 2. Rejeição de enxertos.
3. Ecocardiografia. I. Ordinola Rojas, Salomón Soriano.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Echocardiogram as screening tool in the assessment of rejection in cardiac heart transplanted

Palavras-chave em inglês:

Heart transplant
Graft rejection
Echocardiography

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Salomón Soriano Ordinola Rojas [Orientador]
Luiz Roberto Lopes
Viviane Cordeiro Veiga
Antonio Nogueira de Almeida
João Nelson Rodrigues Branco

Data de defesa: 21-10-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

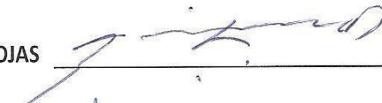
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL

Orientador PROF. DR. SALOMÓN SORIANO ORDINOLA ROJAS

MEMBROS:

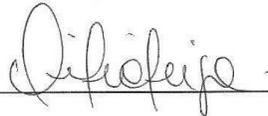
1. PROF. DR. SALOMÓN SORIANO ORDINOLA ROJAS



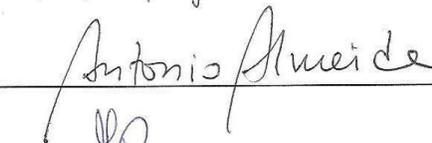
2. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES



3. PROFA. DRA. VIVIANE CORDEIRO VEIGA



4. PROF.DR. ANTONIO NOGUEIRA DE ALMEIDA



5. PROF.DR. JOÃO NELSON RODRIGUES BRANCO



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 21 de outubro de 2013

*“Mudam-se os tempos, mudam-se as vontades,
Muda-se o ser, muda-se a confiança;
Todo o mundo é composto de mudança,
Tomando sempre novas qualidades”*
Luís Vaz de Camões

*“Posso não concordar com nenhuma das palavras
que você disser, mas defenderei até a morte
o direito de você dizê-las”*
François Marie Arouet Voltaire

DEDICATÓRIA

À Deus,

minha eterna fonte de inspiração, respeito e sabedoria. Obrigado por mais essa conquista.

À minha esposa Simone,

que compartilhou comigo todos esses momentos. Seus gestos de carinho e companheirismo é tarefa somente para quem ama. Sou eternamente feliz pelos seus sentimentos sinceros.

À minha filha Geovanna

que representa o presente mais precioso que Deus me deu. O amor de um pai pelo seu filho realmente é algo indescritível.

Ao meu pai Antonio Miguel,

pela sua amizade, sentimento de amor, elogios que sempre me foram feitos e orgulho que sempre sentiu por eu ser seu filho. Obrigado por você ser o meu pai.

À minha mãe Elizete,

pelo seu carinho, amor, dedicação intensa ao ensinar as primeiras letras da minha alfabetização e estímulo para me ver vencer e progredir ao longo da vida. Obrigado mãe.

À minha segunda mãe Lourdes,
que me amou desde o primeiro instante que me viu; é um privilégio poder usufruir do carinho de duas mães que Deus colocou na minha vida. Obrigado pela amizade e sentimento verdadeiro que nos une.

Aos meus sobrinhos Leonardo Filho, Isadora e à irmã Amanda,
obrigado pelo carinho e pela alegria de conviver com vocês. A pureza e a inocência do sorriso de uma criança estão estampadas nos lábios de vocês dois. Sou grato pela presença de vocês na minha vida.

Aos meus avós paternos Gabriel Antonio (*in memoriam*) e Odete,
sinto-me honrado por herdar seu nome e feliz por merecer vocês dois na minha vida, na casa de vocês vivi os momentos mais felizes da minha infância.

Aos avós maternos Armando (*in memoriam*) e Elisa (*in memoriam*),
sei que estão comemorando comigo esta conquista dentro do meu coração.

Aos meus tios paterno Cleuza, Michel e materno Eraldo (*in memoriam*),
pessoas especiais, admiradas por sua ética e conduta moral; tenho muito orgulho de vocês. Obrigado por me tratarem como um verdadeiro filho.

Aos meus demais tios, primos, parentes e amigos,
é impossível citar cada um de vocês e tenho certeza de que todos sabem de sua importância para mim; a amizade de todos é guardada com muito carinho dentro de mim.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos pacientes transplantados,

Muito obrigado pela paciência, confiança e gratidão. A fraternidade e a esperança expressas nos rostos de cada um de vocês me inspirou a levar adiante esse estudo. Sem vocês nada disso seria possível.

Ao Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas,

Grande mestre que me apoiou em todos os momentos deste trabalho. Muito obrigado pela confiança, por acreditar na minha capacidade de concluir essa tese, pela amizade com que me recebeu no início de nosso primeiro contato, pelo respeito e consideração durante nossa convivência profissional. 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.

Ao Prof. Dr. Henry Abensur,

Pela minha iniciação e formação como ecocardiografista. Obrigado pela confiança, oportunidade e honra em participar de sua equipe.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos assistentes do setor de ecocardiografia do Hospital Beneficência Portuguesa, obrigado pela transmissão de conhecimentos que colaboraram para minha formação e pelos laços de amizade que nos uniram.

Ao Doutor Reinaldo Wilson Vieira, obrigado pela ajuda no meu ingresso na Pós-Graduação e por ter acreditado no meu trabalho.

À minha colega Viviane Veiga pelo voto de confiança, consideração e por ter permitido o início dessa conquista.

Ao Departamento de Anatomopatologia do Hospital Beneficência Portuguesa, pelo fornecimento do resultado das biópsias.

À Equipe do Prof. Dr. José Pedro da Silva pela permissão e colaboração no fornecimento das informações dos pacientes transplantados.

Às auxiliares de enfermagem do Setor de Ecocardiografia, Auxiliadora e Cleonice, meus sinceros agradecimentos.

À secretária da Pós-Graduação, Renata Machado pela colaboração.

Ao Sr. Jony Arrais Pinto pela criteriosa análise estatística e pelo apoio na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

	PÁGINA
Listas	XXI
Abreviaturas	XXII
Símbolos	XXIV
Figuras	XXV
Gráficos	XXVII
Tabelas	XXXI
Resumo	XXXIII
Abstract	XXXVII
1 – INTRODUÇÃO	38
1.1 Tipos de Rejeição Cardíaca	43
1.2 Biópsia Endomiocárdica Ventricular	47
1.3 Ecocardiograma	48
1.3.1 - Princípio Doppler	49
A) Doppler Espectral Pulsado	51
B) Doppler Tecidual	52
1.3.2 - Índice de Performance Miocárdica	53
2 – OBJETIVO	55

3 – MÉTODO	57
3.1 Casuística	58
3.2 – Critérios de Inclusão	58
3.3 – Critérios de Exclusão	59
3.4 – Caracterização do Estudo	59
3.5 – Desenho do Estudo	60
3.6 – Avaliação Clínica	61
3.7 – Biópsia Endomiocárdica Ventricular	61
3.8 – Avaliação Ecocardiográfica	64
A) Cálculo da massa miocárdica – Fórmula e Indexação	65
B) Função Sistólica pelo Método Bidimensional	66
C) Função Diastólica pelo Doppler Convencional	68
D) Função Diastólica pelo Doppler Tecidual	70
3.9– Índice de Performance Miocárdica	72
3.10 – Análise Estatística	74
4 – RESULTADOS	77
5 – DISCUSSÃO	109
6 – CONCLUSÃO	117

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 119

8 – ANEXOS 135

LISTAS

Abreviaturas

(a)	Sístole ventricular esquerda
A	Velocidade diastólica tardia do fluxo mitral
A'	Velocidade diastólica tardia ao Doppler tecidual
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
(b)	Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
BEM	Biópsia endomiocárdica
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DP	Desvio-padrão
DT	Tempo de desaceleração da onda E
E	Velocidade diastólica precoce do fluxo mitral
E'	Velocidade diastólica precoce ao doppler tecidual
ECG	Eletrocardiograma
EspR	Espessura relativa de parede
FE	Fração de ejeção
FFT	Fast Fourier Transform
fN	Frequência de Nyquist
GC	Grupo controle
IC	Insuficiência cardíaca
IndM/SC	Índice de massa ventricular indexado à superfície corporal

IPM	Índice de performance miocárdica.
IIQ	Intervalo inter-quartilico
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
NYHA	New York Heart Association
Ppdias	Espessura da parede posterior em diástole
PRF	Frequência de repetição de pulso
RC	Rejeição cardíaca
Rel E/A	Relação entre as ondas E e A
Rel E/E'	Relação entre as ondas E e E'
S	Velocidade sistólica ao Doppler tecidual
SC	Superfície corporal
Sepdias	Espessura do septo interventricular em diástole em diástole
TE	Tempo de ejeção Ventricular
TC	Transplante cardíaco
TCI	Tempo de contração Isovolumétrico Ventricular
TDI	Doppler tissular
TRIV	Tempo de relaxamento Isovolumétrico
TX0	Pacientes transplantados sem Rejeição
TX1	Pacientes transplantados com Rejeição
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VDVE	Volume diastólico do ventrículo esquerdo
VSVE	Volume sistólico do ventrículo esquerdo

Símbolos

%	Por cento
Kg	Kilograma
cm	Centímetros
m ²	Metros quadrados
ms	Milesegundos
MHz	MegaHertz

FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1A com presença de infiltrado focal de mononucleares sem necrose de fibras cardíacas.	44
Figura 2 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1B com presença de infiltrado celular difuso e esparso sem necrose de fibras cardíacas.	45
Figura 3 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 A com presença de infiltrado multifocal e vários focos de agressão às fibras cardíacas.	45
Figura 4 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 B com presença de infiltrado difuso e necrose de fibras cardíacas.	46
Figura 5 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 4 apresentando infiltrado difuso e agressivo, com presença de polimorfonucleares, hemorragia e necrose das fibras miocárdicas.	46
Figura 6 – Punção da veia jugular interna para realização de biópsias endomiocárdicas utilizando-se biótomo 8 F pela técnica de Seldinger modificada removendo fragmentos da região septal do ventrículo direito para estudo anatomo-patológico.	62

Figura 7 – Imagem ecocardiográfica do modo M ao nível dos músculos papilares da valva mitral para a medida das variáveis para o cálculo da massa miocárdica.	66
Figura 8 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em diástole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras.	67
Figura 9 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em sístole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras.	67
Figura 10 – Imagem ecocardiográfica da identificação das ondas do fluxo transvalvar mitral ocorridas durante a diástole ventricular e intervalo de tempo correspondente a desaceleração da onda E.	69
Figura 11 – Imagem ecocardiográfica da identificação do intervalo correspondente ao tempo de relaxamento isovolumétrico.	70
Figura 12 – Imagem ecocardiográfica bidimensional em plano apical quatro câmaras, observando-se o posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE.	72
Figura 13 – Representação matemática para o cálculo IPM. O esquema mostra o fluxo mitral e o fluxo aórtico do ciclo cardíaco	73
Figura 14 – Imagem ecocardiográfica mostrando os fluxos transvalvares mitral e aórtico.	74

GRÁFICOS

	PÁGINA
Gráfico 1 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo o grupo.	79
Gráfico 2 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo o gênero por grupo.	81
Gráfico 3 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo a raça por grupo.	81
Gráfico 4 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável da idade, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	83
Gráfico 5 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável do peso, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	83
Gráfico 6 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável da altura, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	84
Gráfico 7 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável SC, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	84

Gráfico 8 – Gráfico da distribuição dos pacientes transplantados de acordo com a classe funcional e presença de rejeição cardíaca.	85
Gráfico 9 – Gráfico de distribuição da frequência relativa da etiologia para indicação de transplante cardíaco nos transplantados estudados.	87
Gráfico 10 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DDVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	89
Gráfico 11 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável VDVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	89
Gráfico 12 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DSVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	90
Gráfico 13 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável VSVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	90
Gráfico 14 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável IndM/sc, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	91
Gráfico 15 – Gráficos das medianas e intervalos inter-quartílicos das variáveis, Sepdias e Ppdias; dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	93

Gráfico 16 – Gráfico da mediana e intervalo inter-quartilico da variável EspR, dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	93
Gráfico 17 – Gráfico da mediana e intervalo inter-quartilico da variável FE, dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	94
Gráfico 18 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável A, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	96
Gráfico 19 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável Rel E/A, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	97
Gráfico 20 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável S, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	97
Gráfico 21 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável A', dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	98
Gráfico 22 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DT, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	98

Gráfico 23 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável TRIV, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	99
Gráfico 24 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável E, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	99
Gráfico 25 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável E', dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	100
Gráfico 26 – Gráfico do intervalo sistólico ventricular esquerdo à esquerda (a) e à direita do tempo de ejeção ventricular esquerdo (b) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	102
Gráfico 27 – Gráfico da variável IPM, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.	103
Gráfico 28 – Gráfico da análise da curva ROC entre o grupo controle X pacientes transplantados.	104
Gráfico 29 – Gráfico da análise da curva ROC entre o grupo de pacientes transplantados sem rejeição X transplantados com rejeição.	106

TABELAS

	PÁGINA
Tabela 1 – Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca.	61
Tabela 2 – Correlação entre o grau de rejeição celular e sua intensidade.	63
Tabela 3 – Freqüência e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição.	78
Tabela 4 – Freqüência absoluta e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição segundo gênero e raça.	80
Tabela 5 – Média, desvio-padrão e <i>p</i> -valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição.	82
Tabela 6 – Grau e freqüência de rejeição dos pacientes submetidos à BEM de acordo com ISHLT.	86
Tabela 7 – Distribuição da freqüência absoluta da etiologia para indicação de transplante cardíaco na amostra avaliada.	87
Tabela 8 – Média, desvio-padrão e <i>p</i> -valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função sistólica e da massa ventricular.	88

Tabela 9 – Mediana, intervalo inter-quartilico e p -valor da comparação das medianas entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função sistólica e da massa ventricular.	92
Tabela 10 – Média, desvio-padrão e p -valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função diastólica.	95
Tabela 11 – Mediana, intervalo inter-quartilico e p -valor da comparação das medianas entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis para o cálculo do Índice de performance miocárdica.	101
Tabela 12 – Estimativa pontual e intervalar da área sob a curva ROC para análise entre controle versus transplantados.	105
Tabela 13 – Possíveis pontos de corte do IPM com suas respectivas sensibilidade e especificidade, derivados da análise entre controle versus transplantados.	105
Tabela 14 – Estimativa pontual e intervalar da área sob a curva ROC para análise entre transplantados sem rejeição e com rejeição miocárdica.	106
Tabela 15 – Possíveis pontos de corte do IPM com suas respectivas sensibilidade e especificidade, derivados da análise entre transplantados sem rejeição e com rejeição miocárdica.	107

RESUMO

Introdução: O transplante (TC) cardíaco é uma alternativa para os indivíduos com doença cardíaca terminal. Na evolução pós-TC, a ocorrência de episódios de rejeição é um evento frequente, sendo responsável pelo aumento da morbimortalidade. Uma alternativa relevante seria o emprego de um exame não invasivo que tivesse uma boa acurácia na detecção das alterações da função sistodiastólica do coração transplantado, pois a biópsia endomiocárdica (BEM) não é um procedimento isento de complicações.

Objetivo: Analisar o Índice de Performance Miocárdica como ferramenta para o diagnóstico de rejeição cardíaca e demonstrar sua possibilidade de triagem na seleção de pacientes para BEM.

Método: Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, para a avaliação prospectiva de 58 pacientes; sendo 17 pacientes (29,3 %) pertencentes ao grupo controle (grupo GC), 22 (37,9%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 19 (32,9%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1). Comparou-se a função sistodiastólica entre os três grupos (GC, TX0, TX1). O teste de Qui-quadrado foi utilizado para verificar se as proporções de gênero e raça eram homogêneas. Para a comparação entre os três grupos, foi utilizado a ANOVA, em caso de normalidade (verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov) e homocedasticidade (verificada por meio do teste de Levene) entre as variáveis; caso contrário, optou-se por utilizar o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Resultados: Os grupos não diferiram em relação à idade [38,47 ($\pm 11,17$) X 41,18 ($\pm 13,83$) X 45,95 ($\pm 12,87$) $p = 0,212$], ao peso [71,95 ($\pm 15,90$) X 68,68 ($\pm 13,14$) X 66,09 ($\pm 11,91$) $p = 0,442$], altura [1,66 ($\pm 0,11$) X 1,67 ($\pm 0,05$) X 1,68 ($\pm 0,06$) $p = 0,894$] e superfície corpórea [1,82 ($\pm 0,25$) X 1,78 ($\pm 0,18$) X 1,75 ($\pm 0,17$) $p = 0,603$]. O grupo GC quando comparado com o grupo TX0, apresentou alteração da função sistó-diastólica do ventrículo esquerdo, expressa através do aumento do ÍPM, sendo esta mais intensa nos pacientes do grupo TX1 [0,38 (0,29 – 0,39) X 0,47 (0,42 – 0,49) X 0,60 (0,52 – 0,71) $p < 0,001$].

Conclusão: Foi evidenciado que o ÍPM encontra-se bastante aumentado nos pacientes transplantados com rejeição em relação aos pacientes transplantados sem rejeição e também em relação ao controle; portanto, este índice mostrou-se como informação não invasiva e de boa acurácia na detecção das alterações da função sistó-diastólica do coração transplantado, podendo auxiliar na triagem de pacientes transplantados, clinicamente descompensados e que anteriormente seriam submetidos à biópsia de rotina.

Palavras-chave: Transplante de coração, Rejeição de enxertos e Ecocardiografia.

ABSTRACT

Introduction: The transplant (TC) cardiac is an alternative for the individuals with terminal cardiac illness. In the evolution after TC, the occurrence of rejection episodes is a frequent event, being responsible for the increase of morbi-mortality. An excellent alternative would be the job of a not invasive examination that had a good acurácia in the detention of the alterations of the diastolic function of the transplanted heart, therefore the endomyocardial biopsy (EMB) is not an exempt procedure of complications.

Objective: Analyze the Myocardial Performance Index (MPI) as a tool for the diagnosis of cardiac rejection and demonstrate their ability to triage in the selection of patients for EMB.

Methods: Transthoracic echocardiograms in the period of January of 2006 had been carried through the January of 2008, for the prospective evaluation of 58 patients; being 17 patients (29,3%) pertaining to the group it has controlled (group GC), 22 (37,9%) pertaining to the group of patients transplanted without rejection (TX0) and 19 (32,9%) pertaining ones to the group of patients transplanted with rejection (TX1). It was compared sisto-diastolic function between the three groups (GC, TX0, TX1). The Qui-quadrado test was used to verify that the proportions of gender and race were homogeneous. For comparison between groups, ANOVA was used, in case of normality (verified by the Kolmogorov-Smirnov test) and homoscedasticity (verified by Levene's test) between the variables; otherwise opted to using the nonparametric Kruskal-Wallis test. The significance level used for the tests was 5%

Results: The groups did not differ in age [38,47 ($\pm 11,17$) X 41,18 ($\pm 13,83$) X 45,95 ($\pm 12,87$) p = 0,212], weight [71,95 ($\pm 15,90$) X 68,68 ($\pm 13,14$) X 66,09 ($\pm 11,91$) p = 0,442], height [1,66 ($\pm 0,11$) X 1,67 ($\pm 0,05$) X 1,68 ($\pm 0,06$) p = 0,894] and body surface area [1,82 ($\pm 0,25$) X 1,78 ($\pm 0,18$) X 1,75 ($\pm 0,17$) p = 0,603]. The GC group compared with the group TX0, had an alteration of the systolic-diastolic function of left ventricle, expressed by increasing the Miocardic Performance Index (IPM), which is more significant for patients in group TX1 [0,38 (0,29 – 0,39) X 0,47 (0,42 – 0,49) X 0,60 (0,52 – 0,71) p <0,001].

Conclusion: It was shown that the PMI is greatly increased in patients with transplant rejection compared to patients transplanted without rejection and also in relation to the control, so this index proved to be as non-invasive and accurate method for the detection of changes in systolic and diastolic function of the transplanted heart to assist in screening transplant patients clinically decompensated and who previously underwent biopsy would be routine.

Keywords: Heart transplant, Graft rejection and Echocardiography.

1 - INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica de alta morbimortalidade que acomete aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo (McAlister, 2007). No Brasil, estima-se que há cerca de 6,4 milhões de portadores de IC. Segundo o Ministério da Saúde, no período de janeiro à julho de 2008, houveram 147.348 internações decorrentes da IC, com taxa de mortalidade de 8,1% (11.978 pacientes) e gasto estimado de R\$ 132 milhões, sendo que no Estado de São Paulo, este custo foi superior a R\$ 25 milhões (DATASUS, 2008).

A terapêutica da IC visa a melhora dos sintomas, redução da mortalidade, diminuição dos custos hospitalares e prevenção de readmissões. (Ramos, 2008 e Bocchi 2008 e 2012). Nos últimos anos, o tratamento da IC passou por várias mudanças, sendo que hoje, a base é composta por betabloqueadores (β BLOQ), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os diuréticos antagonistas da aldosterona (Guimarães, 2002 e Montera MW, 2008 e 2012). No entanto, a doença permanece com prognóstico reservado, visto que 50% dos pacientes morrem no período de quatro anos e em pacientes com IC grave, a taxa de mortalidade é superior a 50% em um ano (Swedberg, 2005).

O progresso da cirurgia cardíaca e da imunologia ocorrido entre as décadas de 50 e 60 permitiram ao Dr. Christian Barnard, que, em três de dezembro de 1967, realizasse o primeiro transplante cardíaco entre seres humanos (Meine TJ, 2005). Após a experiência inicial de Barnard, 102 transplantes foram realizados ao redor do mundo, com uma mortalidade de 60% nos oito primeiros dias após a cirurgia, e uma sobrevida média de apenas 29 dias.

Com os resultados desanimadores do transplante cardíaco, a comunidade médica e a população geral desiludiram deste procedimento, praticamente o abandonando (Almeida DR, 1993). Desta forma, na década de 70, poucos centros continuaram com o programa de transplante cardíaco ao redor do mundo (Cipullo, 2010).

