

GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO
VENTRICULAR DE PACIENTES TRANSPLANTADOS E
SUA CORRELAÇÃO COM REJEIÇÃO CARDÍACA
IMUNOLÓGICA**

CAMPINAS

2009

GABRIEL ANTONIO STANISCI MIGUEL

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO
VENTRICULAR DE PACIENTES TRANSPLANTADOS E
SUA CORRELAÇÃO COM REJEIÇÃO CARDÍACA
IMUNOLÓGICA**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para a Obtenção do título de Mestre em
Cirurgia, Área de concentração Cirurgia*

Orientador: Dr. SALOMÓN SORIANO ORDINOLA ROJAS

CAMPINAS

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M588a Miguel, Gabriel Antonio Stanisci
Avaliação ecocardiográfica da função ventricular de pacientes
transplantados e sua correlação com rejeição cardíaca imunológica /
Gabriel Antonio Stanisci Miguel. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Salomón Soriano Ordinola Rojas
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

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

**Título em inglês : Echocardiographic assessment of ventricular function of
transplanted patients and its correlation with heart immune rejection**

Keywords: • Heart transplant
• Graft rejection
• Echocardiography

Titulação: Mestre em Cirurgia
Área de concentração: Cirurgia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas
Prof. Dr. Henry Abensur
Prof. Dr. Pedro Paulo Martins de Oliveira

Data da defesa: 30-11-2009

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Gabriel Antonio Stanisci Miguel

Orientador: Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas

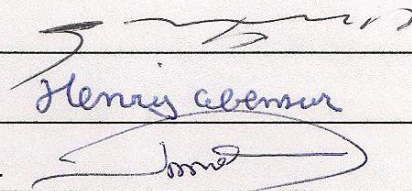
-

Membros:

1. Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas -

2. Prof. Dr. Henry Abensur -

3. Prof. Dr. Pedro Paulo Martins de Oliveira -



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

Data: 30/11/2009

“Se um dia tiver que escolher entre o mundo e o amor ...

*Lembre-se: se escolher o mundo ficará sem o amor,
mas se escolher o amor, com ele conquistará o mundo”*

Albert Einstein

“O amor nunca faz reclamações; dá sempre.

O amor tolera; jamais se irrita e nunca

exerce vingança”

Mahatma Gandhi

DEDICATÓRIA

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

Ao meu pai Antonio Miguel,
pela sua amizade, sentimento de amor, elogios que sempre me foram feitos e orgulho que sempre senti 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.

À minha noiva Simone,
que compartilhou comigo esses momentos nem sempre fáceis. Suportar a ausência, mesmo quando presente, é tarefa somente para quem ama. Sou eternamente feliz pelos seus sentimentos sinceros.

À minha irmã Amanda e ao meu cunhado Leonardo,
obrigado pelo carinho e pela alegria de conviver com vocês. Sou grato pela presença de vocês dois na minha vida.

Aos meus sobrinhos Leonardo Filho e Isadora,
a pureza e a inocência do sorriso de uma criança estão estampadas nos lábios de vocês dois.

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 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 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 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 Cordeiro 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.

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

Às secretárias da Pós-Graduação, Paula e Vera pela colaboração.

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

SUMÁRIO

	PÁGINA
Listas	xxix
Abreviaturas	xxx
Símbolos	xxxv
Figuras	xxxvii
Gráficos	xli
Tabelas	xxlv
 Resumo	 xlvii
Abstract	liii
 1 – INTRODUÇÃO	 59
1.1 Tipos de Rejeição Cardíaca	65
1.2 Biópsia Endomiocárdica Ventricular	69
1.3 Ecocardiograma	71
1.3.1 - Princípio Doppler	73
A) Doppler Espectral Pulsado	77
B) Doppler Tecidual	79
1.3.2 - Índice de Performance Miocárdica	81
 2 – OBJETIVO	 85
 3 – MATERIAIS E MÉTODOS	 89
3.1 Casuística	91
3.2 – Critérios de Inclusão	91
3.3 – Critérios de Exclusão	93
3.4 – Caracterização do Estudo	93
3.5 – Desenho do Estudo	95