No dia 26 de maio de 1968 a equipe do Hospital das Clínicas, chefiada pelo Dr. Euryclides Zerbini, realizou o primeiro transplante de coração no Brasil, o primeiro da América Latina e sexto do mundo. Durante 18 anos, e após três tentativas em 1968, os transplantes cardíacos ficaram suspensos até que surgisse a ciclosporina, uma droga contra a rejeição. Somente em 1984, esse tipo de cirurgia voltou a ser realizada no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, em São Paulo (Benedito JD, 1968).

Naquela época, o diagnóstico de rejeição do enxerto era feito através de alterações eletrocardiográficas, tais como: diminuição da voltagem do complexo QRS (Rodrigues da SP, 2008), desvio do eixo elétrico para direita e arritmias cardíacas, o que não permitia o diagnóstico precoce da rejeição do enxerto (DiBardino, 1999). Em 1974, um grupo de Stanford, introduziu a biópsia endomiocárdica transcutânea em substituição ao eletrocardiograma para o diagnóstico de rejeição do enxerto. Estava solucionado o problema do diagnóstico precoce da rejeição aguda.

A principal complicação que interferiu no sucesso do transplante cardíaco (TC) em sua primeira década foi a rejeição cardíaca (RC) celular aguda que propiciou grande morbidade e mortalidade, com taxas iniciais de sobrevivência 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 (Miniati, 2001).

Com a disponibilidade da ciclosporina no início da década de 80, o transplante cardíaco voltou a tornar-se uma alternativa atraente para o tratamento da insuficiência cardíaca avançada e a biópsia endomiocárdica passou a ser usada como uma ferramenta importante para o manejo dos receptores de transplante cardíacos. Nesta época surgiram vários sistemas de classificação histológica das rejeições em todo o mundo, o que impedia a comparação dos resultados do tratamento da rejeição entre os centros transplantadores, dificultando o progresso do conhecimento médico. Em 1989, a “International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT”, fez um apelo aos patologistas das equipes transplantadoras que criassem um sistema universal de graduação da rejeição celular, com o objetivo único de comparar efetivamente os resultados obtidos com o tratamento da rejeição nos diversos centros espalhados pela face da Terra (Billingham, 1990). Em Novembro de 1990 foi publicada a padronização da nomenclatura da rejeição em transplante cardíaco. Sendo um sistema de classificação simples e facilmente compreensível, foi adotado rapidamente pelos centros transplantadores ao redor do mundo, e serviu a comunidade transplantadora por mais de uma década. Sua revisão realizada em 2005 permite o seu uso até os dias atuais (Stewart, 2005).

O início da década de 80 representa também o início da segunda fase do TC, a chamada era pós-ciclosporina ou de controle da RC, que fez aumentar o número desses procedimentos (Kostakis, 1977) e permitiu uma elevação nas

taxas de sobrevida de um a cinco anos em aproximadamente 80% e 65% dos casos respectivamente, de acordo com os últimos registros da ISHLT. Paralelamente à introdução desta terapêutica imunossupressora, foram feitos progressos em diversas áreas correlatas: diagnóstico e quantificação da rejeição pela Biópsia Endomiocárdica (BEM) - considerada padrão ouro, melhores critérios para seleção de receptores, aperfeiçoamento no manuseio de infecções e a possibilidade de retransplantar com baixo risco; entretanto, apesar da rejeição cardíaca não ser mais uma restrição para a realização do transplante, é ainda responsável por 12 % das mortes entre adultos no período de trinta a 360 dias após TC (Taylor, 2004).

No Brasil, segundo os registros da segunda diretriz para TC da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a taxa de sobrevida em um e quatro anos é de 66 e 54%, respectivamente (Bacal, 2009). A RC foi responsável por 18% das mortes na série de 778 pacientes estudado por Bocchi em 2001.

O Ecocardiograma é um método importante em todo processo do TC, no diagnóstico etiológico da cardiopatia do paciente, na avaliação da anatomia cardíaca, avaliação funcional dos ventrículos (funções sistólica e diastólica), avaliação hemodinâmica do coração, avaliação do coração do doador, acompanhamento cirúrgico, do pós-operatório imediato ao tardio, na avaliação da rejeição cardíaca através do estudo multirregional do ventrículo esquerdo com a técnica de Doppler tecidual e convencional, na avaliação da doença arterial coronariana do coração transplantado e de outras complicações cardíacas que acometem estes pacientes (Moreira, 2007).

1.1 - Tipos de Rejeição Cardíaca

A rejeição pode ser mediada por células ou anticorpos e se caracteriza por manifestações clínicas e/ou histopatológicas que se desenvolvem em forma de surtos. Com base no tempo pós-transplante e no mecanismo envolvido em sua ocorrência, pode ser classificada em vários tipos (Bacal, 1999).

Rejeição Hiperaguda (microvascular): ocorre minutos ou horas após a cirurgia, em decorrência da presença de anticorpos pré-formados após transfusão sanguínea, gravidez ou incompatibilidade do sistema ABO. Trata-se de quadro clínico grave e raro devido à necrose fibrinóide dos vasos do enxerto podendo levar a perda deste (Lindenfeld, 2004).

Aguda Humoral ou Vasculor: 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" (anticorpo monoclonal). 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 (Michaels, 2003).

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. Seu diagnóstico é classicamente realizado por BEM 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 (Billingham, 1990) (figuras 2 a 6).

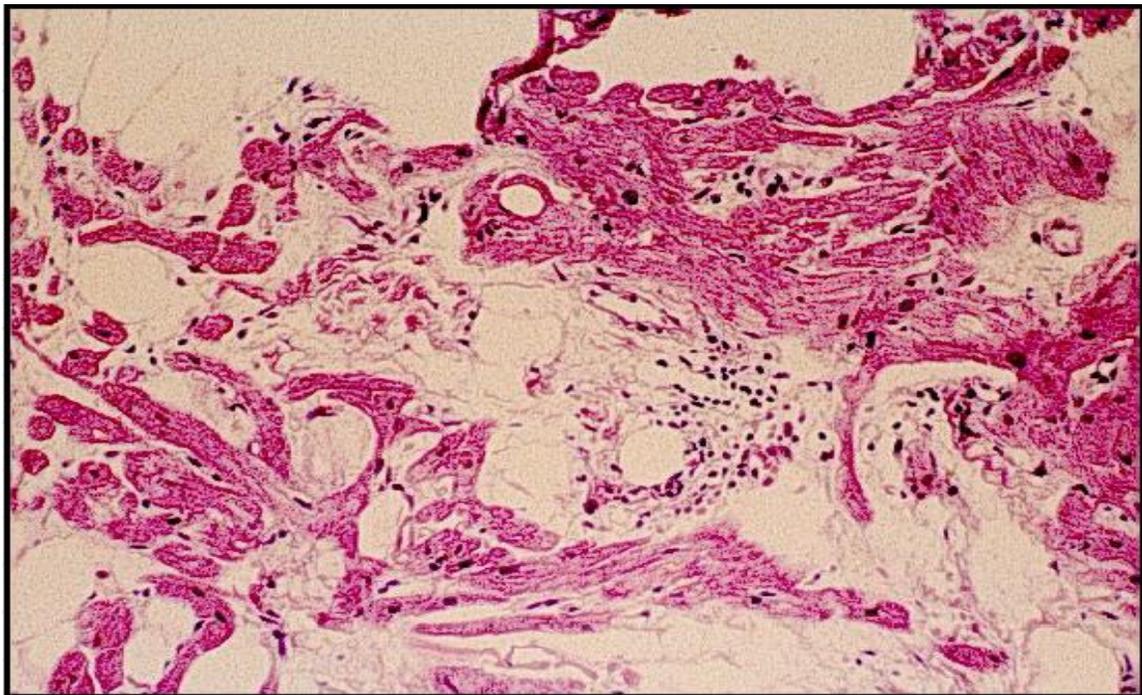


Figura 1 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1A com presença de infiltrado focal de mononucleares sem necrose de fibras cardíacas

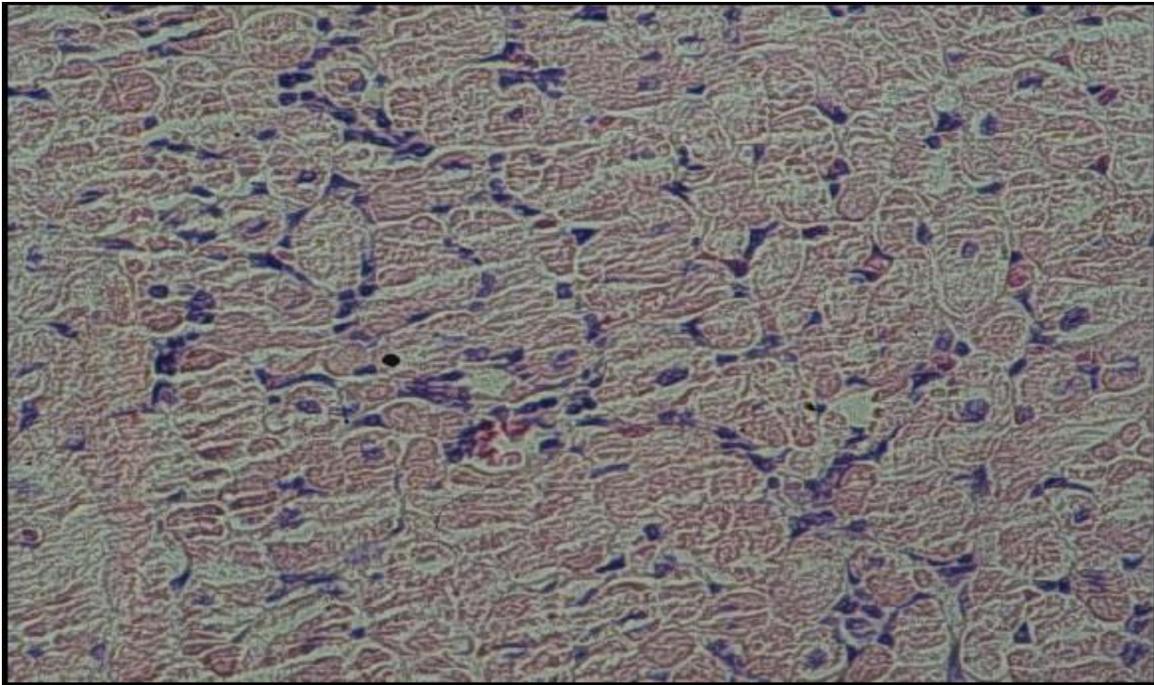


Figura 2 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1B com presença de infiltrado celular difuso e esparso sem necrose de fibras cardíacas

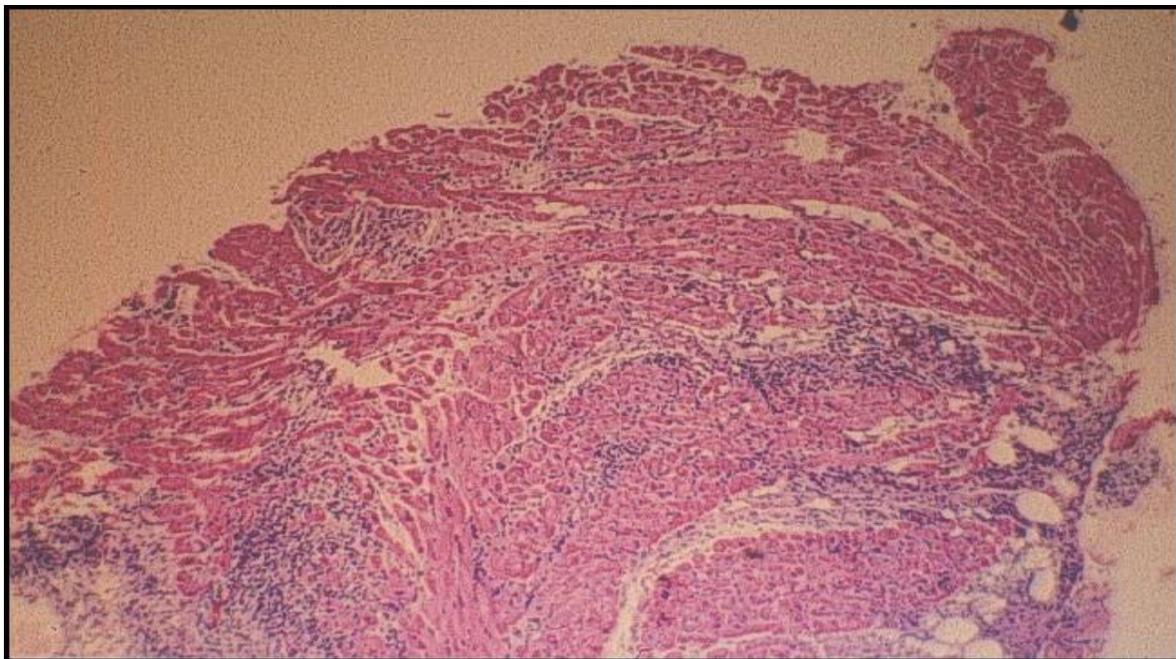


Figura 3 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 A com presença de infiltrado multifocal e vários focos de agressão às fibras cardíacas

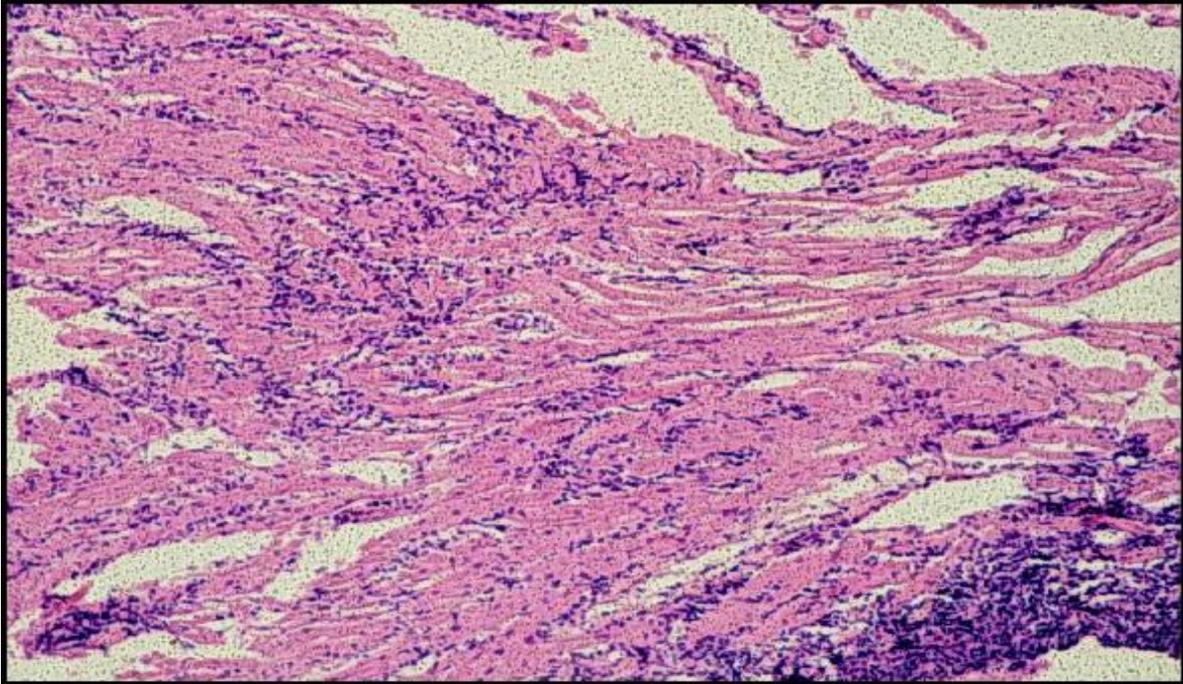


Figura 4 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 B com presença de infiltrado difuso e necrose de fibras cardíacas

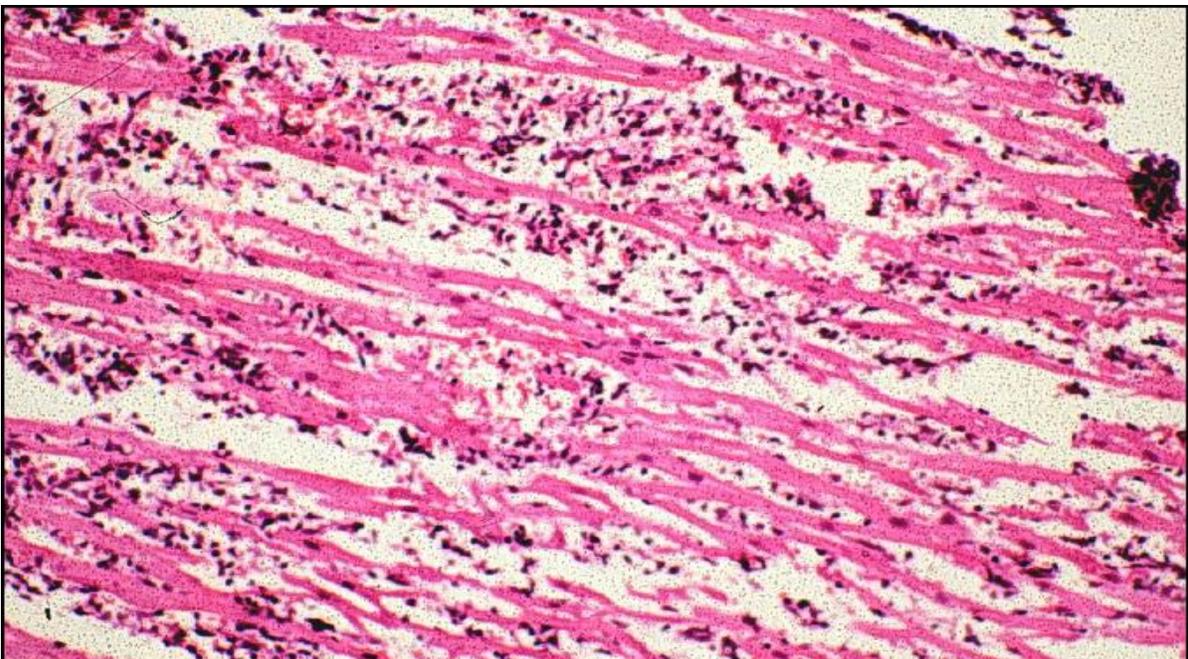


Figura 5 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 4 apresentando infiltrado difuso e agressivo, com presença de polimorfonucleares, hemorragia e necrose das fibras miocárdicas

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 (Bacal, 1999).

1.2 - Biópsia Endomiocárdica Ventricular

Esta técnica representou grande avanço no diagnóstico de RC, permitindo detecção confiável e reprodutível dessa complicação, principalmente após a adoção de critérios diagnósticos mais padronizados, amplamente difundidos por todo o mundo (Caves, 1973).

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 a 3% e na maioria das vezes, são complicações menores, como sangramento, infecção local, arritmias, pneumotórax e punção carotídea (Baraldi, 1993 e Bhat, 1993). No entanto, a ocorrência de insuficiência tricúspide importante pode-se dar após BEM repetidas no mesmo paciente, inclusive com necessidade de troca valvar (Chan, 1999); sua execução é feita na presença de sinais e sintomas sugestivos de RC, na suspeita de RC através de outros exames não invasivos e para avaliar a

resposta ao tratamento instituído. A avaliação de RC deve ser contínua em virtude de seu potencial risco de ocorrência à qualquer momento após o TC (Gradek, 2001).

Com a queda recentemente observada nas taxas e a menor gravidade dos episódios de RC, um grande número de BEM não apresenta rejeição significativa e sua realização periódica tem sido questionada (Spratt, 1991). Em consequência, observa-se importante perda na sensibilidade dos marcadores não invasivos de RC, o que dificulta seu diagnóstico. Desse modo, na atualidade, nenhum método não invasivo conseguiu substituir com segurança a necessidade de realização de BEM (Mehra, 2002). Mesmo assim, tem havido uma incessante procura por um método mais simples e eficiente para um melhor estudo e avaliação da RC (Menha, 2004).

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 pouco identificados na atualidade, através dos métodos convencionais disponíveis (St Goar, 1990).

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. 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 (Valantine, 2002).

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), (Schroeder, 1969) com relato de aumento de até 100% na massa do VE em casos com RC (Sagar, 1981). A presença de derrame pericárdico é comum no pós-operatório de TC; entretando o aumento de sua intensidade, assim como o aparecimento de um novo derrame, podem estar relacionados com a ocorrência e gravidade da RC (Ciliberto, 1995). A presença de alterações na função valvar, precocemente detectadas ao Doppler, também pode estar relacionada com a RC (Cladellas, 1986)

1.3.1 – Princípio Doppler

Em 1842, Christian Johann Doppler descreve a situação na qual uma fonte de ondas (sonoras ou eletromagnéticas), que está em movimento em relação a um receptor, altera a freqüência de onda durante este processo, aumentando a freqüência durante a aproximação da fonte e diminuindo durante o seu

distanciamento (Kawakama, 1993). Assim, na ultra-sonografia, o chamado efeito Doppler pode ser definido como sendo o princípio físico no qual se verifica a alteração da frequência das ondas sonoras refletidas quando o objeto (corpo) refletor se move em relação a uma fonte de onda sonora. Supondo que o transdutor do equipamento capte o movimento de um objeto analisado, deve-se esperar um deslocamento da frequência incidente sobre o objeto, promovendo aumento da resposta quando ambos se aproximam e redução quando se afastam.

No âmbito médico e veterinário, este efeito é usado durante o exame dos vasos sanguíneos. As hemácias em movimento dentro dos vasos, ao encontrarem uma onda sonora, comportam-se como corpos refletores. O estudo por meio do Doppler registra o movimento do sangue no sistema cardiovascular (Feigenbaum, 1986 e Vermillon, 1997).