3.6 – Avaliação Clínica	97
3.7 – Biópsia Endomiocárdica Ventricular	97
3.8 – Avaliação Ecocardiográfica	109
A) Cálculo da massa miocárdica – Fórmula e Indexação	111
B) Função Sistólica pelo Método Bidimensional	113
C) Função Diastólica pelo Doppler Convencional	117
D) Função Diastólica pelo Doppler Tecidual	121
3.9– Índice de Performance Miocárdica	125
3.10 – Análise Estatística	129
 4 – RESULTADOS	 133
 5 – DISCUSSÃO	 177
 6 – CONCLUSÃO	 189
 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 193
 8 – ANEXOS	 219

LISTAS

Abreviaturas

(a)	Sístole ventricular esquerda
A	Velocidade Diastólica Tardia do Fluxo Mitral
β BLOQ	Betabloqueadores
(b)	Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
BEM	Biópsia Endomiocárdica
BRA	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DT	Tempo de Desaceleração da onda E
E	Velocidade Diastólica Precoce do Fluxo Mitral
E'	Velocidade Diastólica Precoce ao Doppler Tecidual
ECG	Eletrcardiograma
EspR	Espessura Relativa de Parede
FFT	Fast Fourier Transform
fN	Frequência de Nyquist
GC	Grupo Controle
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IC	Insuficiência Cardíaca
IndM/sc	Índice de Massa Ventricular Indexado à Superfície
Corporal	
IPM	Índice de performance miocárdica.
IIQ	Intervalo inter-quartílico
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
NYHA	New York Heart Association
PÁG	Página
Ppdias	Espessura da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo
PRF	Frequência de Repetição de Pulso
RC	Rejeição Celular
Rel E/A	Relação entre as ondas E e A
Rel E/E'	Relação entre as ondas E e E'

SC	Superfície Corporal
Sepdias	Espessura do septo interventricular
SP	São Paulo
TE	Tempo de Ejeção Ventricular
TC	Transplante Cardíaco
TCIV	Tempo de Contração Isovolumétrico Ventricular
TDI	Doppler Tissular
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
TX	Transplante Cardíaco
TX0	Pacientes Transplantados sem Rejeição
TX1	Pacientes Transplantados com Rejeição
VE	Ventrículo Esquerdo
VDVE	Volume diastólico do ventrículo esquerdo

Símbolos

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

Figuras

	PÁGINA
Figura 1 – 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.....	99
Figura 2 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1A com presença de infiltrado focal de mononucleares sem necrose de fibras cardíacas.....	103
Figura 3 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1B com presença de infiltrado celular difuso e esparso sem necrose de fibras cardíacas.....	103
Figura 4 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 A com presença de infiltrado multifocal e vários focos de agressão às fibras cardíacas	105
Figura 5 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 B com presença de infiltrado difuso e necrose de fibras cardíacas	105
Figura 6 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 4 apresentando infiltrado difuso e agressivo, com presença de polimorfonucleares, hemorragia e necrose das fibras miocárdicas	107
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.....	113
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.....	115
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.....	115

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.....	119
Figura 11 – Imagem ecocardiográfica da identificação do intervalo correspondente ao tempo de relaxamento isovolumétrico. TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico.....	119
Figura 12 – Imagem ecocardiográfica bidimensional em plano apical quatro câmaras, observando-se o posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE. Análise espectral das curvas de velocidades ao Doppler tecidual no anel mitral lateral do VE 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.....	123
Figura 13 - Representação matemática para o cálculo IPM. O esquema mostra o fluxo mitral e o fluxo aórtico do ciclo cardíaco.....	127
Figura 14 – Imagem ecocardiográfica mostrando os fluxos transvalvares mitral e aórtico.....	127