Quando um feixe de ultra-som atinge uma estrutura em movimento, no caso do sistema circulatório as hemácias, a onda refletida sofre uma alteração de sua frequência, retornado ao transdutor com uma frequência diferente daquela emitida (Hatle, 1985). O aparelho de ecocardiograma analisa a diferença de frequência da onda emitida pelo transdutor e aquela refletida pela hemácia, comparando as duas formas de onda. Este é um processo físico complexo, conhecido como *fast Fourier transform* – FFT.

O gráfico resultante desse processo é denominado análise espectral e por convenção mostra o tempo na linha horizontal, a linha de base no centro, as frequências refletidas em direção ao transdutor acima de linha de base, as frequências que se afastam do transdutor abaixo da linha de base, com uma

escala de velocidade. A disposição gráfica do Doppler nos permite avaliar as características do fluxo (se laminar ou turbulento), a fase da ocorrência dentro do ciclo cardíaco (sístole ou diástole), sua direção e velocidade.

A) Doppler Espectral Pulsado

Um transdutor de Doppler pulsado contém um cristal piezoelétrico que transmite ondas curtas de ultra-som (pulsos) em intervalos regulares e recebe o sinal refletido no resto do tempo, comparando-o com aquele transmitido. A onda pulsada permite ao Doppler medir uma região específica dentro de um campo de imagem, possibilitando assim a medida da velocidade dentro dos vasos selecionados. A frequência com a qual os pulsos (sinais) são emitidos por segundo é chamada de frequência de repetição de pulso (PRF). O tempo entre o pulso e o eco depende do local de reflexão, embora seja possível localizar a fonte do eco retornado. Esta técnica permite precisar a localização do volume de tecido do qual o sinal Doppler de fluxo sanguíneo foi coletado, ao contrário do que ocorre com a técnica de Doppler contínuo. A região onde os sinais Doppler são mensurados é chamada de volume de amostra (ou gate). A PRF ultra-sônico introduziu novo parâmetro para a realização do exame, pois determina a frequência Doppler máxima detectável pelo equipamento sem ambigüidades (Szatmari, 2001 e Yanik, 2002). A frequência máxima amostrável sem ambigüidades é chamada frequência de Nyquist e o fenômeno de ambigüidade é conhecido como *aliasing* (do latim alias = de outra forma; neste caso, de outra

cor). A frequência de *Nyquist* (f_N) é obtida através da fórmula: $f_N = PRF/2$. Ou seja, toda vez que a frequência de deslocamento Doppler for maior que $PRF/2$ ocorrerá ambigüidade no sinal detectado, que se expressará no espectro de frequências, como a apresentação das maiores frequências reversas ou com sinal contrário, abaixo da linha de base (Cerri, 1998).

B) Doppler Tecidual

O Doppler Tecidual (TDI) é uma técnica que foi incorporada inicialmente à prática clínica, para avaliação da função cardíaca através do estudo regional das velocidades de movimentação miocárdica. Desde a sua primeira publicação (Isaaz, 1989), tem despertado grande interesse científico, com grande variedade de aplicações clínicas (Waggoner, 2001).

Trata-se de um método que utiliza os mesmos princípios de 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 (Isaaz, 2002).

Uma grande vantagem do TDI é a possibilidade de estudo da função sistólica e diastólica do músculo cardíaco, de modo instantâneo através da utilização de filtros que preservam os ruídos de baixa frequência produzidos pela movimentação da parede ventricular. O TDI 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; confirmado em recente estudo que demonstrou anormalidades na função sistólica ao TDI de pacientes com IC diastólica ou disfunção diastólica isoladamente, quando comparados com os do grupo de controle de pacientes normais (Yu, 2002).

1.3.2 - Índice de Performance Miocárdica

Recentemente foi proposto um novo índice de avaliação ventricular, obtido a partir do estudo com Doppler, que combina intervalos sistólicos e diastólicos do ciclo cardíaco, o Índice de Performance Miocárdica (IPM), também conhecido como índice de Tei, em homenagem a Chuwa Tei pela sua descrição em 1995.

O método permite avaliar a função global do ventrículo esquerdo, em repouso ou durante o estresse farmacológico (Gulati, 1996). Através desse índice não há necessidade de análise dos bordos ventriculares, indispensáveis para o cálculo da fração de ejeção, sendo dependente apenas dos fluxos transmitral e transaórtico.

Este índice consiste na soma do tempos de relaxamento isovolumétrico e de contração isovolumétrica do ventrículo esquerdo, dividido pelo tempo de ejeção do mesmo, associando parâmetros sistólicos e diastólicos, sendo 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 por outros autores como indicador de alto risco de morte de origem cardíaca ou IC (Oki, 1997). Parece ser independente da geometria da câmara, de alterações da frequência cardíaca ou pressão sanguínea (Srivastava, 2005 e Schertel, 1998) e da gravidade da regurgitação mitral; embora, parcialmente dependente apenas das variações de enchimento (Azevedo, 1995). É método reprodutível e correlaciona-se intimamente com medidas invasivas das funções sistólica e diastólica, seu valor em indivíduos normais é inferior a $0.39 \pm 0,05$ (Tei, 1995).

2 - OBJETIVO

Analisar o Índice de Performance Miocárdica como ferramenta para o diagnóstico de rejeição cardíaca e demonstrar sua possibilidade de triagem na seleção de pacientes para biópsia endomiocárdica.

3 – MÉTODO

3.1 – Casuística

No período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, foram avaliados pacientes com transplante cardíaco ortotópico, internados na Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo-SP, equipe do Dr. José Pedro da Silva, sendo estes encaminhados para realização biópsia endomiocárdica (considerada padrão ouro para o diagnóstico de rejeição), no Centro Integrado de Patologia deste mesmo hospital. Dentre as medicações utilizadas por esses pacientes, incluía-se: azatioprina, metotrexate, prednisona , micofelato de monofetil e ciclosporina.

3.2 – Critérios de Inclusão

- Pacientes com transplante cardíaco ortotópico por IC de qualquer etiologia com, no mínimo, sete dias de cirurgia;
- Idade superior a dezoito anos;
- Realização de ecocardiograma em no máximo sete dias após a biópsia endomiocárdica;
- Presença em ritmo cardíaco regular.

3.3 – Critérios de Exclusão

- Pacientes com janela ecocardiográfica tecnicamente inadequada para satisfatória qualidade de exame;
- Presença de ritmo cardíaco irregular;
- Pacientes em uso de marcapasso cardíaco;
- Biópsia endomiocárdica com material insuficiente ou de diagnóstico inconclusivo;
- Febre no momento da realização do exame.

3.4 – Caracterização do Estudo

Foram avaliados nesse estudo 58 participantes, que concordaram em se submeter ao protocolo de estudo, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo-SP com o protocolo de número 376-08 (anexo 2).

3.5 – 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 técnica (duplo cego). Os resultados do exame ecocardiográfico foram correlacionados com os resultados da BEM, considerando-se a presença ou ausência de RC.

O grupo controle foi constituído de 17 (29,3 %) indivíduos voluntários hígidos e assintomáticos, com exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e ecocardiograma considerados normais e sem antecedentes de doença cardiovascular ou sistêmica. O grupo de pacientes transplantados foi subdividido de acordo com a presença de rejeição cardíaca, sendo 22 indivíduos (37,9%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 19 (32,8%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1). Todos os grupos apresentavam a mesma distribuição de idade, peso, altura e superfície corporal (SC). Cinco indivíduos foram retirados do trabalho; sendo dois por febre, dois por material insuficiente da BEM e um por apresentar arritmia cardíaca.

3.6 – Avaliação Clínica

Por ocasião da indicação da BEM, os pacientes eram submetidos à anamnese e exame clínico, onde foram classificados segundo a New York Heart Association (NYHA), para quantificar a extensão da insuficiência cardíaca, através da avaliação funcional quanto à realização de atividade física (Little, 1994) (tabela 1).

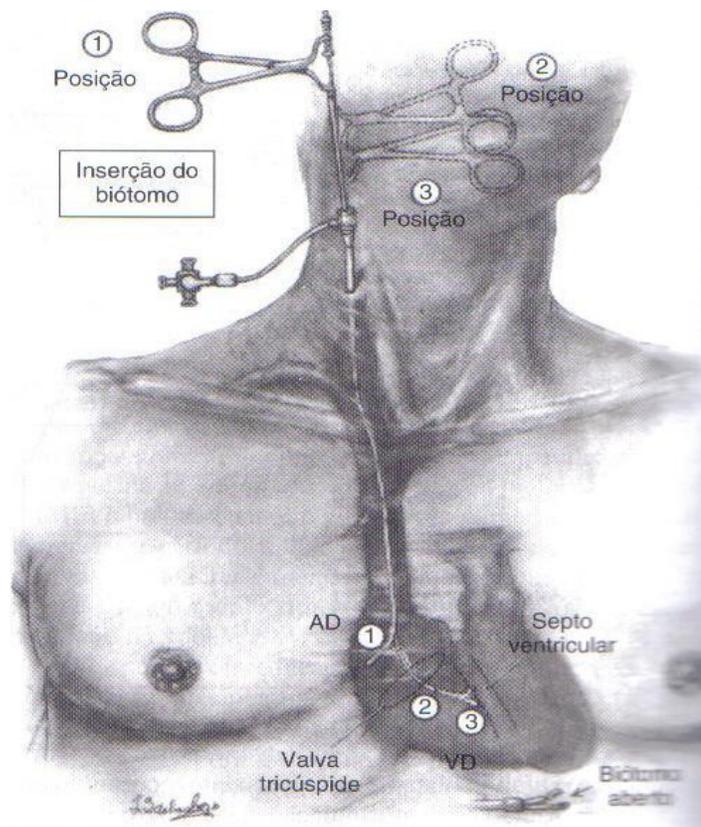
Tabela 1 – Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Classe Funcional	Características clínicas
I	Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades rotineiras.
II	Leves sintomas e limitações em atividades rotineiras. Confortáveis no repouso.
III	Com limitação importante na atividade física; atividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso.
IV	Severas limitações. Sintomas presentes mesmo em repouso.

3.7 – Biópsia Endomiocárdica Ventricular

As biópsias foram obtidas no centro cirúrgico, realizadas através da punção da veia jugular interna e sob radioscopia, sendo retirados fragmentos do miocárdio do ventrículo direito e enviados para análise anatomopatológica por patologista

experiente; os resultados foram descritos segundo os critérios da “International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT” (Billingham, 1990). Após remoção da bainha, foi obtida hemostasia por compressão local (figura 1).



Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares, 7ª edição

Figura 6 – Punção da veia jugular interna para realização de biópsias endomiocárdicas utilizando-se biótomo 8 F pela técnica de Seldinger modificada removendo fragmentos da região septal do ventrículo direito para estudo anatomo-patológico.

As biópsias foram consideradas adequadas quando se obtiveram pelo menos três fragmentos de miocárdio para serem analisados por microscopia óptica, após fixação em formalina a 10% com coloração das lamina por

hematoxicilina / eosina e classificadas em grau 1A e 1B, grau 2, grau 3A e 3B, grau 4 (tabela 2).

Tabela 2 – Correlação entre o grau de rejeição celular e sua intensidade

Grau	Descrição	Intensidade da Rejeição
	Sem Rejeição	
1 A	Infiltrado focal sem necrose de fibra	Leve
1 B	Infiltrado difuso sem necrose de fibra	Leve
2	Um foco de agressão à fibra por infiltrado inflamatório	Moderada Focal
3 A	Dois a três pequenos focos de agressão com discreto infiltrado inflamatório ou vários focos de agressão à fibra	Moderada
3 B	Infiltrado difuso agredindo a fibra	Moderada / Intensa
4	Infiltrado inflamatório difuso com neutrófilos, hemorragia, necrose de fibra e vasculite	Intensa

Recentemente, uma nova classificação apenas em três graus foi proposta: o grau 1R (rejeição leve, baixo grau), correspondente aos graus 1A, 1B e 2; o grau 2R (rejeição moderada, grau intermediário), correspondente ao grau 3A e o grau 3R (rejeição intensa, alto grau), equivalente aos graus 3B e 4 (Stewart S, 2005).

3.8 – 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). 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. Todas as medidas uni e bidimensionais das estruturas cardíacas, foram realizadas de acordo com as recomendações da “American Society of Echocardiography – ASE” (Sahn, 1978 ; Schiller, 1989 e Lang, 2005).

Todos os exames foram realizados por um observador e revisados imediatamente por um segundo observador, que desconhecia a o resultado do primeiro exame, para a exclusão a variabilidade intra e interobservador. Caso houvesse divergência na análise ecocardiográfica, um terceiro ecocardiografista seria designado; entretanto, não houveram divergências ecocardiográficas. Os ecocardiografistas foram os mesmos durante a realização de todo o estudo, apresentavam alto grau de experiência e possuíam treinamento nível III segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (Jorge, 2004). Foram obtidas três medidas de cada variável ecocardiográfica e sua média aritmética foi utilizada para análise.

A) Cálculo da massa miocárdica – Fórmula e Indexação

O cálculo da massa miocárdica foi realizado utilizando-se o modo M, orientado pelo exame bidimensional e com o auxílio da frequência de segunda harmônica como recurso tecnológico para melhor resolução das bordas. As imagens foram adquiridas através do corte paraesternal transversal, sendo medidas em ordem, a espessura do septo interventricular, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (Sahn, 1978).

Em estudo envolvendo achados de necropsia de 52 pacientes, Devereux e Reichek em 1977, propuseram uma equação em que foi empregada a convenção da ASE na tentativa de reduzir discrepâncias verificadas. A fórmula chamada anatômica ou de Devereux (abaixo), passou a ser recomendada para o cálculo da massa miocárdica e a validação com achados de necropsia atingiu boa correlação ($r = 0,90$).

$$\text{Massa VE (g)} = 0,8 \{1,04[(\text{DDVE} + \text{Ppdias} + \text{Sepdias})^3] - [(\text{DDVE})^3]\} + 0,6\text{g}$$

DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, Ppdias = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e Sepdias = espessura do septo interventricular

Para a redução da variabilidade tanto para o tamanho corporal quanto para o sexo, a massa miocárdica foi indexada para a superfície corporal empregando a fórmula de Dubois em 1916 (figura 7).

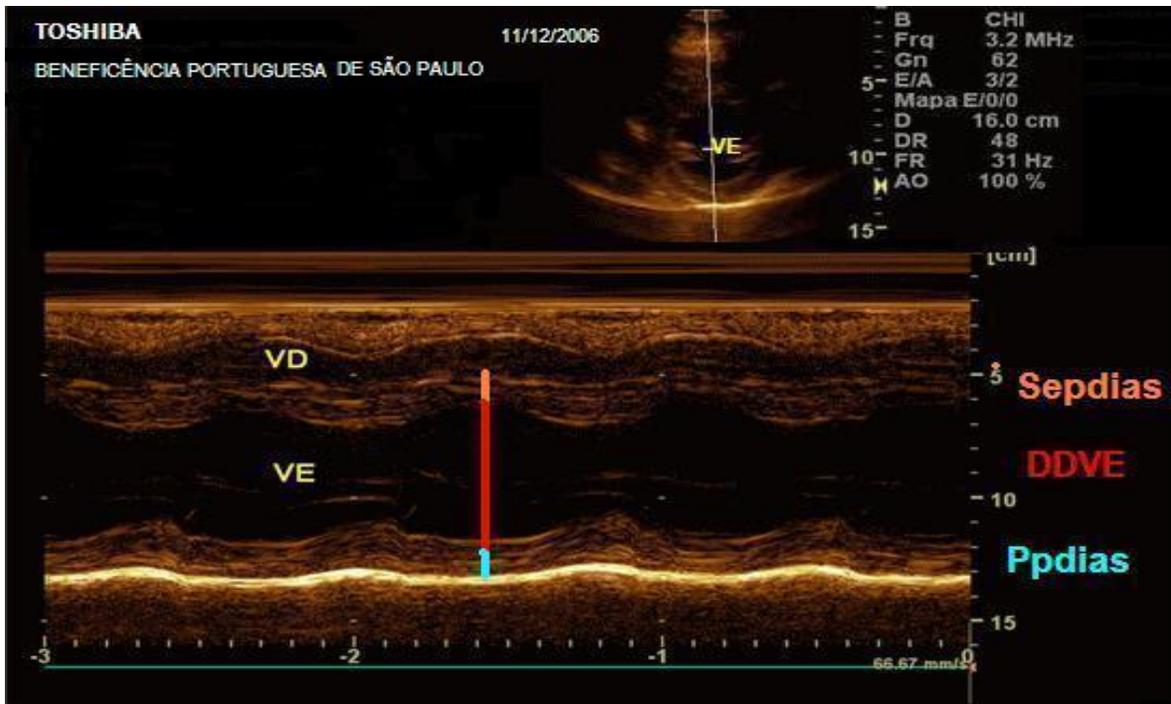


Figura 7 – Imagem ecocardiográfica do modo M ao nível dos músculos papilares da valva mitral para a medida das variáveis e cálculo da massa miocárdica. VD = ventrículo direito (amarelo), VE = ventrículo esquerdo (amarelo), DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (vermelho), Ppdias = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (azul) e Sepdias = espessura do septo interventricular (laranja).

B) Função Sistólica pelo Método Bidimensional

A avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi realizada pelo método bidimensional (método de Simpson), onde a cavidade é dividida em um número de cilindros de igual espessura e o volume é calculado a partir dos dois diâmetros do mesmo, nos cortes apical de duas e quatro câmaras. A somatória dos volumes dos cilindros, na sístole e diástole, fornece os volumes sistólico e diastólico e a partir de então, é determinada a fração de ejeção (figuras 8 e 9).



Figura 8 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em diástole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras. VE = ventrículo esquerdo, VD = Ventrículo direito, AE = átrio esquerdo e AD = átrio direito.



Figura 9 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em sístole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras. VE = ventrículo esquerdo, VD = Ventrículo direito, AE = átrio esquerdo e AD = átrio direito

O valor normal da fração de ejeção por este método é superior a 50%, sendo considerada disfunção sistólica global discreta valores entre 40 a 49%, disfunção sistólica moderada valores entre 30 a 39% e disfunção sistólica importante valores inferiores a 29% (Schiller, 1978). Este método foi preferido em relação aos demais pois é o de escolha para corações com alteração contrátil segmentar, independente de suas dimensões.

C) Função Diastólica pelo Doppler Convencional

A função diastólica pelo Doppler convencional foi realizada através da análise do fluxo transvalvar mitral. 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 realizadas as seguintes medidas (figuras 10 e 11) (Apleton, 1997).

- velocidade de pico da onda E, em cm/s, (E), que representa o fluxo sanguíneo na fase de enchimento rápido ou precoce do ventrículo esquerdo;
- velocidade de pico da onda A, em cm/s, (A), que representa o fluxo transvalvar durante a contração atrial ou fase tardia da diástole;
- relação entre as velocidades das ondas E e A (Rel E/A);

- tempo de desaceleração da onda E, em ms, (DT), que é o intervalo correspondente ao tempo decorrido desde o pico da onda E até o ponto de interseção do segmento de reta, traçado na fase de desaceleração e projetado até a linha de base;
- 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.

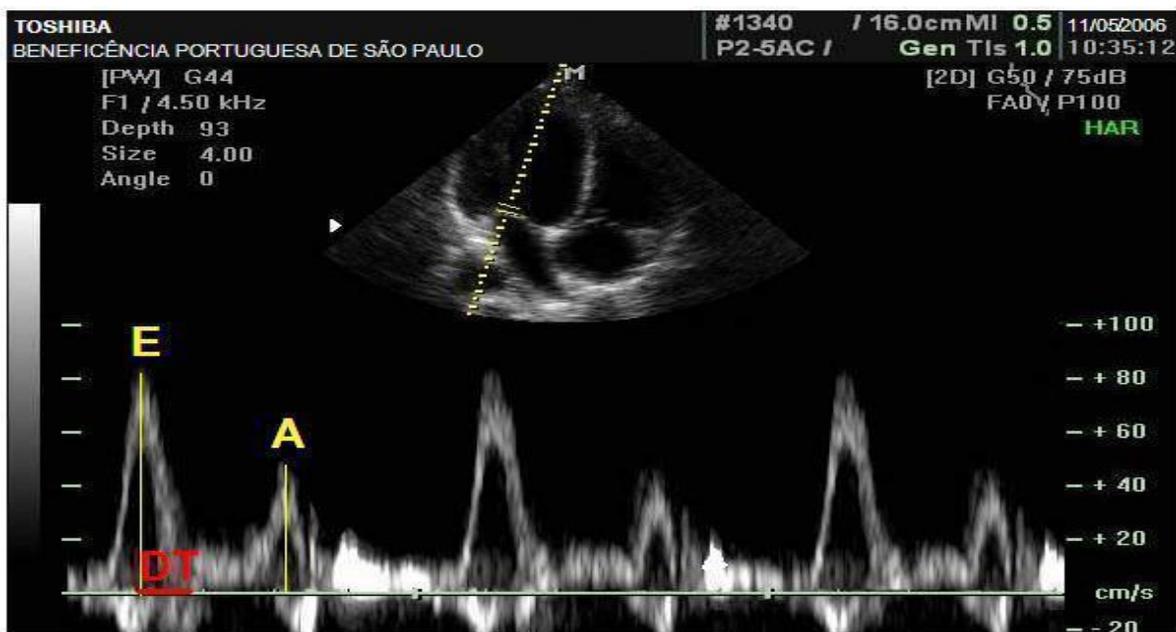


Figura 10 – Imagem ecocardiográfica da identificação das ondas do fluxo transvalvar mitral ocorridas durante a diástole ventricular (em amarelo) e intervalo de tempo correspondente a desaceleração da onda E (em vermelho). E = fase enchimento rápido, A = fase de contração atrial e DT = tempo de desaceleração da onda E.