Gráficos

	PÁGINA
Gráfico 1 – Demonstração do percentual de pacientes segundo o grupo	135
Gráfico 2 – Gráfico da idade dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	141
Gráfico 3 – Gráfico do peso dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	141
Gráfico 4 – Gráfico da altura dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	143
Gráfico 5 – Gráfico a superfície corporal dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	143
Gráfico 6 –.Distribuição dos pacientes transplantados de acordo com a classe funcional e presença de rejeição cardíaca	145
Gráfico 7 – Distribuição da frequência relativa da etiologia para indicação de transplante cardíaco nos 30 transplantados estudados.....	149
Gráfico 8 – Gráfico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e do volume diastólico do ventrículo esquerdos dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	155
Gráfico 9 – Gráfico da espessura do septo interventricular em diástole e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	155
Gráfico 10 – Gráfico da espessura relativa de parede e do índice de massa ventricular indexado à superfície corporal dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	157

Gráfico 11 – Gráfico da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método Simpson dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	157
Gráfico 12 – Gráfico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e do volume diastólico do ventrículo esquerdo dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	159
Gráfico 13 – Gráfico do pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	163
Gráfico 14 – Gráfico do tempo de desaceleração da onda E dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	165
Gráfico 15 – Gráfico da relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	167
Gráfico 16 – Gráfico do tempo de relaxamento isovolumétrico e da relação entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	169
Gráfico 17 – À esquerda visualizamos o gráfico do intervalo sistólico ventricular esquerdo e à direita do tempo de ejeção ventricular esquerdo dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição.....	173
Gráfico 18 – Gráfico do índice de performance miocárdica dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição e transplantados com rejeição	175

Tabela

	PÁGINA
Tabela 1 – Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca.....	97
Tabela 2 – Correlação entre o grau de rejeição celular e sua intensidade...	101
Tabela 3 – Frequência e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição	135
Tabela 4 – Frequência absoluta e percentual de pacientes nos grupos controle e transplante com e sem rejeição segundo gênero e cor.....	137
Tabela 5 – Mediana, intervalo inter-quartilico e <i>p</i> -valor da comparação entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição.....	139
Tabela 6 – Grau e frequência de rejeição dos pacientes submetidos à BEM de acordo com ISHLT	147
Tabela 7 – Distribuição da frequência absoluta da etiologia para indicação de transplante cardíaco na amostra avaliada.....	149
Tabela 8 – Mediana, intervalo inter-quartilico e <i>p</i> -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.....	151
Tabela 9 – Mediana, intervalo inter-quartilico e <i>p</i> -valor da comparação das medianas entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição das variáveis relacionadas à avaliação da função diastólica.....	161
Tabela 10 – Mediana, intervalo inter-quartilico e <i>p</i> -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.....	171

Introdução: O transplante (TX) cardíaco é uma alternativa para os indivíduos com doença cardíaca terminal. Na evolução pós-TX, 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: Comparar a função ventricular esquerda entre os pacientes transplantados com rejeição cardíaca e os pacientes transplantados sem rejeição; utilizando como referência o grupo controle e correlaciona-la com rejeição cardíaca imunológica.

Métodos: Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, para a avaliação prospectiva de 47 pacientes; sendo 17 pacientes (36,2 %) pertencentes ao grupo controle (grupo GC), 18 (38,3%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 12 (25,5%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1). Comparou-se a função sistodiastólica entre os três grupos (GC, TX0, TX1). Para o estudo da homogeneidade entre proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a análise da hipótese de igualdade entre os grupos em relação às medianas, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparações múltiplas. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Resultados: Os grupos não diferiram em relação à idade [34,0 (29,5 – 44,0) X 46,0 (33,5 – 51,5) X 39,0 (32,5 – 54,5) $p = 0,354$], ao peso [70,0 (57,5 – 85,0) X 66,5 (57,5 – 88,0) X 61,0 (57,5 – 73,5) $p = 0,661$], altura [1,65 (1,59 – 1,73) X 1,66 (1,64 – 1,70) X 1,69 (1,64 – 1,72) $p = 0,821$] e superfície corpórea [1,84 (1,58 – 1,98) X 1,75 (1,62 – 2,03) X 1,69 (1,63 – 1,88) $p = 0,758$]. O grupo GC quando comparado com o grupo TX0, apresentou alteração da função sistó-diastólica do ventrículo esquerdo, expressa através do aumento do Índice de Performance Miocárdica (IPM), sendo esta mais significativa nos pacientes do grupo TX1 [0,38 (0,29 – 0,44) X 0,47 (0,43 – 0,56) X 0,58 (0,52 – 0,74) $p < 0,001$].

Conclusão: Foi evidenciado que o Índice de Performance Miocárdica encontra-se aumentado nos pacientes transplantados, em relação ao grupo controle e não houve diferença significativa entre os dois grupos de pacientes transplantados; portanto, o ecocardiograma mostrou-se como exame de boa acurácia na detecção das alterações da função sistó-diastólica do coração transplantado e não foi confiável como método substituto da biópsia endomiocárdica para o diagnóstico seguro de rejeição cardíaca.

Palavras-chave: Transplante cardíaco e rejeição de enxertos e ecocardiograma.

ABSTRACT

Introduction: The transplant (TX) cardiac is an alternative for the individuals with terminal cardiac illness. In the evolution after TX, 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 (BEM) is not an exempt procedure of complications.

Objective: Compare the left ventricular function between patients transplanted with rejection and cardiac transplant patients without rejection, using as reference the control group and correlated it with immunological rejection rate.

Methods: Transthoracic echocardiograms in the period of January of 2006 had been carried through the January of 2008, for the prospective evaluation of 47 patients; being 17 patients (36,2%) pertaining to the group it has controlled (group GC), 18 (38,3%) pertaining to the group of patients transplanted without rejection (TX0) and 12 (25,5%) pertaining ones to the group of patients transplanted with rejection (TX1). It was compared sisto-diastolic function between the three groups (GC, TX0, TX1). To study the homogeneity of proportions was used Fisher's exact test. For the analysis the hypothesis of equality between the groups in relation to the medians, we used the nonparametric Kruskal-Wallis test followed by multiple comparisons. The significance level used for the tests was 5%.

Results: The groups did not differ in age [34.0 (29.5 to 44.0) X 46.0 (33.5 - 51.5) X 39.0 (32.5 - 54.5) $p = 0.354$], weight [70.0 (57.5 to 85.0) X 66.5 (57.5 to 88.0) X 61.0 (57.5 to 73.5) $p = 0.661$], height [1.65 (1.59 to 1.73) X 1.66 (1.64 - 1.70) X 1.69 (1.64 - 1.72) $p = 0.821$] and body surface area [1.84 (1.58 to 1.98) X 1.75 (1.62 - 2.03) X 1.69 (1.63 to 1.88) $p = 0.758$]. 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 to 0.44) X 0.47 (0.43 to 0.56) X 0.58 (0.52 to 0.74) $p < 0.001$].

Conclusion: It was shown that the myocardial performance index is increased in transplant patients in the control group and no significant difference between the two groups of transplant patients, so the echocardiogram showed to be taking good accuracy in the detection of systolic-diastolic function of the transplanted heart and was not a reliable method of biopsy substitute for the confident diagnosis of cardiac rejection.

Keywords: Heart transplantation, 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)

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 (Guimarães, 2002). 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).

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 sobrevida inferiores a 15% em um ano. As dificuldades para o reconhecimento precoce da RC e protocolos de imunossupressão insuficientes foram os fatores que mais contribuíram para a perda do enxerto naquela época (Miniati, 2001).

O início da década de 80 representa também o início da segunda fase do TC: a era pós-ciclosporina ou de controle da RC, fazendo aumentar o número desses procedimentos (Kostakis, 1977) e permitindo 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 “International Society for Heart and Lung Transplantation – 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 primeira diretriz para TC da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a taxa de sobrevida em um e quatro anos é de 66 e 54%, respectivamente. A RC foi responsável por 18% das mortes nessa série de 778 pacientes (Bocchi, 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 Vascular: ocorre dias a semanas após o TC e caracteriza-se pela presença de lesão vascular na ausência de infiltração linfocítica significativa, com deposição de imunoglobulinas e complemento na microcirculação. Pacientes de alto risco para rejeição humoral incluem mulheres, pacientes com reatividade alta ao painel imunológico ou prova cruzada positiva, infecção por citomegalovírus e receptores com sensibilização às imunoglobulinas

antitimocitárias “OKT3” (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).