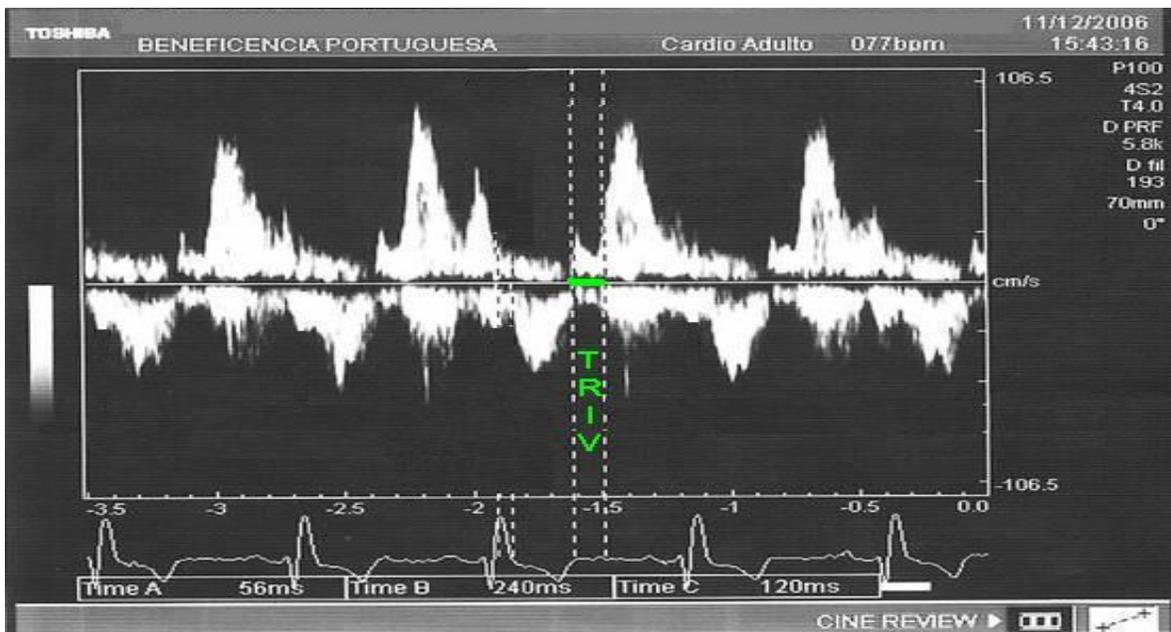


Figura 11 – Imagem ecocardiográfica da identificação do intervalo correspondente ao tempo de relaxamento isovolumétrico (em verde). TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico.

D) Função Diastólica pelo 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. Pode-se 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 TDI no local escolhido (Isaaz, 2002). A função diastólica pelo TDI foi realizada com amostra de volume posicionada na região basal da parede lateral, na topografia do anel mitral, permitindo que as ondas ultrassônicas fossem as mais paralelas possíveis; em detrimento da região apical, onde a movimentação é praticamente

perpendicular ao feixe de ultra-som, subestimando a medida das velocidades neste local. As imagens foram obtidas no plano apical quatro câmaras com o paciente em apnéia expiratória e realizadas as seguintes medidas (figura 12) (Waggoner, 2001).

- velocidade de pico da onda S, em cm/s, (S), que representa a fase de ejeção do ventrículo esquerdo;
- velocidade de pico da onda E' (E'), em cm/s, que representa o componente protodiastólico durante a fase de enchimento rápido;
- velocidade de pico da onda A' (A'), em cm/s, que representa o componente telediastólico.

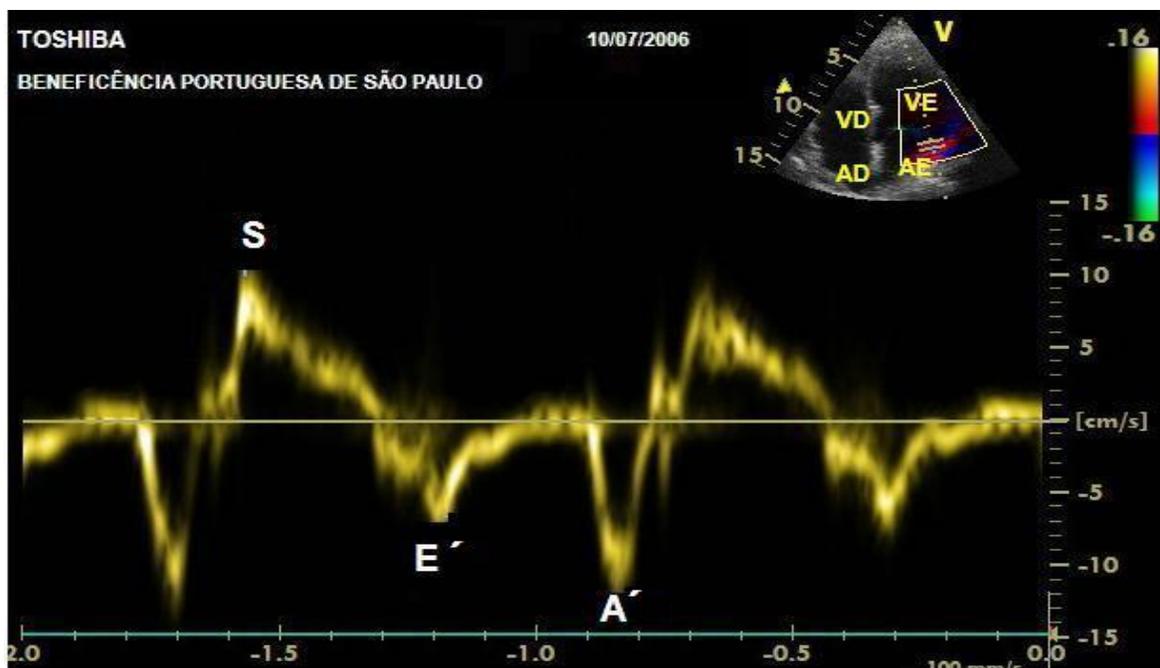


Figura 12 – Imagem ecocardiográfica bidimensional em plano apical quatro câmaras, observando-se o posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE (barras horizontais laranjas). Análise espectral das curvas de velocidades ao Doppler tecidual no anel mitral lateral do VE (abaixo) com curva positiva, 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, E´= velocidade diastólica precoce, S= velocidade de pico sistólico, VD= ventrículo direito, VE= ventrículo esquerdo

3.9– Índice de Performance Miocárdica

O Índice de Performance Miocárdica expressa a função sisto-diastólica ventricular e foi obtido pela análise dos fluxos transvalvar mitral e transvalvar aórtico. Para a determinação do fluxo transvalvar mitral, a amostra volume foi posicionada ao nível das extremidades dos folhetos desta 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 (figuras 13 e 14). As imagens foram obtidas no plano apical quatro câmaras com o paciente em apnéia expiratória e realizadas as seguintes medidas (Waggoner, 2001).

- 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.

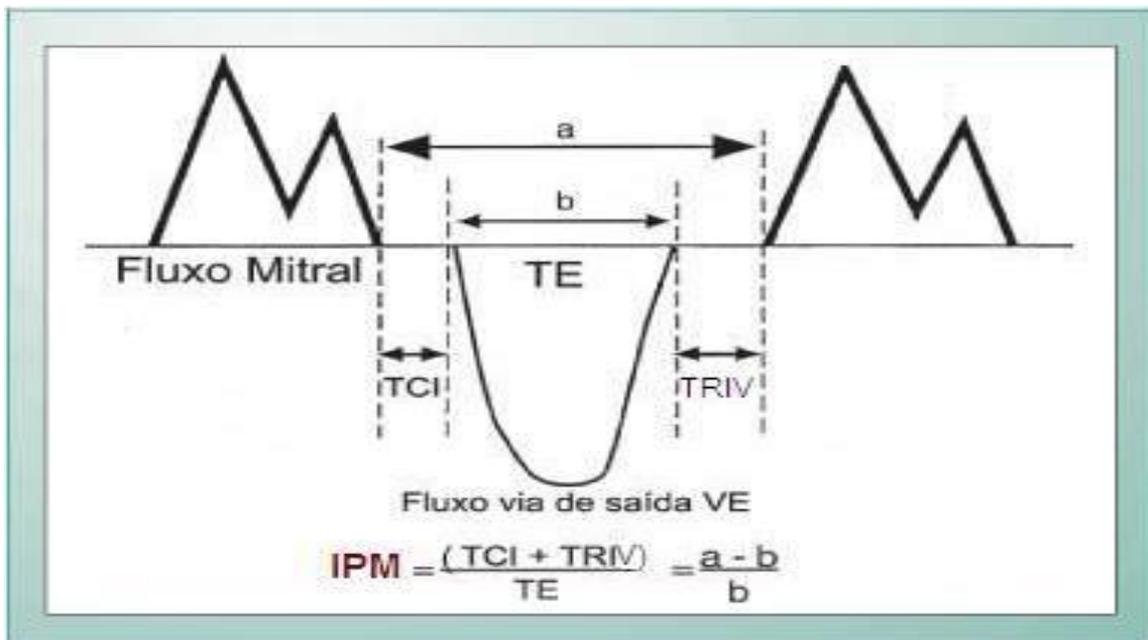


Figura 13 - Representação matemática para o cálculo do IPM. O esquema mostra o fluxo mitral (superior) e o fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo (inferior) do ciclo cardíaco. a = intervalo sistólico, b = tempo de ejeção, IPM = Índice de performance miocárdica, TCI = tempo de contração isovolumétrica, TE = tempo de ejeção, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico e VE = ventrículo esquerdo.

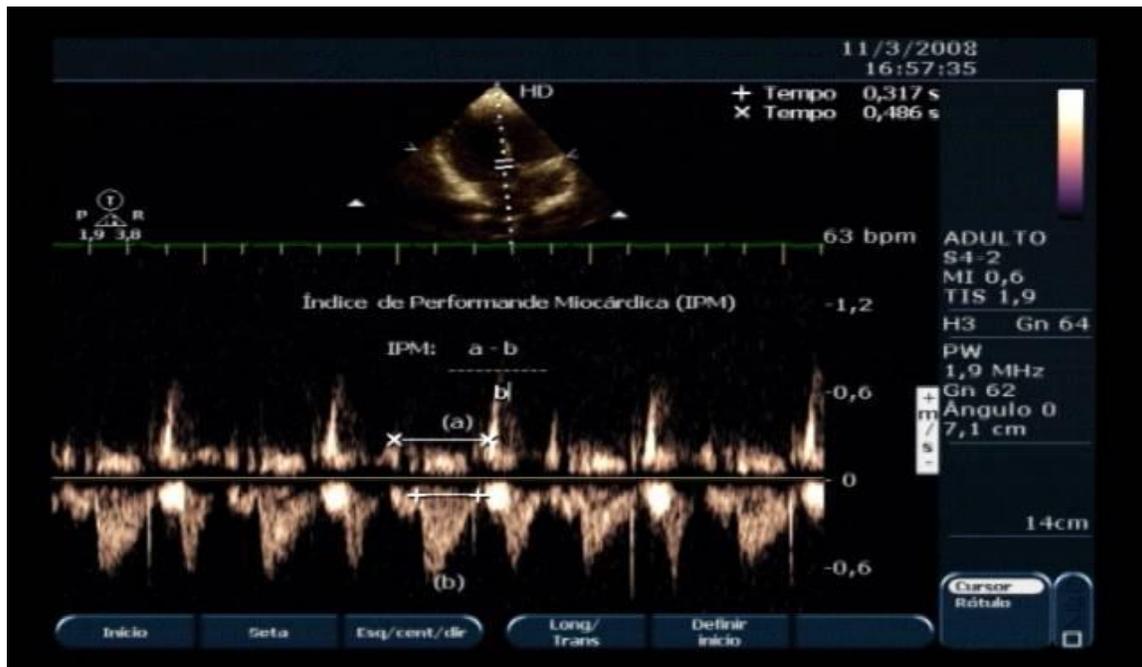


Figura 14 – Imagem ecocardiográfica mostrando os fluxos transvalvares mitral (curva positiva – acima da linha de base) e aórtico (curva negativa – abaixo da linha de base). a = intervalo sistólico, b = tempo de ejeção e IPM = Índice de performance miocárdica.

3.10 – Análise Estatística

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows* versão 12 e *R: A language and environment for statistical computing* (R Development Core Team, 2007). 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, média, desvio-padrão, mediana e intervalo inter-quartil das variáveis de

interesse. Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo inter-quartilico; os dados qualitativos foram representados por meio de freqüências. Análises gráficas também são apresentadas (Morretin, 2003).

O teste de Qui-quadrado foi utilizado para verificar se as proporções de homens e mulheres, de brancos e negros/pardos nos grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição são homogêneas. Para a comparação entre os três grupos de interesse, foi utilizado a ANOVA para o caso de normalidade (verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov) e homocedasticidade (verificada por meio do teste de Levene) entre as variáveis; caso contrário, optou-se por utilizar o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (Siegel, 1988 e Noether, 1990).

Para a comparação das variáveis: idade, altura, peso, superfície corporal (SC), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), volume diastólico do ventrículo esquerdo (VDVE), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), volume sistólico do ventrículo esquerdo (VSVE), índice de massa miocárdica indexada para a superfície corporal (IndM/SC), tempo de desaceleração da onda E (DT), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade de pico da onda A (A), velocidade de pico da onda E (E), relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral (Rel E/A), velocidade de pico sistólica (S), velocidade diastólica precoce (E') e velocidade diastólica tardia (A) entre os três grupos foi utilizada a ANOVA. Para a comparação das variáveis: espessura do septo interventricular em diástole (Sepdias), espessura da parede posterior do

ventrículo esquerdo em diástole (Ppdias), espessura relativa de parede (EspR), fração de ejeção (FE), tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (b), sístole ventricular esquerda (a), índice de performance miocárdica (IPM) e relação entre as velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (Rel E/E') entre os três grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Em ambas análises, ANOVA e teste de Kruskal-Wallis, caso a hipótese de igualdade das médias ou medianas dos três grupos não fosse rejeitada, foi realizado um teste de comparações múltiplas para identificar quais grupos apresentavam diferenças estatisticamente significativas.

A análise de curva ROC foi utilizada com o intuito de investigar pontos de cortes para discriminar pacientes não transplantados versus pacientes transplantados e num segundo momento para discriminar pacientes transplantados sem rejeição e com rejeição.

4 - RESULTADOS

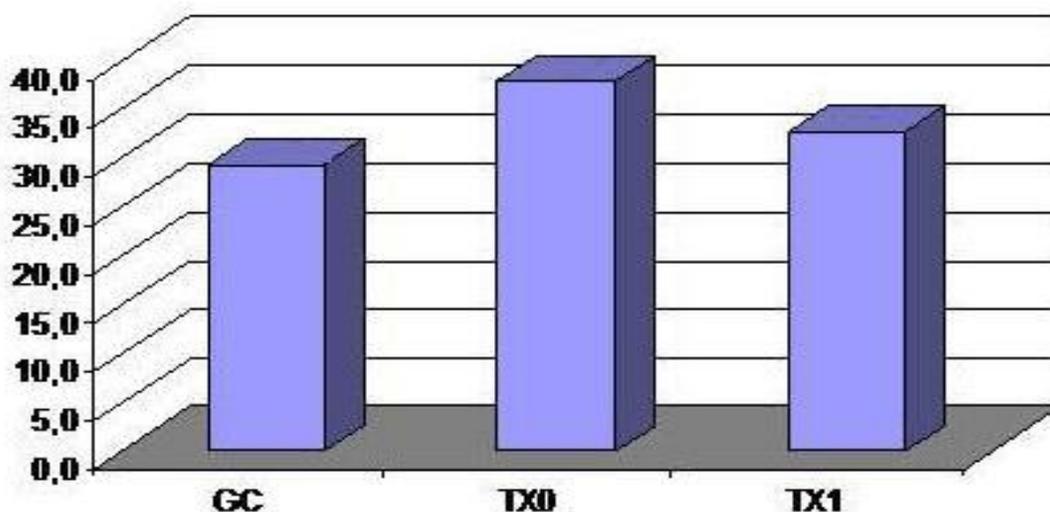
A amostra analisada foi constituída por um total de 58 pacientes, sendo 17 (29,3 %) indivíduos hígidos pertencentes ao grupo controle (GC) e 41 indivíduos submetidos a transplante cardíaco (TC); sendo estes subdivididos em 22 (37,9 %) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 19 (32,8%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1) (tabela 3 e Gráfico 1).

Tabela 3 – Frequência e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição

Grupos	Frequência	Frequência
	Absoluta (n)	Relativa (%)
GC	17	29,3
TX0	22	37,9
TX1	19	32,8

GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição

Gráfico 1 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo o grupo



GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição.

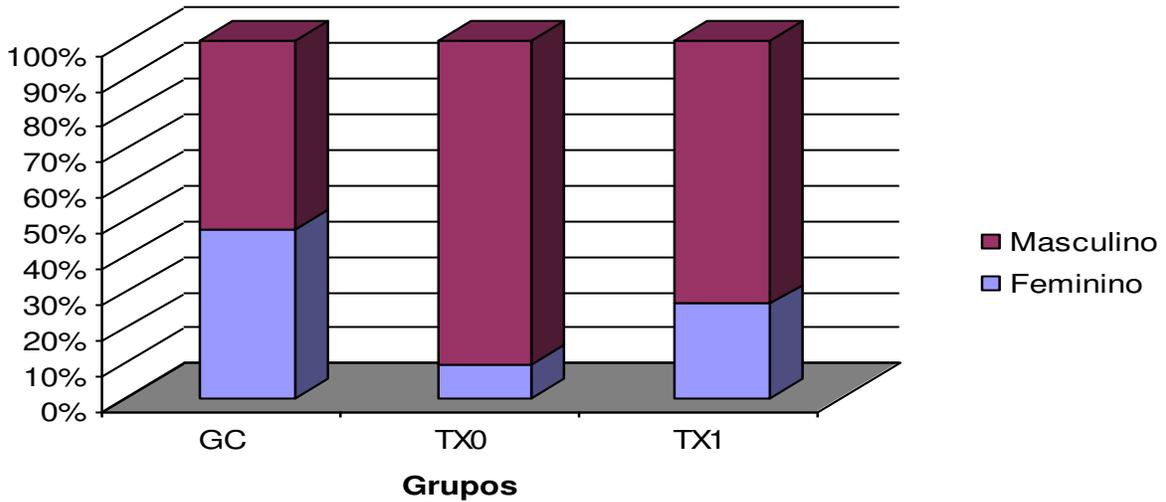
Dentre os indivíduos analisados notamos que a proporção de mulheres nos grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição são diferentes (52,9%, 90,9% e 73,7% respectivamente), logo os grupos não são homogêneos segundo gênero ($p=0,027$). O mesmo não ocorre para a raça, pois notamos que os grupos mostram-se homogêneos segundo esta variável ($p=0,782$) (tabela 4, gráficos 2 e 3).

Tabela 4 – Frequência absoluta e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição segundo gênero e raça

		GC	TX0	TX1	p-valor*
		N	N	N	
		(%)	(%)	(%)	
Gênero	Feminino	8 (47,1)	2 (9,1)	5 (26,3)	0,027
	Masculino	9 (52,9)	20 (90,9)	14 (73,7)	
Raça	Branco	15 (88,2)	20 (90,9)	18 (94,7)	0,782
	Negro/Pardo	2 (11,8)	2 (9,1)	1 (5,3)	

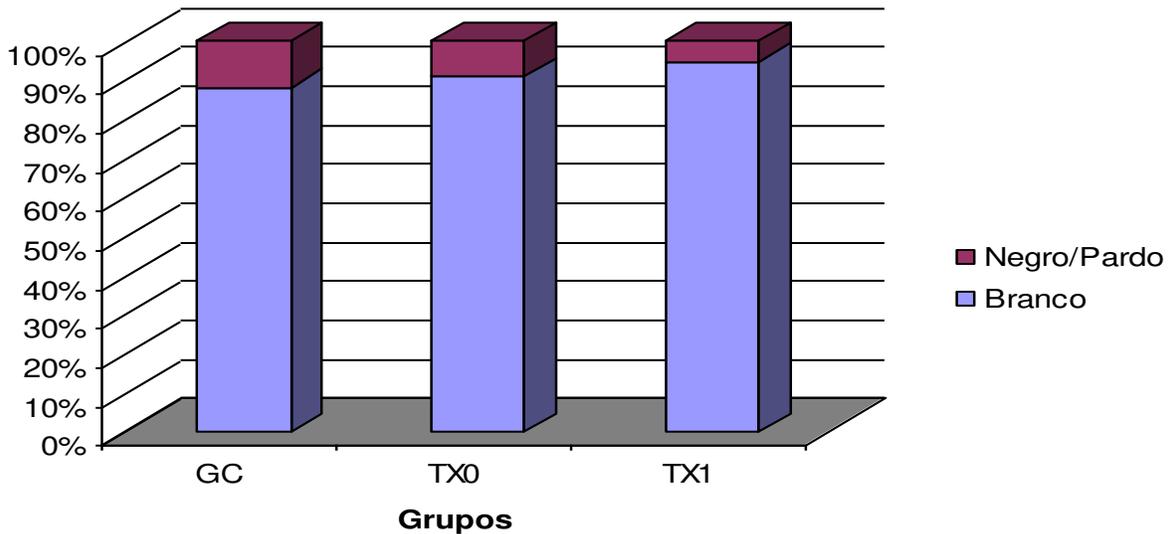
* Teste Qui-Quadrado, GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, N Frequência absoluta e (%) Frequência relativa.

Gráfico 2 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo o gênero por grupo



GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição.

Gráfico 3 – Gráfico da demonstração do percentual de pacientes segundo a raça por grupo



GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição.

Os grupos também não diferiram estatisticamente em relação à idade, peso, altura e superfície corporal, demonstrando portanto a mesma homogeneidade entre estas proporções, tornando-as semelhantes entre si (tabela 5 e gráficos 4 a 7).

Tabela 5 – Média, desvio-padrão e *p*-valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição.