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; entretanto 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 frequência de onda durante este processo, aumentando a frequência 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 refletoras. 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 dos 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 ± 0.05 (Tei, 1995).

2 - OBJETIVO

Comparar a função ventricular esquerda entre os pacientes transplantados com rejeição cardíaca e os pacientes transplantados sem rejeição; utilizando como referência o grupo controle e correlaciona-la com rejeição cardíaca imunológica.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

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 47 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. 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 (36,2 %) indivíduos voluntários hígidos e assintomáticos, com exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e ecodopplercardiograma 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 18 indivíduos (38,3%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 12 (25,5%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1). Todos os grupos apresentavam a mesma distribuição de idade, peso, altura e superfície corporal (SC).

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).

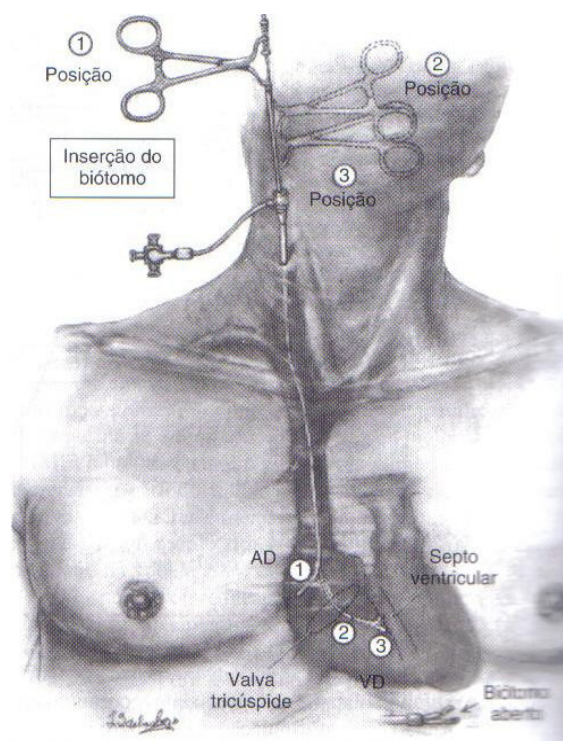
Tabela 1 – Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Classe Funcional	Características clínicas
I	Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades rotineiras. T
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 1 – 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 laminas por hematoxilina / eosina e classificadas em grau 1A e 1B, grau 2, grau 3A e 3B, grau 4 (tabela 2 e figuras 2 a 6).

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

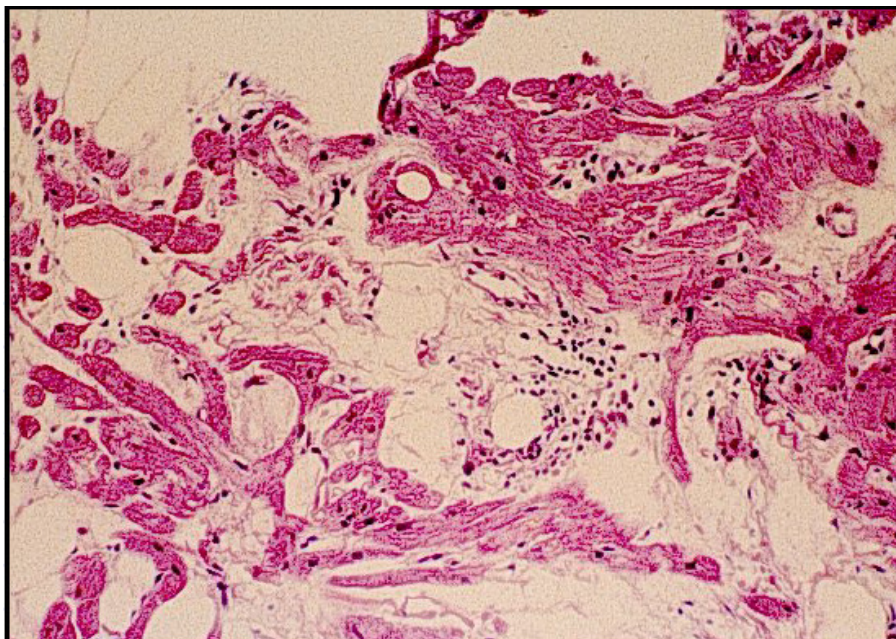


Figura 2 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1A com presença de infiltrado focal de mononucleares sem necrose de fibras cardíacas