	GC	TX0	TX1	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	<i>p</i> -valor*
Idade (anos)	38,47 (11,17)	41,18 (13,83)	45,95 (12,87)	0,212
Peso (kg)	71,95 (15,90)	68,68 (13,14)	66,09 (11,91)	0,442
Altura (m)	1,66 (0,11)	1,67 (0,05)	1,68 (0,06)	0,894
SC (m ²)	1,82 (0,25)	1,78 (0,18)	1,75 (0,17)	0,603

*ANOVA, DP = Desvio-padrão, GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, SC = Superfície Corporal.

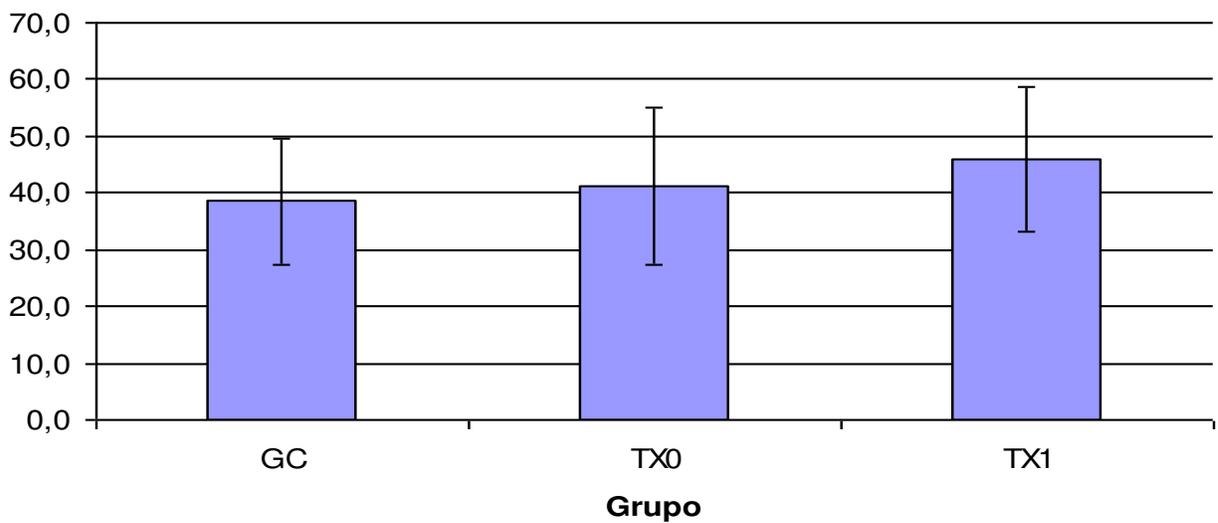


Gráfico 4 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável da idade, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,212$

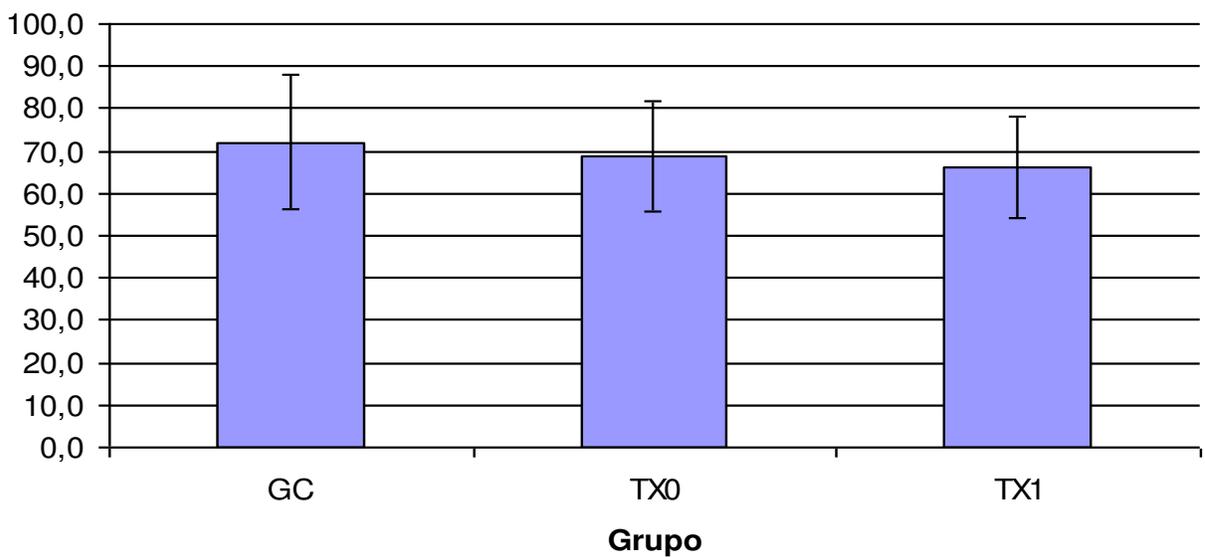


Gráfico 5 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável do peso, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,442$

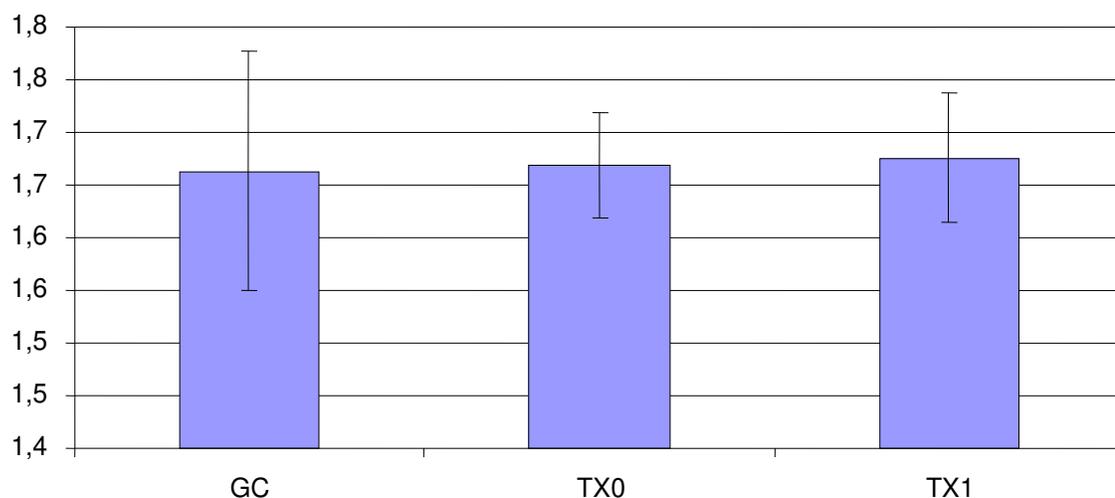


Gráfico 6 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável da altura, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,894$

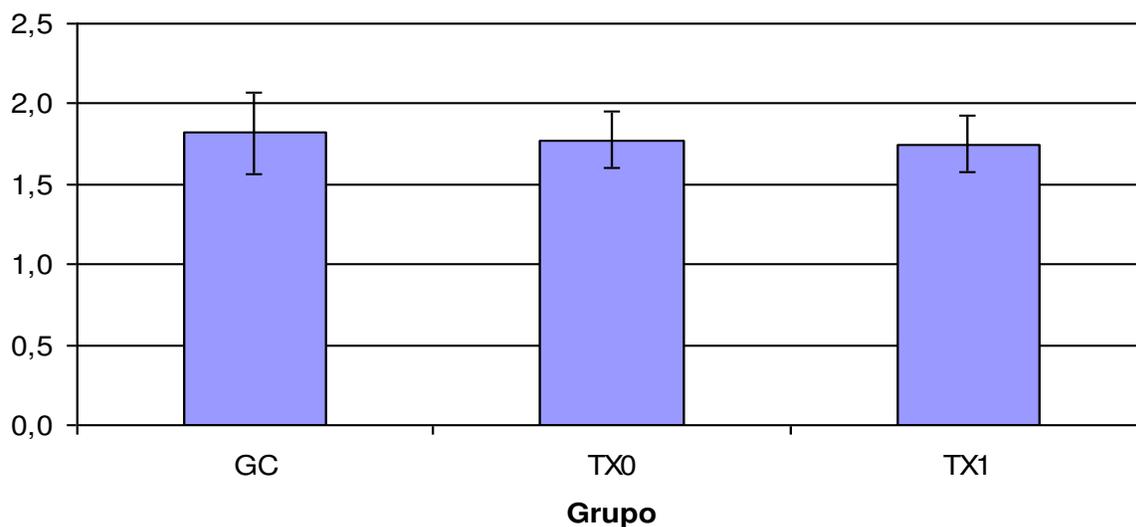
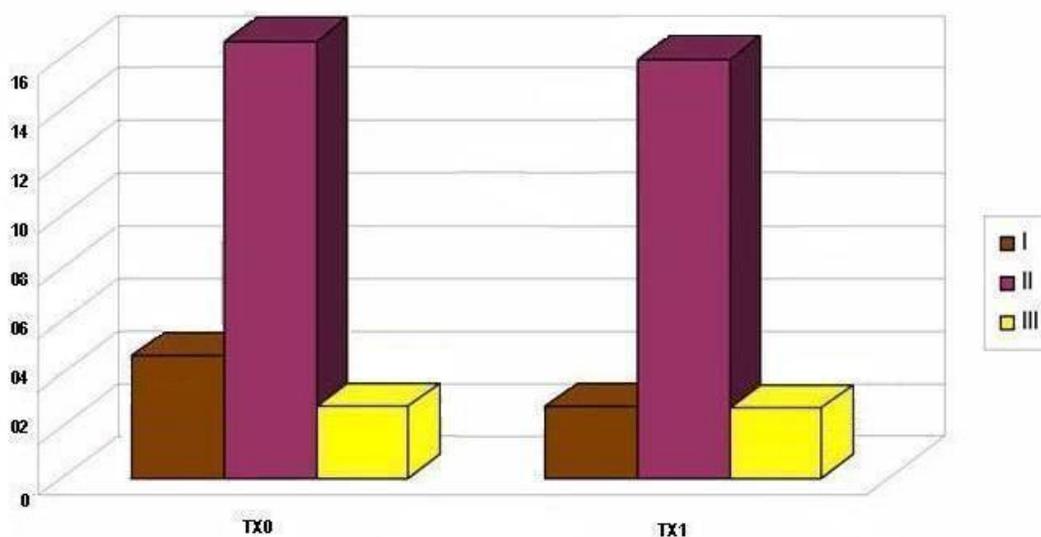


Gráfico 7 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável SC, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,603$

No momento da realização das BEM, quatro pacientes encontravam-se em classe funcional I, dezesseis pacientes em classe funcional II e dois pacientes

em classe funcional III dentre os transplantados sem rejeição; dois pacientes encontravam-se em classe funcional I, quinze pacientes em classe funcional II e dois pacientes em classe funcional III entre os transplantados com rejeição (gráfico 8).

Gráfico 8 – Gráfico da distribuição dos pacientes transplantados de acordo com a classe funcional e presença de rejeição cardíaca



TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição

Entre os 41 pacientes transplantados estudados, vinte e dois não apresentaram RC, seis apresentaram rejeição IA, onze rejeição IB e dois rejeição II. A tabela 6 apresenta as distribuições de acordo com os resultados das BEM.

Tabela 6 – Grau e frequência dos pacientes submetidos à BEM, com classificação de rejeição de acordo com ISHLT

Grau de RC	Absoluta (n)	Relativa (%)
	22	53,65
1 A	06	14,63
1 B	11	26,82
2	02	4,87
3 A até 4	00	0,0
TOTAL	41	100,0

RC = Rejeição Cardíaca, (n) = Frequência absoluta de pacientes transplantados, (%) = Frequência relativa de pacientes transplantados

A etiologia mais freqüente para indicação de TC foi a cardiomiopatia dilatada idiopática (32%), seguida da chagásica (27%), da isquêmica (17%), de causa indeterminada (17%), da cardiopatia valvar (5%) e da cardiomiopatia restritiva (2%) (gráfico 9 e tabela 7).

Gráfico 9 – Gráfico de distribuição da frequência relativa da etiologia para indicação de transplante cardíaco nos 41 transplantados estudados

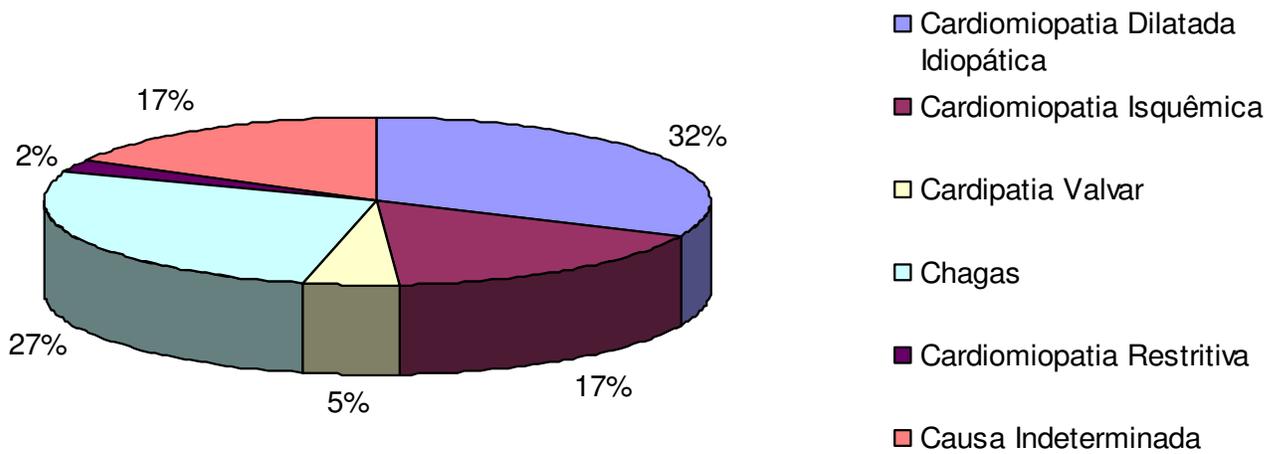


Tabela 7 – Distribuição da frequência absoluta da etiologia para indicação de transplante cardíaco na amostra avaliada.

Etiologia	Frequência Absoluta
Miocardiompatia dilatada idiopática	13
Miocardiompatia chagásica	11
Miocardiompatia isquêmica	07
Causa indeterminada	07
Cardiompatia valvar	02
Miocardiompatia restritiva	01

Com o intuito de avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo e também de quantificar o seu peso, foram analisadas a fração de ejeção e as variáveis responsáveis pelo cálculo da massa ventricular (tabelas 8 e 9).

Tabela 8 – Média, desvio-padrão e *p*-valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função sistólica e da massa ventricular

	GC		TX0		TX1		<i>p</i> -valor*	Comparações múltiplas ⁺
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
DDVE (mm)	47,47	3,64	45,79	4,07	45,51	5,27	0,359	–
VDVE (ml)	105,61	18,78	97,35	20,92	96,69	26,35	0,416	–
DSVE (mm)	29,41	3,50	30,16	5,39	29,68	6,02	0,898	–
VSVE (ml)	34,08	9,58	37,25	17,36	36,30	19,96	0,834	–
IndM/SC (g/m ²)	86,79	15,92	111,53	26,55	112,61	31,34	0,005	GC ≠ Tx0 GC ≠ Tx1 Tx0 = Tx1

* ANOVA; DP = Desvio-padrão, 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, DSVE = Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, VSVE = Volume sistólico do ventrículo esquerdo e IndM/SC= Índice de massa ventricular indexado à superfície corporal.

Através desta exposição, observa-se para a variável IndM/SC que a média do grupo controle é menor que a média do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e também é menor que a média do grupo de pacientes transplantados com rejeição; não havendo diferença entre as médias dos grupos de pacientes transplantados sem rejeição e com rejeição. Para as

variáveis DDVE, VDVE, DSVE e VSVE, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi detectada (gráficos 10 a 14).

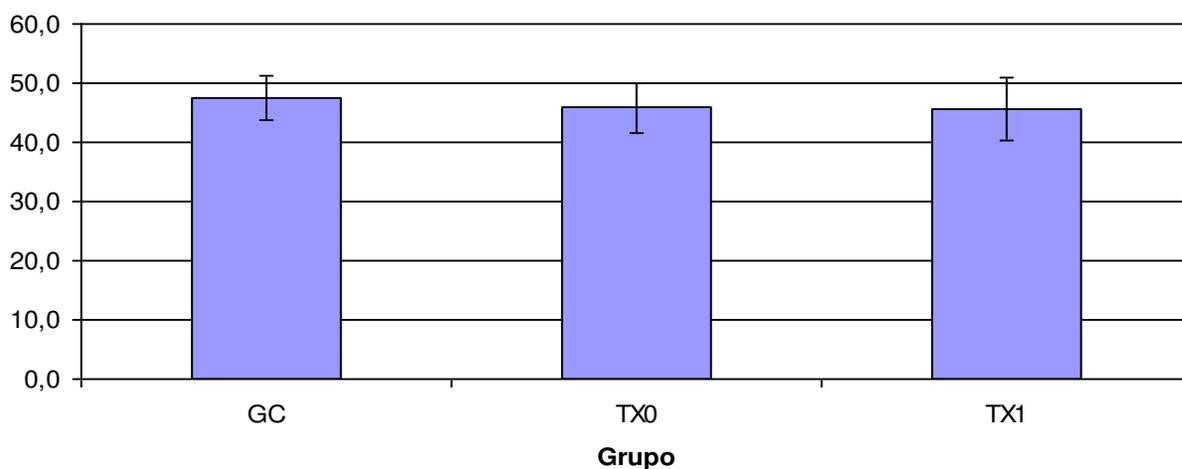


Gráfico 10 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DDVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,359$

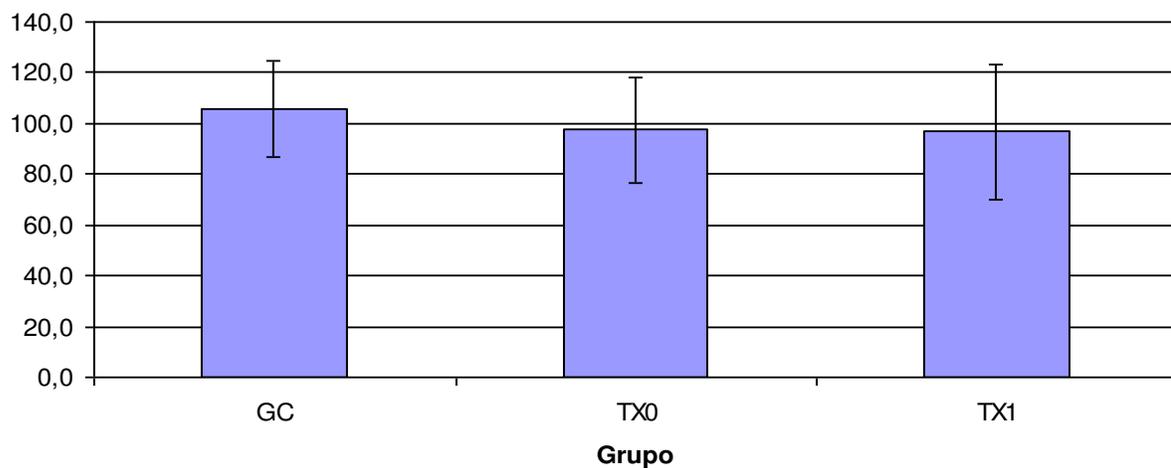


Gráfico 11 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável VDVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,416$

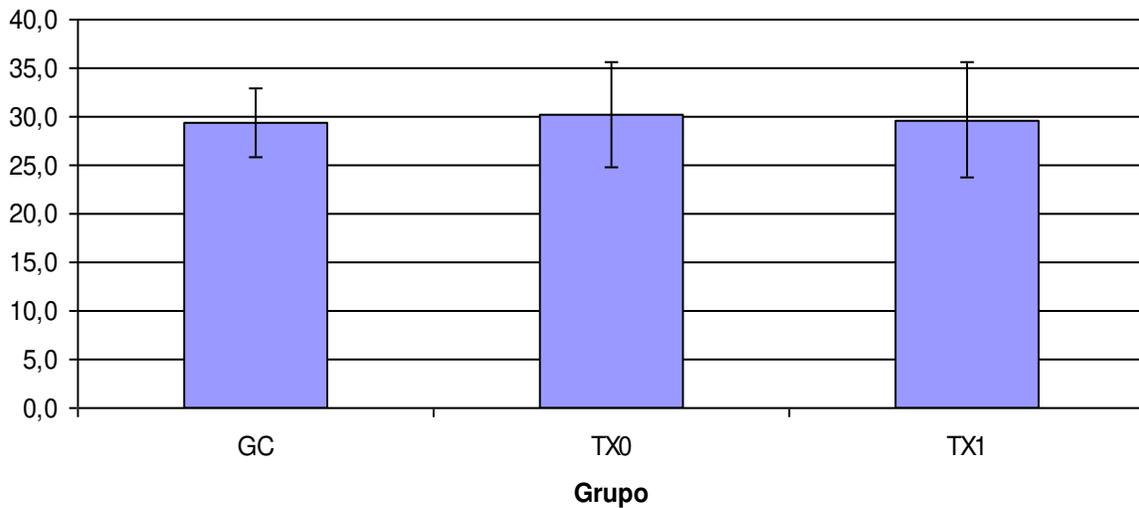


Gráfico 12 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DSVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,898$