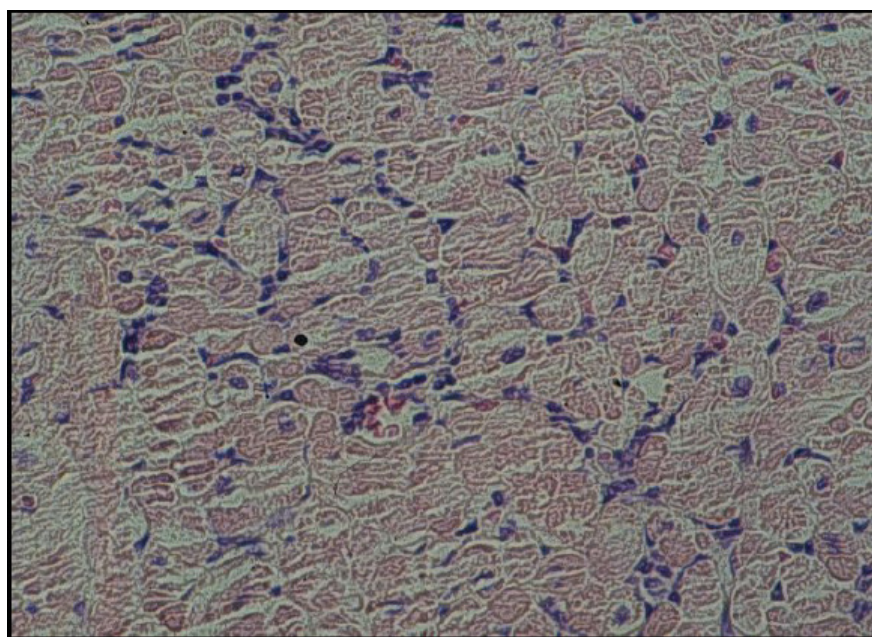


Figura 3 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 1B com presença de infiltrado celular difuso e esparso sem necrose de fibras cardíacas

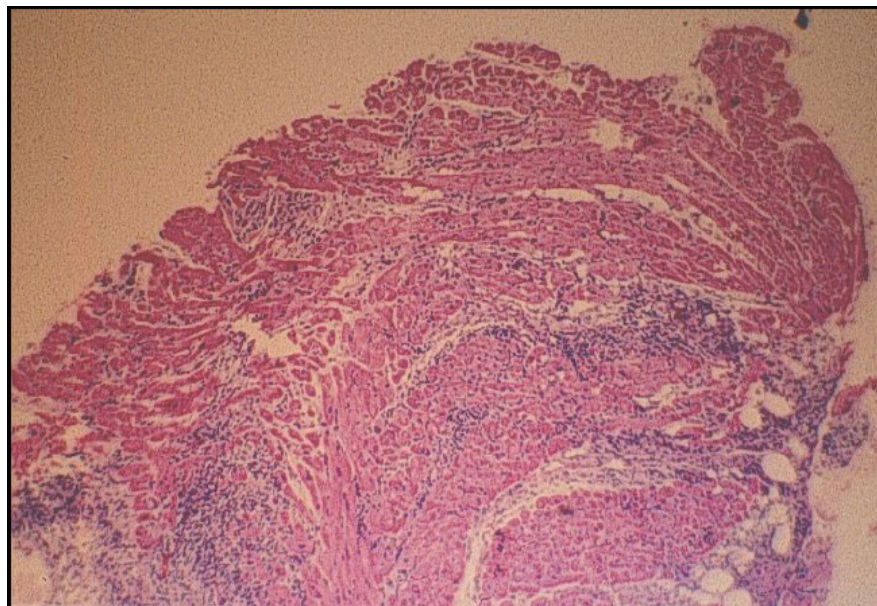


Figura 4 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 A com presença de infiltrado multifocal e vários focos de agressão às fibras cardíacas