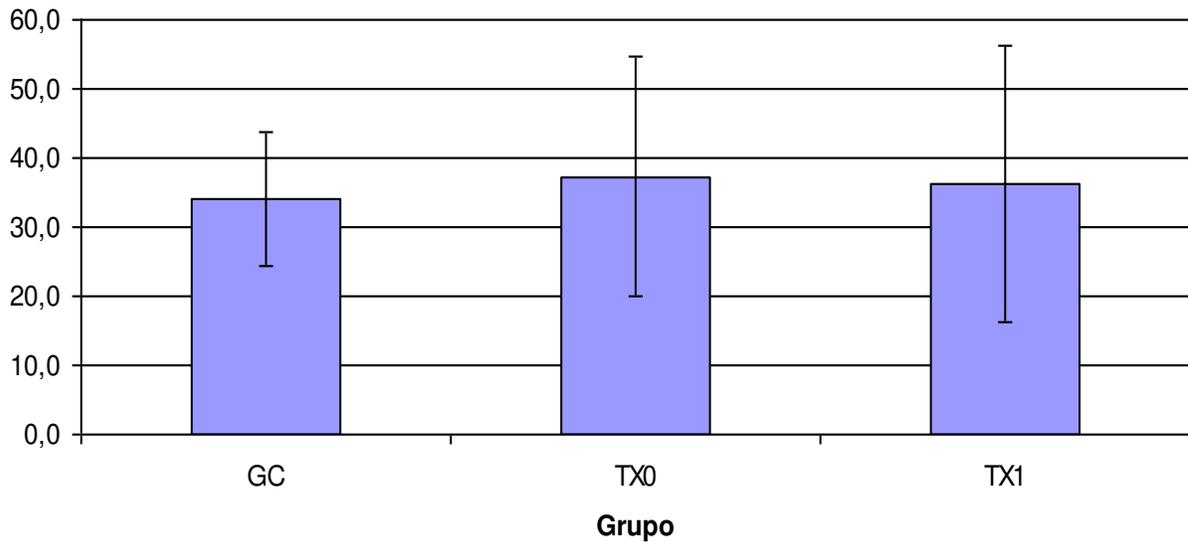


Gráfico 13 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável VSVE, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,834$

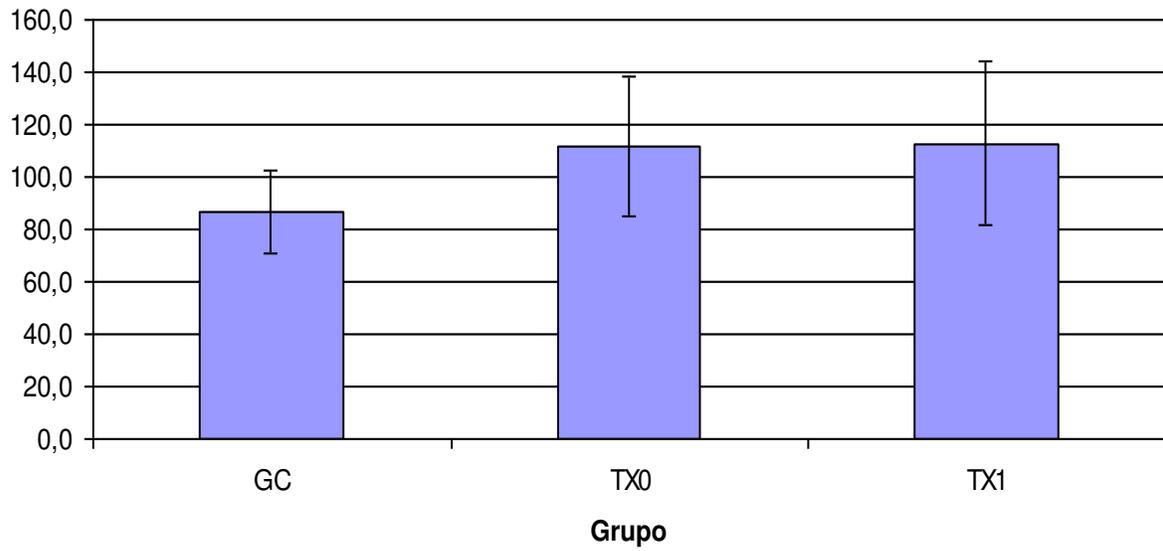


Gráfico 14 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável IndM/SC, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,005$

Tabela 9 – Mediana, intervalo inter-quartilico e *p*-valor da comparação das medianas entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função sistólica e da massa ventricular

	GC	TX0	TX1	p-valor*	Comparações múltiplas ⁺
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
Sepdias (mm)	8,0 (7,5 – 9,0)	10,2 (8,3 – 11,8)	9,0 (8,0 – 12,5)	0,001	GC ≠ Tx0 GC ≠ Tx1 Tx0 = Tx1
Ppdias (mm)	8,0 (7,5 – 8,5)	9,5 (8,3 – 11,0)	10,0 (8,0 – 12,0)	0,006	GC ≠ Tx0 GC ≠ Tx1 Tx0 = Tx1
EspR	0,32 (0,31 – 0,34)	0,44 (0,34 – 0,49)	0,44 (0,36 – 0,55)	0,001	GC ≠ Tx0 GC ≠ Tx1 Tx0 = Tx1
FE (%)	61,0 (58,0 – 64,0)	56,5 (50,7 – 61,5)	56,0 (54,0 – 60,0)	0,031	(Δ)

* Teste de kruskal-Wallis; IIQ = Intervalo inter-quartilico (1° Quartil – 3° Quartil), GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, Sepdias = Espessura do septo interventricular em diástole, Ppdias = Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole, EspR = Espessura relativa de parede, FE = Fração de ejeção pelo método Simpson.

(Δ): o teste de comparações múltiplas não foi capaz de identificar entre quais grupos se encontra a diferença.

Através desta exposição, observa-se diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis Sepdias, Ppdias, EspR e FE entre os três grupos, de modo que para as variáveis Sepdias, Ppdias e EspR verifica-se que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e também menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados com rejeição; não havendo diferença entre as medianas dos grupos de pacientes transplantados sem rejeição e com rejeição. O teste de

comparações múltiplas não foi capaz de detectar entre quais grupos se encontrava a diferença para a variável FE (gráficos 15 a 17).

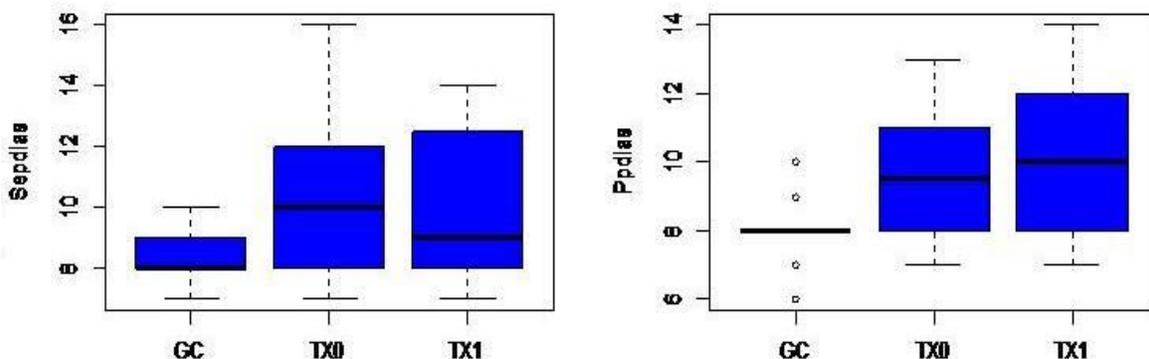


Gráfico 15 – Gráficos das medianas e intervalos inter-quartílicos das variáveis, Sepdias com $p = 0,001$ e Ppdias com $p = 0,006$; dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1).

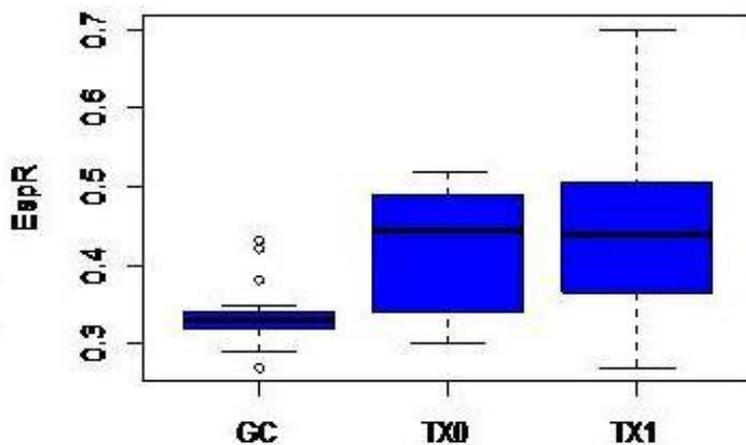


Gráfico 16 – Gráfico da mediana e intervalo inter-quartílico da variável EspR, dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,001$

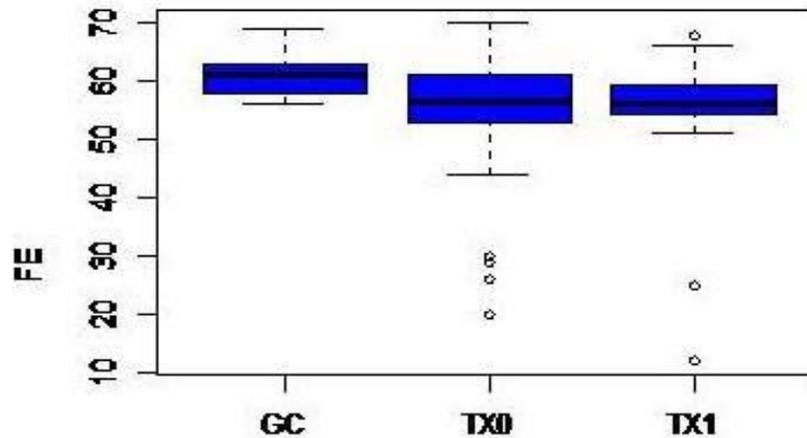


Gráfico 17 – Gráfico da mediana e intervalo inter-quartílico da variável FE, dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,031$

Com o intuito de avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo, foram analisadas as variáveis responsáveis pela sua classificação (tabela 10) (Emery WT, 2008 e Mesquita ET, 2009).

Tabela 10 – Média, desvio-padrão e *p*-valor da comparação das médias entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função diastólica

Variáveis	GC		TX0		TX1		p-valor*	Comparações múltiplas [†]
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
DT (ms)	208,65	41,96	174,68	53,85	180,21	62,67	0,133	–
TRIV (ms)	101,88	15,35	99,10	15,93	90,26	19,23	0,102	–
A (cm/s)	50,82	11,81	32,89	10,68	33,45	9,03	<0,001	GC ≠ TX0 GC ≠ TX1 TX0 = TX1
E (cm/s)	74,35	13,68	65,88	12,88	73,85	19,05	0,152	–
Rel E/A	1,53	0,42	2,23	0,94	2,35	0,88	0,007	GC ≠ TX0 GC ≠ TX1 TX0 = TX1
S (cm/s)	13,01	2,15	9,52	2,22	9,38	2,64	<0,001	GC ≠ TX0 GC ≠ TX1 TX0 = TX1
E' (cm/s)	16,31	2,76	13,66	3,27	14,53	4,23	0,069	–
A' (cm/s)	10,49	2,73	6,94	1,65	6,38	2,04	<0,001	GC ≠ TX0 GC ≠ TX1 TX0 = TX1

* ANOVA; GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição; DP : Desvio-padrão

DT = tempo de desaceleração da onda E, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico, A = velocidade de pico da onda A, E = velocidade de pico da onda E, E/A = relação entre as velocidades das onda E e A, S = velocidade de pico da onda S, E' = velocidade de pico da onda E' e A' = velocidade de pico da onda A'.

Nesta exposição, observa-se diferença estatisticamente significativa entre as médias das variáveis A, Rel E/A, S e A' entre os três grupos, de modo que para as variáveis A, S e A', verifica-se que a média do grupo controle é maior que a média do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e também é maior que a média do grupo de pacientes transplantados com rejeição; não havendo diferença

entre as médias dos grupos de pacientes transplantados sem rejeição e com rejeição. Já para a variável Rel E/A, verifica-se que a média do grupo controle é menor que a média do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e também é menor que a média do grupo de pacientes transplantados com rejeição; não havendo diferença entre as médias dos grupos de pacientes transplantados sem rejeição e com rejeição. Para as variáveis DT, TRIV, E e E' nenhuma diferença estatisticamente significativa foi detectada (gráficos 18 a 25).

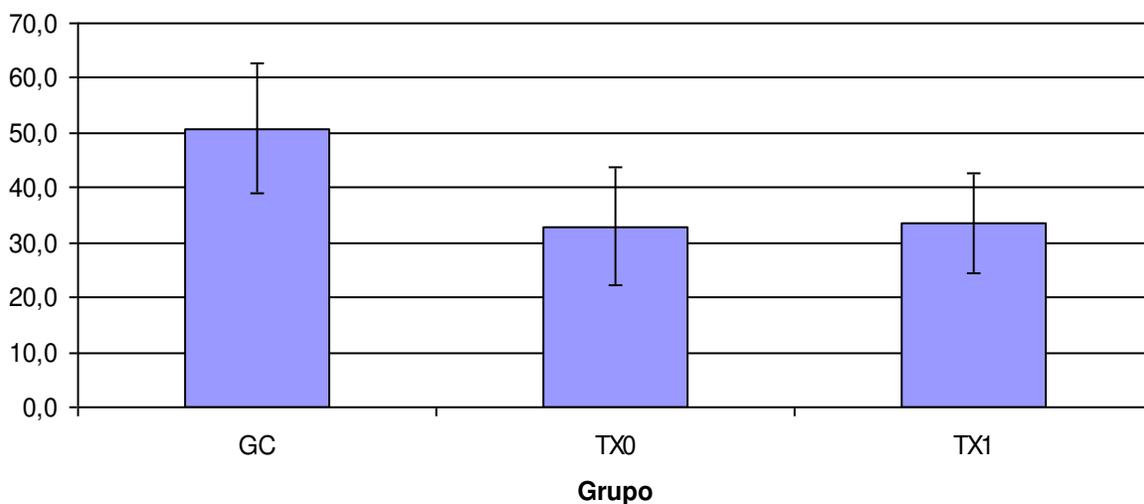


Gráfico 18 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável A, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p < 0,001$

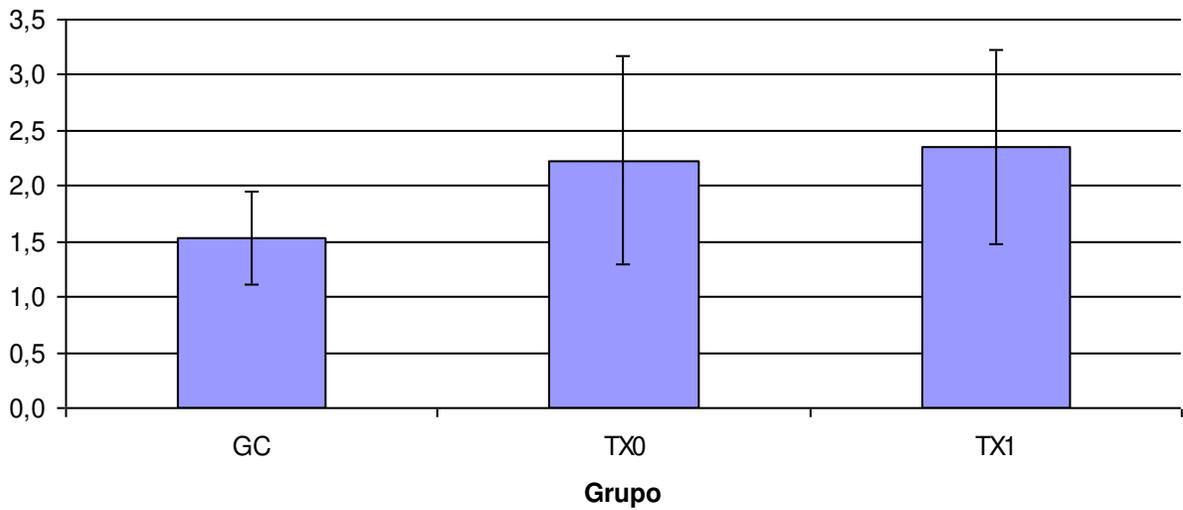


Gráfico 19 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável Rel E/A, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,007$

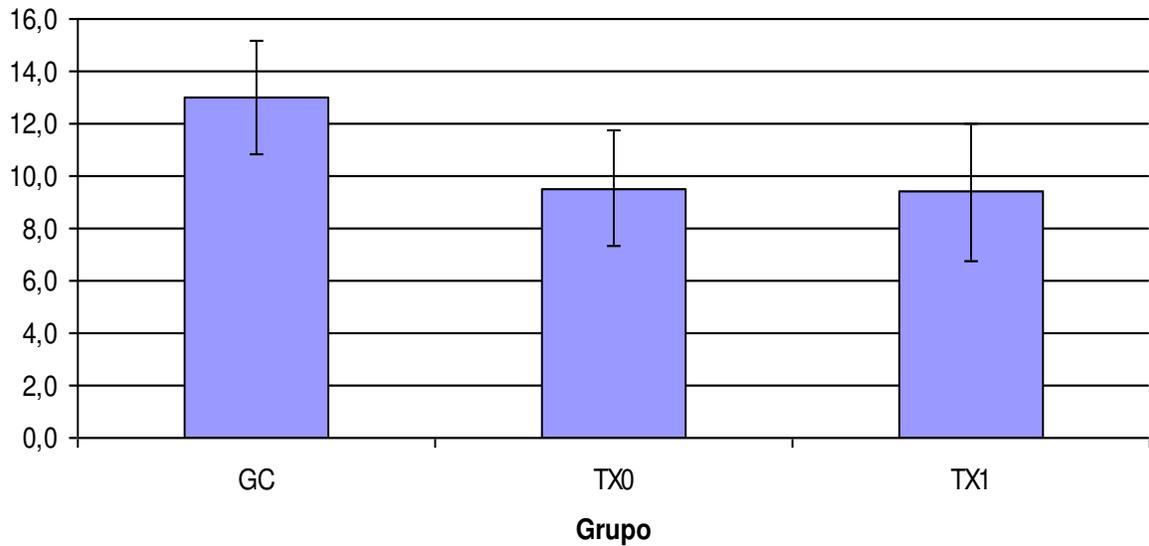


Gráfico 20 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável S, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p < 0,001$

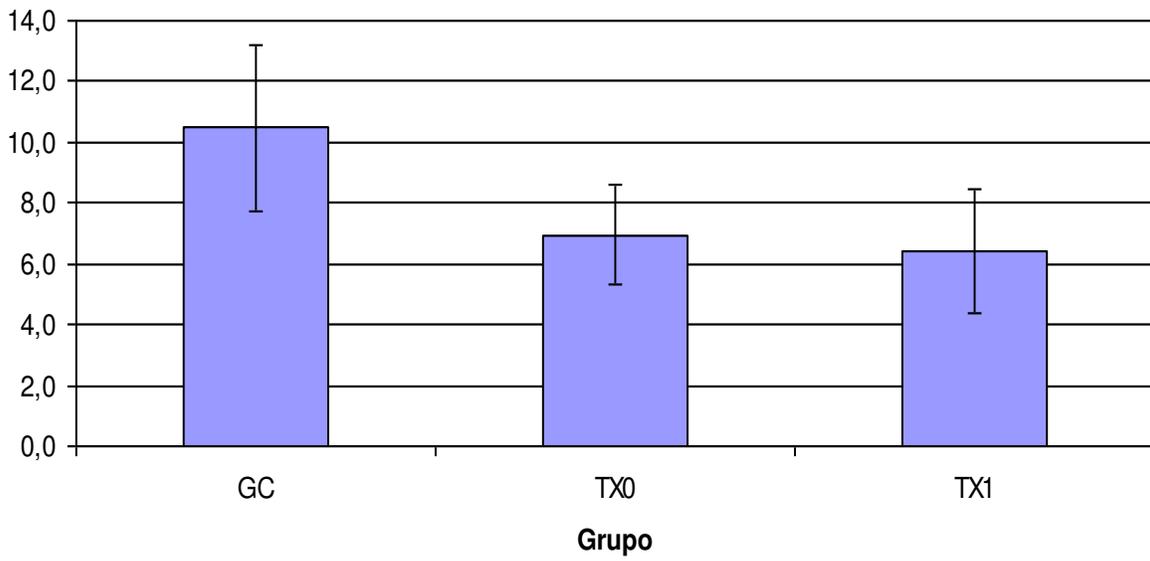


Gráfico 21 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável A', dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p < 0,001$

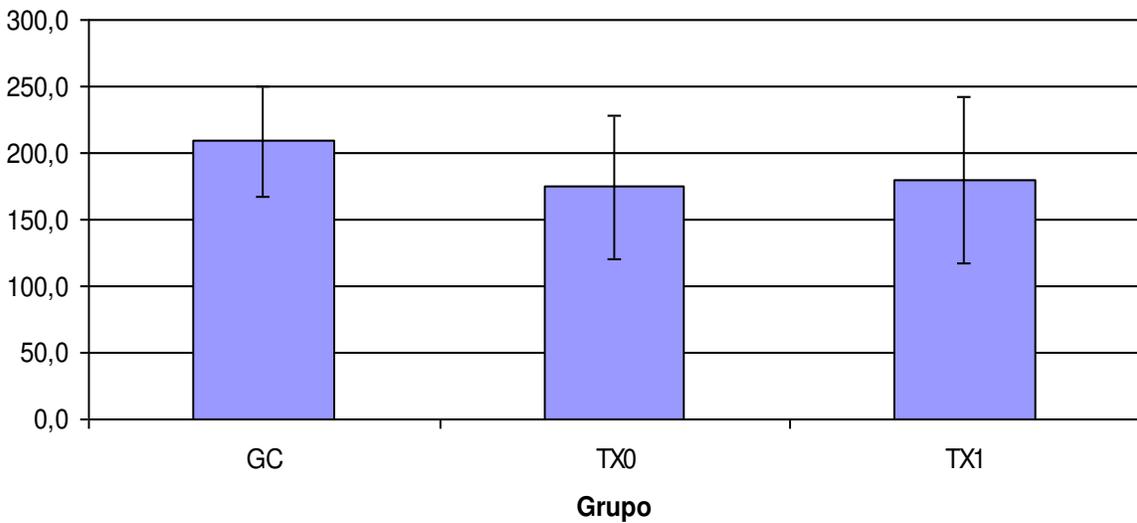


Gráfico 22 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável DT, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,133$

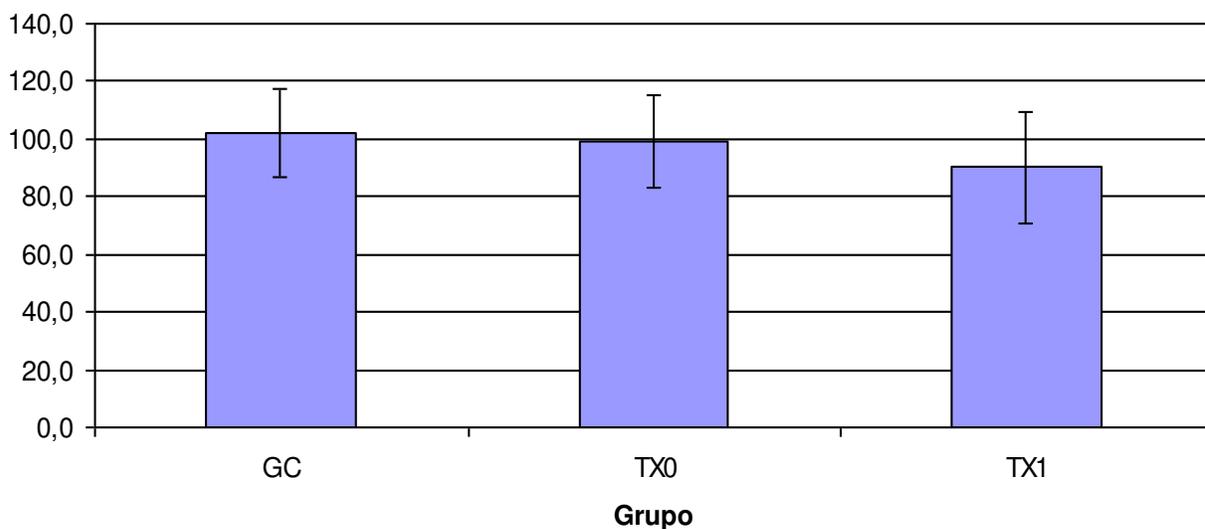


Gráfico 23 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável TRIV, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,102$

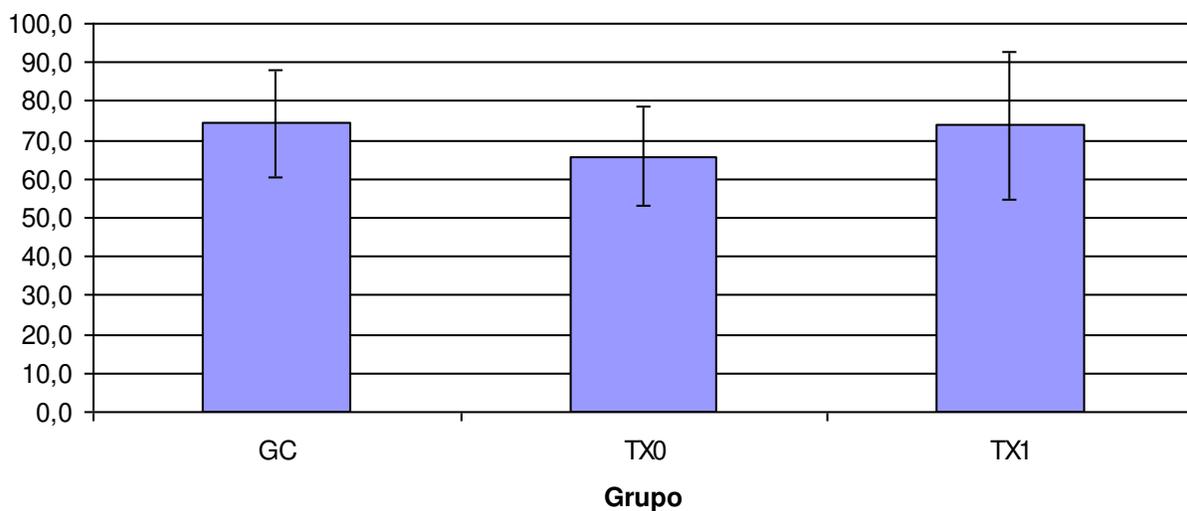


Gráfico 24 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável E, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,152$

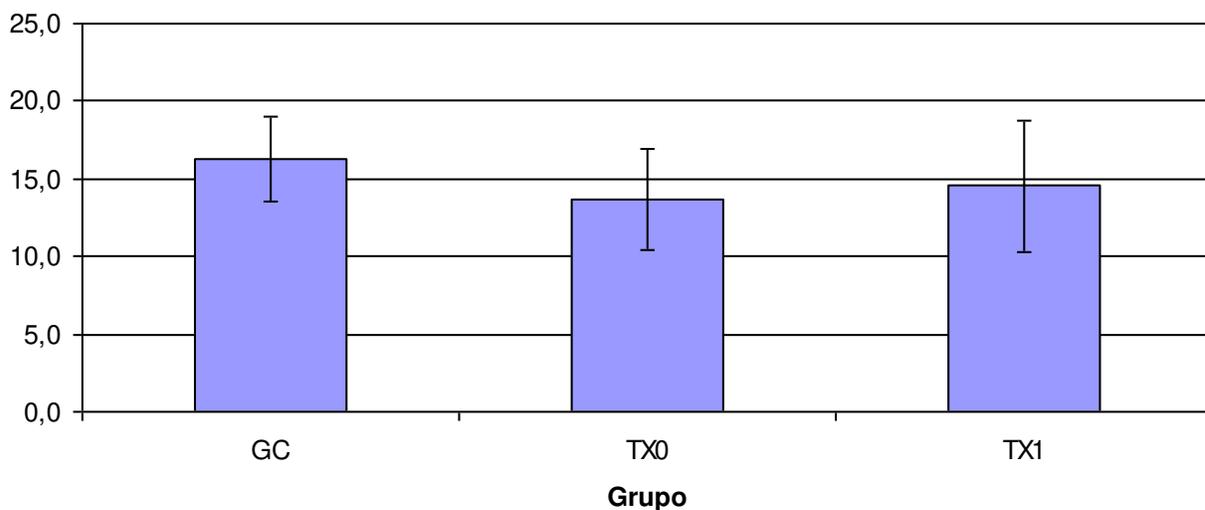


Gráfico 25 – Gráfico da média e desvio-padrão da variável E', dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,069$

Com o intuito de avaliar a função sisto-diastólica do ventrículo esquerdo, através do cálculo do IPM, foram avaliados o intervalo sistólico e o tempo de ejeção ventricular esquerdo do ciclo cardíaco; sendo estas as variáveis responsáveis pela sua quantificação (tabela 11).

Tabela 11 – Mediana, intervalo inter-quartilico e *p*-valor da comparação das medianas entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis para o cálculo do Índice de performance miocárdica

	GC	TX0	TX1	p-valor*	Comparações múltiplas ⁺
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
(a)	416,0 (297,5 – 317,5)	382,0 (351,5 – 410)	408,0 (378,0 – 424,0)	0,022	(Δ)
(b)	304,0 (297,5 – 317,5)	260,0 (237,0 – 277,8)	250,0 (224,0 – 270,0)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
IPM	0,38 (0,29 – 0,39)	0,47 (0,42 – 0,49)	0,60 (0,52 – 0,71)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ ≠ TX ₁

* Teste de Kruskal-Wallis; IIQ: Intervalo inter-quartilico (1° Quartil – 3° Quartil), GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, (a) = intervalo sistólico ventricular esquerdo, (b) = tempo de ejeção ventricular esquerdo, IPM = Índice de performance miocárdica e (Δ) = teste de comparações múltiplas não foi capaz de identificar entre quais grupos se encontra a diferença,

A tabela supracitada mostra diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis (a), (b) e IPM entre os três grupos, de modo que para a variável (b) foi verificado que a mediana do grupo controle é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados que não apresentaram rejeição e também é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados que apresentaram rejeição; porém, não foram observadas diferenças entre dois grupos de pacientes transplantados. O teste de comparações múltiplas não foi capaz de detectar entre quais grupos se encontrava a diferença para a variável (a) (gráfico 26).

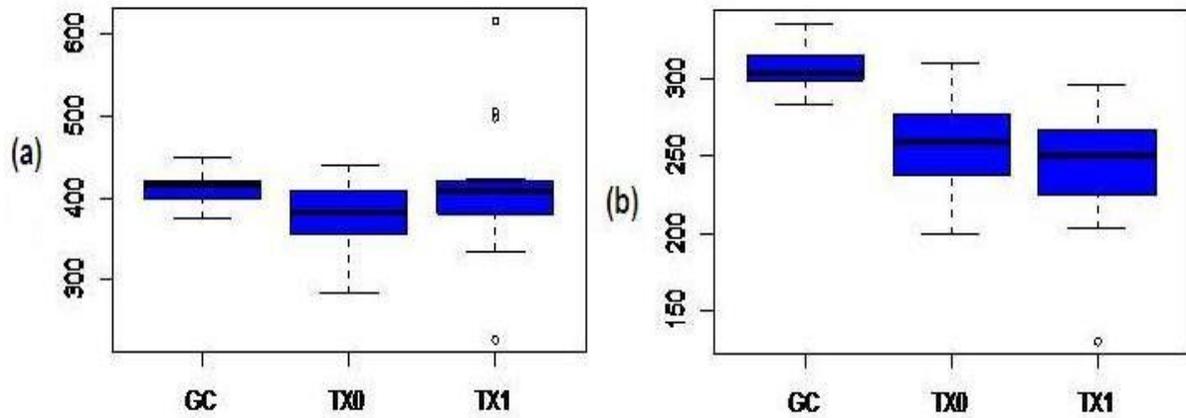


Gráfico 26 – À esquerda visualizamos o gráfico do intervalo sistólico ventricular esquerdo (a) ($p=0,022$) e à direita do tempo de ejeção ventricular esquerdo (b) ($p<0,001$) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1).

Para a variável IPM foi verificado que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados que não apresentaram rejeição e que esta mediana também é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados que apresentaram rejeição (gráfico 27).

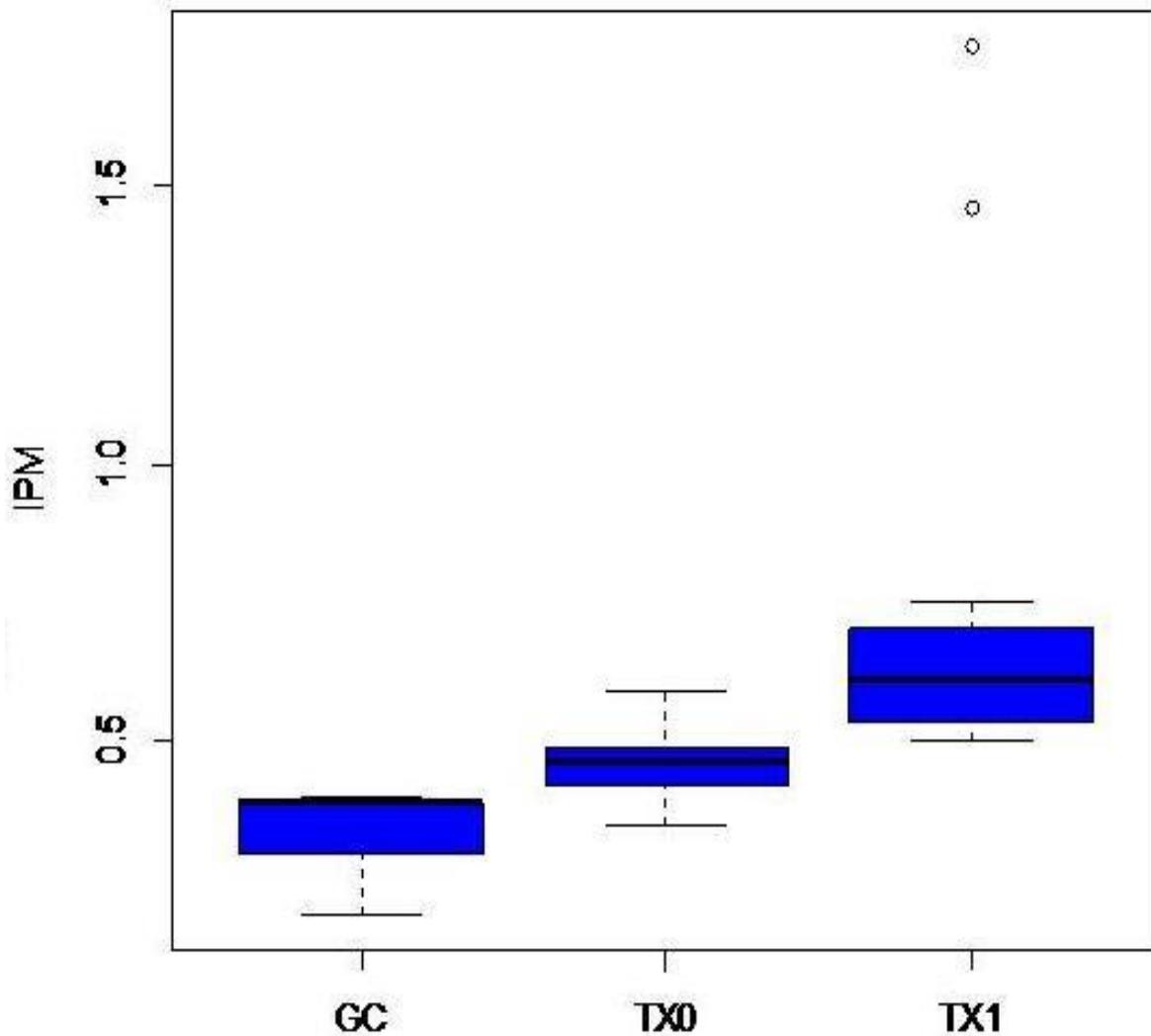


Gráfico 27 – Gráfico da variável IPM, dos pacientes pertencentes respectivamente, aos grupos controle (GC), transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p < 0,001$

A análise das curvas de Características de Operação do Receptor (curvas ROC - Receiver Operating Characteristic) foram utilizadas com o intuito de investigar pontos de cortes, para discriminar não transplantados versus transplantados (gráfico 28) e num segundo momento para discriminar transplantados sem rejeição e com rejeição miocárdica (gráfico 29).

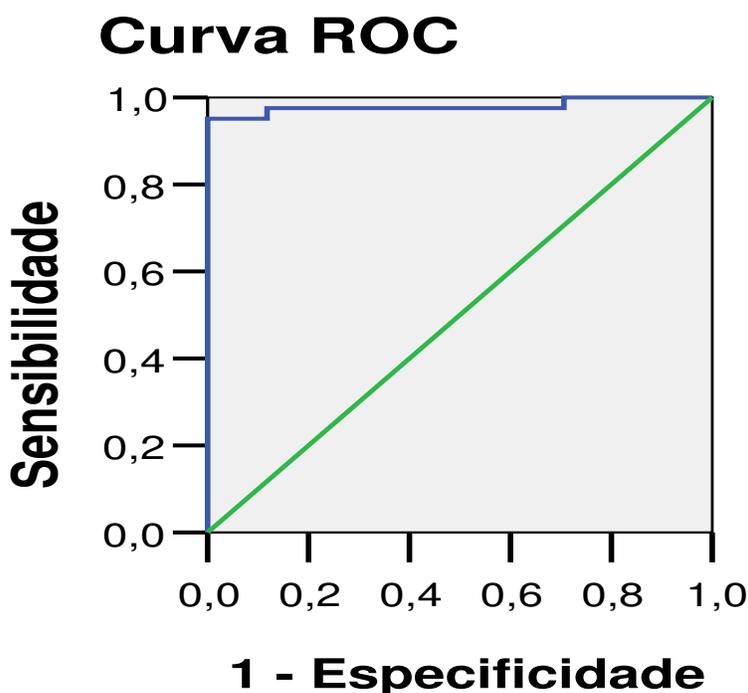


Gráfico 28 – Gráfico da análise da curva ROC entre o grupo controle X pacientes transplantados. ROC = Característica de Operação do Receptor

Nota-se que a área sobre a curva é satisfatória e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (tabela 12). Isso resultará em pontos de cortes satisfatórios para distinguir os dois grupos (tabela 13).

Tabela 12 – Estimativa pontual e intervalar da área sob a curva ROC para análise entre controle versus transplantados

Área	Erro Padrão	p-valor	I.C. 95%	
			LI	LS
0,980	0,018	<0,001	0,945	1,015

IC = Intervalo de confiança, LI = Limite inferior e LS = Limite superior

Tabela 13 – Possíveis pontos de corte do IPM com suas respectivas sensibilidade e especificidade, derivados da análise entre controle versus transplantados

Ponto	Sensibilidade	Especificidade
0,389	0,976	0,588
0,391	0,976	0,647
0,392	0,976	0,706
0,394	0,976	0,765
0,397	0,976	0,824
0,399	0,976	0,882
0,400	0,951	0,882
0,403	0,951	0,941
0,406	0,951	1,000
0,411	0,927	1,000
0,417	0,902	1,000
0,421	0,878	1,000
0,425	0,854	1,000
0,441	0,829	1,000
0,456	0,805	1,000

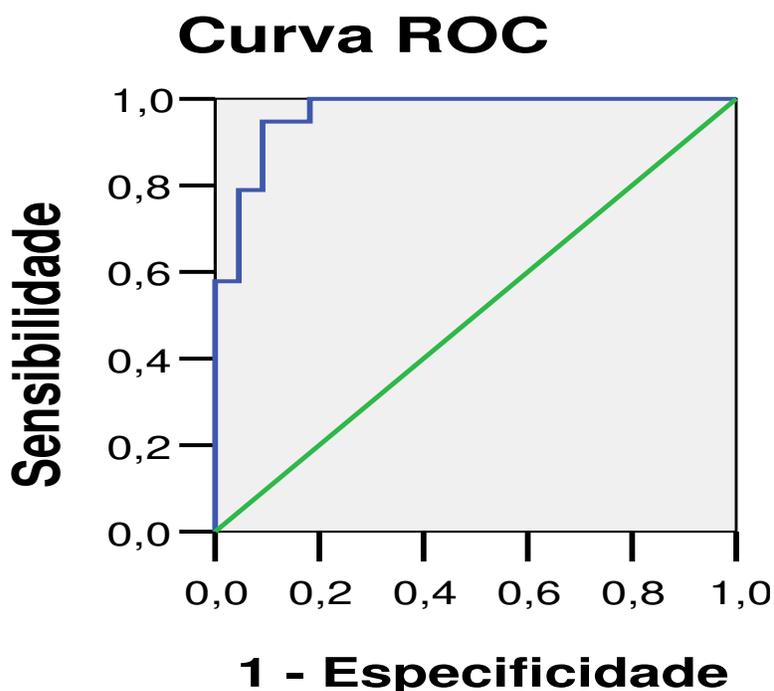


Gráfico 29 – Gráfico da análise da curva ROC entre o grupo de pacientes transplantados sem rejeição X transplantados com rejeição. ROC = Característica de Operação do Receptor

Note que a área sobre a curva é satisfatória e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (tabela 14) . Isso resultará em pontos de cortes satisfatórios para distinguir os dois grupos (tabela 15)

Tabela 14 – Estimativa pontual e intervalar da área sob a curva ROC para análise entre transplantados sem rejeição e com rejeição miocárdica

Área	Erro Padrão	p-valor	I.C. 95%	
			LI	LS
0,967	0,024	<0,001	0,919	1,014

IC = Intervalo de confiança, LI = Limite inferior e LS = Limite superior

Tabela 15 – Possíveis pontos de corte do IPM com suas respectivas sensibilidade e especificidade, derivados da análise entre transplantados sem rejeição e com rejeição miocárdica

Ponto	Sensibilidade	1 - Especificidade
0,460	1,000	0,455
0,466	1,000	0,500
0,472	1,000	0,545
0,474	1,000	0,591
0,476	1,000	0,636
0,484	1,000	0,682
0,491	1,000	0,727
0,493	1,000	0,773
0,496	1,000	0,818
0,499	0,947	0,818
0,501	0,947	0,864
0,506	0,947	0,909
0,511	0,895	0,909
0,512	0,842	0,909
0,516	0,789	0,909

5 - 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 80 do agente imunossupressor ciclosporina, que reativou o interesse para recomeçar o programa de transplante cardíaco em grande escala, hoje limitado principalmente pelo número de doadores disponíveis.

Com a era da ciclosporina a rejeição associou-se com menos edema miocárdico, de modo que a avaliação da massa miocárdica tem-se tornado ultrapassada como única análise para determinar rejeição cardíaca. As variáveis que compõem o cálculo da massa ventricular esquerda, também foram avaliadas nesta análise, que demonstrou uma maior mediana da espessura do septo interventricular (Sepdias) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (Ppdias), associados à uma maior média do índice de massa ventricular indexado (IndM/sc) para os transplantados em relação ao controle; entretanto, aquém dos limites estabelecidos para hipertrofia pela literatura e não houve significância estatística para a mediana do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, corroborando com a afirmação de que a hipertrofia miocárdica é obsoleta como critério isolado de rejeição cardíaca (Abensur, 2007) e permitindo inferir que o aumento da massa ventricular em pacientes transplantados ocorre em virtude do espessamento das paredes ventriculares.

Apesar dos grupos de pacientes não serem homogêneos segundo o gênero; este não é um fator de viés, já que o sexo não foi citado como ítem de alteração do IPM em estudo prévios (Srivastava, 2005 e Schertel, 1998).

A disfunção diastólica do VE pode ser avaliada através da análise da relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral (Rel E/A), do tempo de desaceleração da onda do enchimento diastólico rápido (DT), do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), do pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (E') e do pico da velocidade diastólica tardia ao Doppler tecidual (A').