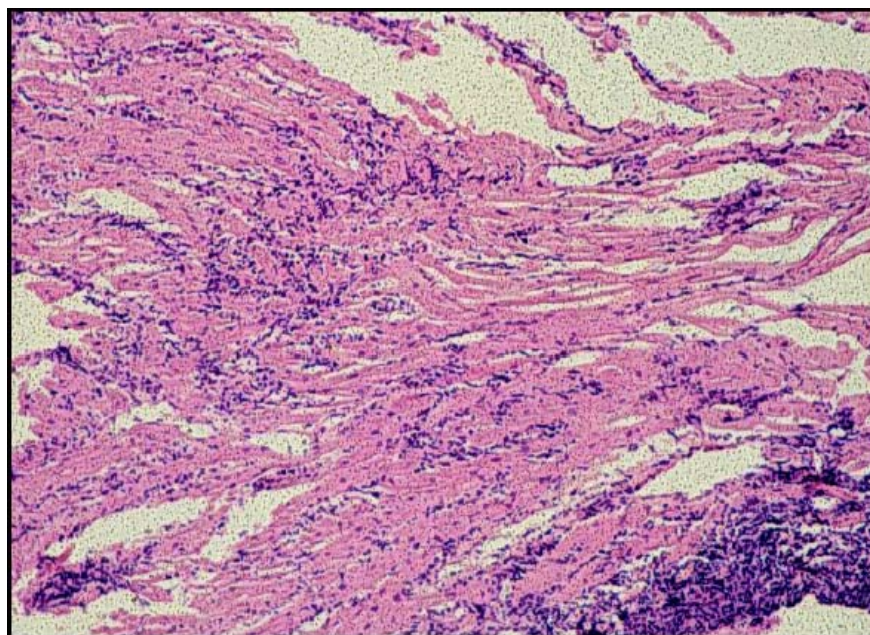


Figura 5 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 3 B com presença de infiltrado difuso e necrose de fibras cardíacas

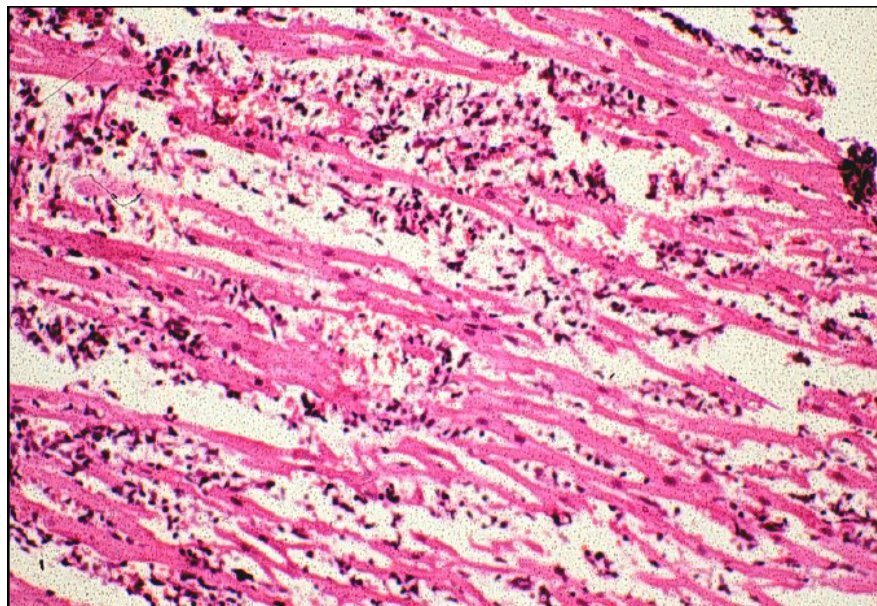


Figura 6 – Imagem microscópica de rejeição celular grau 4 apresentando infiltrado difuso e agressivo, com presença de polimorfonucleares, hemorragia e necrose das fibras miocárdicas

3.8 – Avaliação Ecocardiográfica

O exame ecocardiográfico foi realizado com equipamento Toshiba, modelo Nemio 30 (Otagawa-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 o resultado do primeiro exame, para a exclusão da variabilidade intra e interobservador. Ambos 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).