Nessa casuística, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição quanto às análises do TRIV, DT, E' ; entretanto algum grau de alteração na função diastólica pode ser percebida com significância estatística, pela comparação das médias e dos desvios-padrão das variáveis A' e Rel E/A entre os três grupos de pacientes.

As alterações na função diastólica já são conhecidas nos pacientes após TC. Os achados desse trabalho estão de acordo com os demonstrados na literatura por St Goar FG em 1990, 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, devido ao fato de que as alterações diastólicas aparecem antes de qualquer evidência de disfunção sistólica segundo observado em trabalho publicado por

Valantine et al. em 2002, corroborando com os dados encontrados nessa casuística, que demonstrou que a função sistólica global ventricular esquerda, caracterizada pela fração de ejeção (FE), encontrava-se com suas medianas acima do valor de normalidade definido como superior a 50 % pela ASE, em todos os grupos de pacientes avaliados.

A acurácia e comparação do IPM com a FE, considerada método “gold standard – padrão ouro” para a quantificação da função sistólica global, foi estudada por Lax e cols. em 2000 que desenvolveram a fórmula, $FE = 60 - (34 \times IPM)$, transformando o IPM em uma variável de ampla disseminação e conhecimento pelos clínicos.

Em pacientes com cardiomiopatia dilatada o índice foi determinado para refletir a gravidade da disfunção e provou ser um fator prognóstico independente para a mortalidade, semelhante à fração de Ejeção de acordo com estudo conduzido por Dujardin et al em 1998.

Os resultados desta tese demonstram a aplicabilidade do IPM para o diagnóstico precoce de disfunção do ventrículo esquerdo em pacientes que apresentam rejeição cardíaca documentada pela biópsia endomiocárdica e mostram sua superioridade em relação aos métodos de análise quantitativa anteriormente realizados. A detecção de alterações na função ventricular, no grupo de transplante em relação ao grupo de controle, foi importante parâmetro para entendimento da fisiologia do coração transplantado.

Os valores mais elevados do índice de Tei em pacientes transplantados do que em indivíduos sem transplante foram atribuídos ao prolongamento do TCI

e encurtamento do TE, sem alteração do TRIV. 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 2002; esses dados foram corroborados pelos achados da casuística dessa tese.

O índice foi significativamente correlacionado com a classe funcional da NYHA e valores superiores a 0,77 foram associados com maior mortalidade em 5 anos, pois sua utilidade foi estudada na detecção de pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, sendo significativamente maior nos 43 pacientes com insuficiência cardíaca que nos 38 controles e foi correlacionado com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; valores $> 0,47$ em pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 82% de acordo com publicação de Berk M. et al em 1990.

Harjai et al em 2002, investigaram o valor prognóstico desse índice em 60 pacientes com insuficiência cardíaca grave e sintomáticos (FE $< 30\%$), de etiologia isquêmica ou não. Os desfechos foram morte por qualquer causa e transplante cardíaco. Durante um seguimento de 24 ± 19 meses, ocorreram 28 óbitos (49%) e 2 pacientes (3,5%) foram submetidos a transplante cardíaco. Uma forte correlação foi encontrada entre o valor elevado desse índice ($> 1,14$) e os resultados a longo prazo, independentemente de outros indicadores clínicos e índices ecocardiográficos. Um índice de Tei $> 1,4$ foi fator prognóstico independente para

óbito ou transplante cardíaco de urgência, durante os dois anos de acompanhamento e teve maior valor preditivo do que FE ou classe funcional da NYHA.

Nos últimos anos, muitos esforços tem sido dedicados à descoberta uma técnica não-invasiva para substituir a BEM em pacientes submetidos a TC. Como a disfunção sistólica e diastólica, estão ambas presentes durante os episódios de rejeição cardíaca, o índice de Tei foi investigado como um possível prenúncio de rejeição aguda (Mooradian, 2000).

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 RC (Del Castilho, 1989).

Na casuística desta presente tese, percebe-se que há diferença estatisticamente significativa entre os três grupos quanto à análise do IPM, pois verifica-se que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados que não apresentaram rejeição e que esta mediana também é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados que apresentaram rejeição ($p < 0.001$); isto se deve em virtude do encurtamento do tempo de ejeção ventricular esquerdo.

Neste estudo, o IPM encontra-se aumentado nos pacientes transplantados, quando comparado ao grupo controle, estando maior nos pacientes transplantados que evoluíram com rejeição cardíaca em relação aos pacientes transplantados que não apresentaram rejeição documentada por biópsia

endomiocárdica. A explicação fundamental para esse fato é que o tempo de ejeção ventricular esquerdo se torna mais curto em pacientes transplantados, podendo-se encurtar com maior intensidade em casos com rejeição cardíaca, em virtude da própria fisiopatologia do enxerto.

Pela literatura, o IPM normal deve ser inferior a 0.39 (Tei, 1995) e acima deste valor, há indícios sugestivos de disfunção sistodiastólica ventricular esquerda. Este presente trabalho estabelece pontos de corte estatisticamente satisfatórios do IPM, com suas respectivas sensibilidade e especificidade, para distinguir os TX0 dos TX1, podendo esta informação ser levada em consideração nos casos em que a suspeita clínica de disfunção cardíaca for secundária a um episódio de RC; evitando-se portanto, a indicação de BEM como rotina para todos os pacientes transplantados cardíacos descompensados clinicamente e abrindo um raciocínio maior de investigação para as outras causas de insuficiência cardíaca descompensada.

No que diz respeito às características do IPM, o mesmo apresenta como vantagens: uma rápida execução, ser exame não invasivo, isento de complicações, baixo custo, auxílio do diagnóstico de RC e como desvantagens: janela acústica ecocardiográfica limitada e incapacidade de diagnosticar o grau de rejeição. Quando comparado à BEM, esta apresenta como vantagens: diagnóstico absoluto de rejeição, quantificação do grau de rejeição e como desvantagens: demorada execução, ser exame invasivo, sujeito à complicações, alto custo e limitado à grandes centros hospitalares. Ambos IPM e BEM exigem a necessidade de profissional qualificado.

6 - CONCLUSÃO

Foi evidenciado que o Índice de Performance Miocárdica encontra-se bastante aumentado nos pacientes transplantados com rejeição em relação aos pacientes transplantados sem rejeição e também em relação ao controle; portanto, este índice mostrou-se como informação não invasiva e de boa acurácia na detecção das alterações da função sisto-diastólica do coração transplantado, podendo auxiliar na triagem de pacientes transplantados, clinicamente descompensados e que anteriormente seriam submetidos à biópsia de rotina.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abensur H. Transplante cardíaco. In: Carlos ESS. *Ecocardiografia – Princípios e aplicações clínicas*. Rio de Janeiro (RJ). Revinter. 2007. p.1017-21.

Almeida DR, Carvalho AC, Pessoa C, de Sousa JA, Branco JN, Silva LC, et al. Hemodynamic study with Swan-Ganz catheterization, concomitant to endomyocardial biopsy in heart transplantation patients. Importance in the early diagnosis of rejection. *Arq Bras Cardiol* 1993 Sep;61(3):171-4.

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.

Azevedo J, García-Fernandez MA, Puerta P. Pattern of pulsed Doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: its relation with the left ventricular Doppler inflow profile. *Eur Heart J* 1995;16:451-55.

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;73:521-26.

Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.

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.

Benedito JD. Coração trocado vai bem. *Jornal da Tarde – O Estado de São Paulo* [on line] 1968 maio [acesso em 01 de dez de 2013]; Disponível em: <http://blogs.estadao.com.br/arquivo/2011/05/26/em-1968-realizado-o-primeiro-transplante-cardiaco-no-brasil/>

Berk M, Xie G, Kwan O, et al. Reduction of left ventricular preload by lower body negative pressures alters Doppler transmitral filling patterns. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1387-92.

Bhat G, Burwig S, Walsh R. Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *Am Heart J*. 1993;125:1180-81.

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.

Billingham ME. Dilemma of variety of histopathologic grading systems for acute cardiac allograft rejection by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1990 May;9(3 Pt 2):272-6.

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 *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1833-38.

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.

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1): 1-71

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33

Braldi-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.

Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg.* 1973;16:325-36.

Cerri, G.G. et al. Avaliação dúplex do fígado, sistema portal e vasos viscerais. In: *Doppler.* São Paulo: Sarvier, 1998. cap.6, p.120-121.

Chan MCY, Giannetti N, Kato T, Qi L, Kornbluth M, Oyer P, Valantine HA, Robbins HC, Hunt SA. Severe tricuspid regurgitation after heart transplant. *Circulation.* 1999; 100: I-163.

Cipullo R. Vasculites e lesões isquêmicas imunomediadas como fatores preditores de mau prognóstico no transplante cardíaco [Tese - Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2010.

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.

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; 58:1122-24.

DATASUS. Ministério da Saúde – Sistema de Informações hospitalares do SUS. [acesso em 01 de fev de 2009]; Disponível em <http://www.datasus.gov.br>

Del Castillo JM, Marotta RH, Ortiz J, Matsumoto AY, Souza EL, Silva CE, et al. Avaliação ecodopplercardiográfica do transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1989;53(3):151-5.

Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*.1977;55:613-18.

DiBardino DJ. The history and development *Heart Inst J* 1999;26(3):198-205.

Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be know. *Arch Intern Med*. 1916;17:863-71.

Dujardin K, Tei C, Yeo T, Hodge D, Rossi A, Seward J: Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-76

Emery WT, Jadavji I, Choy BJ, Lawrance RA. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 6: 685-91.

Feigenbaum, H. Instrumentation. In: *Echocardiography*. 4.ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1986. cap.1, p.1-49.

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.

Guimarães, J.I.; Mesquita, E.V.; Bocchi, E.A.; Vilas-Boas, F.; Montera, M.W.; Moreira, M.C.V.. et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 79 (suppl IV): 1-30, 2002.

Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP *et al.* Mitral annular decent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77:979-84.

Harjai K, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R: The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:864-68.

Hatle L, Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: physical principles and clinical applications, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985.

Isaaz K, Thompson A, Tthevenot 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.

Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:431-42.

John A. Lakoumnetas, Fotis K. Panou, Vaslikil K.Kotseroglou. The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46:52-58.

Jorge Ilha Guimarães, Diretriz de Angina Estável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 2004 [acesso em 01 de fev de 2009]; 1. Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/angina.asp>

Kawakama, J. et al. Física. In: Cerri, G.G.; Rocha, D.C. *Ultra-sonografia abdominal.* São Paulo: Sarvier, 1993. cap.1, p.1-14.

Kostakis AJ, White DJG, Calne RY. Prolongation of the rat heart allograft survival by cyclosporine A. *IRCS Med Sci.* 1977; 5:280.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikkav 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;18:1440-63.

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.

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.

Little, Brown *et al.* The Criteria Committee of the New York Heart Association. In: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.* 9th ed. Boston, Mass: 1994:253-56.

Montera MW, Pereira SB, Colafranceschi AS, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, et al. Sumário de Atualização da II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda 2009/2011. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(5):375-383

Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl.3):1-65

Meine TJ, Russell SD. A history of orthotopic heart transplantation. *Cardiol Rev* 2005 Jul;13(4):190-6.

Mcalister, F.A.; Ezekowitz, J.; Hooton, N.; Vandermeer, B.; Spooner, C.; Dryden, D.M. et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review. *JAMA.* 2007;297(22):2502-14.

Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Park MH, Scott RL. Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:131-36.

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.

Mesquita ET, Jorge AJL, Ribeiro ML. Doppler Tecidual e a Nova Diretriz Européia de Diastologia. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2009;22(3): 53 -56.

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.

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.

Moreira MV, Miguel GAS, Silva A et al. Contribuição do ecocardiograma na avaliação da função diastólica global e regional do ventrículo esquerdo em pacientes com transplante cardíaco. *Rev Bras Ecocardiol* 2007; 20(2): 12.

Morretin, P.A.; Bussad, W.O. *Estatística básica* 5.ed. São Paulo : Saraiva, 2003. 526p.

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: 358-60.

Noether, Gottfried E. *Introduction to statistics: the nonparametric way*. Springer-Verlag. 1990. p.414.

Oki T, Tabata T, Yamada H, *et al.* Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-28.

Ramos, R.B.; F Fabri, J.R.; Mansur, A.P. A insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo e avaliação de sua influência socioeconômica. Tratado de Cardiologia *SOCESP*. Ed Manole. p.1019-28, 2008.

Resende MVC. Diagnóstico de rejeição cardíaca celular em pacientes transplantados: utilidade do estudo regional da função cardíaca com Doppler tecidual [Tese – Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2005.

R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL. 2007 [acesso em 01 de jul de 2012]; 1. Disponível em <http://www.R-project.org>.

Rodrigues da SP. [Cardiopulmonary and heart transplantation: 100 years of history and 40 years of existence]. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008 Mar;23(1):145-52.

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.

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.

Schertel ER. Assessment of left ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:248-54.

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.

Schroeder JS, Popp RL, Stinson EB . Acute rejection following cardiac transplantation: phonocardiographic and ultrasound observations. *Circulation*. 1969;40:155-64.

Siegel C. *Non parametric statistics for the behavioural sciences*. New York: MacGraw Hill Int., 1988. 213-14.

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;10:912-14.

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 Echocardiographic* 2005;6:97-106.

St Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valantine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation: *Circulation*. 1990;82:872-78.

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 Nov;24(11):1710-20.

Swedberg, K., Cleland, J.; Dargie, H.; Drexler, H.; Follath, F.; Komajda, M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005) – The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26(11): 1115-40.

Szatmári, V. et al. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v.42, n.2, p.93-107, 2001.

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.

Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. 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; 2:357-66.

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.

Vermillon, R.P. Basic physical principles. In: SNIDER, A.R. et al. *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2.ed. Missouri: Mosby, 1997. cap.1, p.1-10.

Yanik, L. The basics of Doppler ultrasonography. *Veterinary Medicine*, v.3, p.388-400, 2002.

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.

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; 14:1143-52.

Anexo – 1 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : UF: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../..... CPF:
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : UF: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../..... CPF:
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Contribuição do Ecocardiograma na Avaliação da Função Sisto-Diastólica do Ventrículo Esquerdo em Pacientes Submetidos à Transpalnte Cardíaco e sua Correlação com Rejeição Cardíaca

2. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

O seu coração será avaliado usando um exame chamado *Ecodopplercardiograma*, sendo um exame não invasivo, sem riscos, inócuo, que não usa radiação ou contraste venoso, sem qualquer ônus e sem fins lucrativos financeiros para as instituições e indivíduos envolvidos. Não será usado qualquer tipo de medicamento ou manobra durante a realização do exame e sua duração é de aproximadamente 45 minutos. Os objetivo deste estudo é detectar as alterações da função sisto-diastólica que estão associadas à rejeição cardíaca. O benefício relacionado com a sua participação será na colaboração como fonte de dados para a melhoria da Ciência Médica.

O Sr(a) poderá desistir de participar do estudo, se achar conveniente, em qualquer momento de sua realização e sem prejuízo de sua assistência médica. O estudo é confidencial e todos os seus dados serão arquivados, garantindo-se o sigilo total e a manutenção de sua privacidade,

III- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

A) Pesquisador

Dr. Gabriel Antonio Stanisci Miguel

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor: Ecocardiografia

Rua Maestro Cardim nº 769, 1º andar – Bloco I Tel: (11) 3505-1000

B) Orientador

Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor: Unidade Terapia Intensiva (UTI 8ºN)

Rua Maestro Cardim nº 769, 8º andar – Bloco I I Tel: (11) 3505-1000

IV - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado pelo pesquisador acima citado, a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos, os fundamentos e o objetivo do estudo, assim como a garantia de sigilo absoluto e permanente da minha integridade. Portanto, concordo voluntariamente em participar deste trabalho e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo ____/____/____.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo – 2 Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência
HOSPITAL SÃO JOAQUIM
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DATA DA ENTRADA: 23 de Abril de 2008.

DATA DA AVALIAÇÃO: 28 de Maio de 2008.

CAAE: 0019.0.360.000-08

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 376-08

(este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gabriel Antônio Stanisci Miguel

Área de Especialização: Cardiologia / Ecocardiografia

Nº de Sujeitos no Centro: 40

Nº de Sujeitos no Brasil: 40

Nº de Sujeitos Total: 40

Projeto de Pesquisa: “Contribuição do ecocardiograma na avaliação da função sistó-diafólica do ventrículo esquerdo em pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua correlação com rejeição cardíaca”.

Considerações/Comentários: O objetivo primário deste estudo é comparar os parâmetros obtidos com o Doppler tecidual e convencional, entre os pacientes transplantados que apresentam rejeição cardíaca e os pacientes transplantados que não apresentam rejeição cardíaca; utilizando como referência o grupo controle e observando o comportamento da função sistó-diafólica ventricular esquerda (expressa através do índice de performance miocárdica – IPM), quanto à sua capacidade em detectar rejeição cardíaca; documentada através de biópsia endomiocárdica.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.



Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência

HOSPITAL SÃO JOAQUIM
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se:

Previsão de término da pesquisa é dezembro de 2008, com início do planejamento desde janeiro de 2006.

A casuística final é de 38 pacientes, sendo 17 do grupo controle (indivíduos voluntários, hígidos, assintomáticos, com a mesma distribuição de idade, peso e altura do grupo de pacientes transplantados); 14 indivíduos do grupo de pacientes transplantados sem rejeição (36,8%); e 7 indivíduos do grupo de pacientes transplantados com rejeição (18,4%). Comparou-se a função sisto-diafólica entre os 3 grupos.

Critérios de inclusão: pacientes com transplante cardíaco ortotópico de qualquer etiologia, no mínimo 7 dias após cirurgia, mais de 21 anos, ecocardiograma no máximo 7 dias após a biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo, pacientes em ritmo cardíaco sinusal, sintomático e assintomáticos.

Critérios de exclusão: pacientes com janela ecocardiográfica tecnicamente inadequada para satisfatória qualidade de exame, em ritmo cardíaco irregular, em uso de marca-passo cardíaco, biópsia endomiocárdica do VD com material insuficiente ou inconclusivo, febre no momento do exame.

Foram analisados os resultados das biópsias que já constam do protocolo da equipe cirúrgica.



Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência
HOSPITAL SÃO JOAQUIM
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Na conclusão parcial foi evidenciado que as alterações da função sisto-diastólica do VE estão presentes no eco dos transplantados e associados à rejeição cardíaca documentada pela biópsia endomiocárdica.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está claro e objetivo; informa sobre a confidencialidade dos dados, o sigilo total, a manutenção da privacidade, e que não haverá ônus e nem remuneração financeira para os envolvidos.

No documento de orçamento financeiro, consta que a pesquisa será realizada sem qualquer ônus e sem fins lucrativos financeiros para as instituições e indivíduos envolvidos.

O Comitê de Ética em Pesquisa, conclui:

Projeto de Pesquisa em Português – Aprovado

Impresso para Registrô de Dados, Protocolo Ecocardiograma no Transplante Cardíaco – Aprovado

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado

Declaração de Orçamento Financeiro – Entregue

Currículo do Investigador Principal – Entregue

Situação: Protocolo Avaliado e **Aprovado** em reunião ordinária no dia 28 de Maio de 2008.


Prof. Dr. Bonno van Bellen
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 30 de Maio de 2008.

Anexo – 3 Protocolo Ecocardiograma no Transplante Cardíaco

Protocolo Ecocardiograma no Transplante Cardíaco

<i>Etiqueta do paciente</i>			
<i>Nome:</i>			
<i>Data nascimento:</i>	<i>Idade:</i>	<i>Cor:</i>	<i>Sexo:</i>

End: **Fone:** ()
Peso: Kg **Altura:** cm **PA casual:** mmHg

Anamnese:

() Tabagismo () Sedentarismo () Etilismo () DM tipo ____ () HAS

Grupo: () Controle N°Exel __ () Transplantado [data tx __/__/__] N°Exel __

Medicamentos em uso no TX : _____

Indicação cirúrgica do TX:

- () Miocardiopatia dilatada idiopática () Miocardiopatia chagásica
- () Miocardiopatia isquêmica () Cardiopatia valvar () Cardiopatia congênita
- () Miocardiopatia restritiva () Displasia arritmogênica do VD
- () Miocardiopatia hipertrófica () Outros: _____

Técnica do TX: () Clássico () Bicaval

Classe Funcional atual (NYHA): _____

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

FC : _____ bpm

MODO M (Padrão ASE)

Massa VE (gr)		ESP REL	
Ind Massa /h² (gr/m ²)		ΔD (%)	
Ind Massa /sc (gr/m ²)		FE (Teicholz) (%)	
Rel Vol / Massa		AO (cm)	
DDVE (cm)		AE (cm)	
DSVE (cm)		AE (apical horizont) (cm)	
SEP DIAS (cm)		AE (apical vertical) (cm)	
SEP SIST (cm)		Volume AE/sc (ml/m ²)	
PP DIAS (cm)		Stress Sist	
PP SIST (cm)		ES= PASx(DSVE) ² /4(ESPP)x(DSVE+ESPP)	

MODO 2D

FE (Simpson) (%) VSVE/VDVE		Volume AE(Simpson) (ml/m²)	
Volume AE (bi) (ml/m ²) $\pi/6(SA1 \times SA2 \times LA)/SC$			

DOPPLER MITRAL / AÓRTICO

DT (ms)		Dur E (ms)	
TRIV (ms)		IPM	
Vel E (cm/s)		*A do IPM (ms)	
Vel A (cm/s)		*B do IPM (ms)	
Rel E/A		VCF(Fs /Tej)	
Dur A (ms)			

DOPPLER VEIA PULMONAR

Vel S (cm/s)		Dur A (ms)	
Vel D (cm/s)		Vel A (cm/s)	

DOPPLER TISSULAR

	Anel Mit <i>Septo</i>	Anel Mit <i>Lateral</i>	Anel Mit <i>Posterior</i>	Anel Mit <i>Inferior</i>	Anel Mit <i>Anterior</i>	Anel VT <i>VD</i>
Vel S' (cm/s)						
Vel E' (cm/s)						
Vel A' (cm/s)						