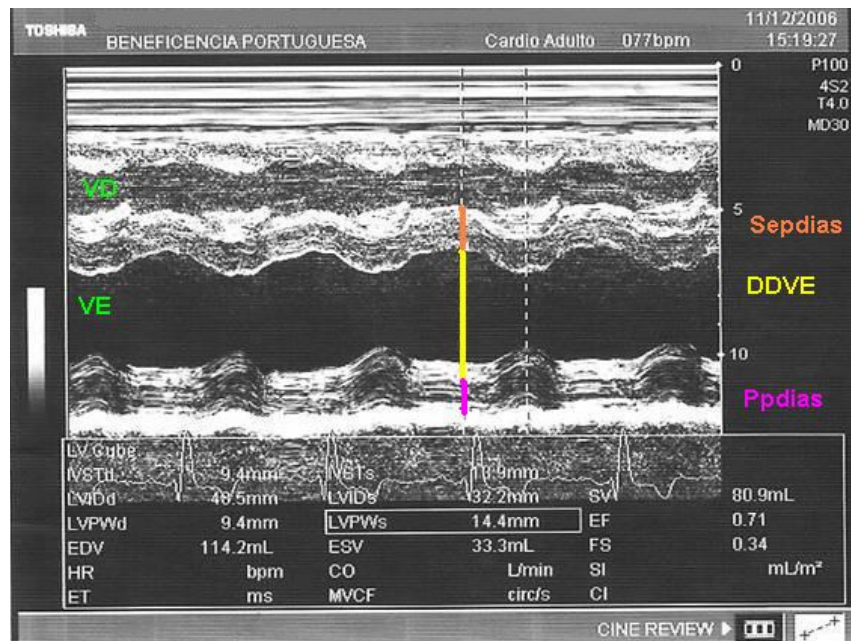


Figura 7 – Imagem ecocardiográfica do modo M ao nível dos músculos papilares da valva mitral para a medida das variáveis e cálculo da massa miocárdica. VD = ventrículo direito (verde), VE = ventrículo esquerdo (verde), DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (amarelo), Ppdias = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (roxo) 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 (Schiller, 1978). 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).

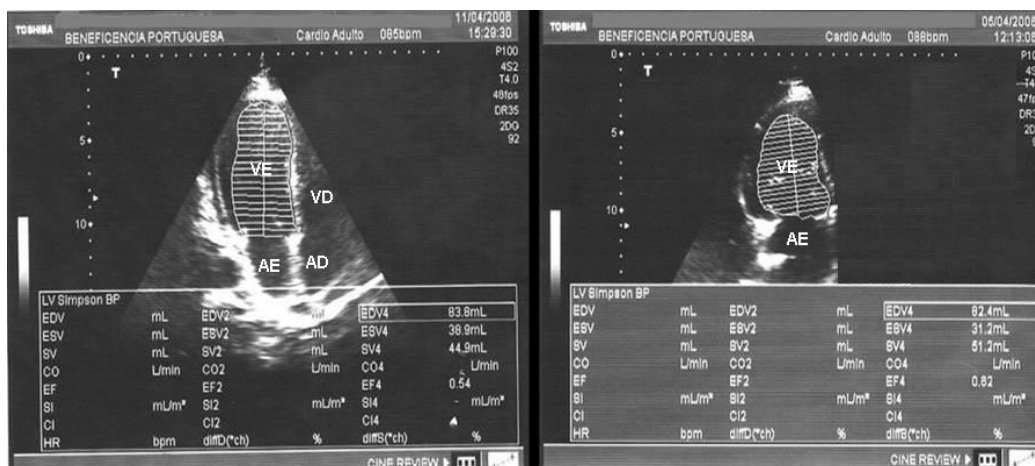


Figura 8 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em diástole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras. VE = ventrículo esquerdo, VD = Ventrículo direito, AE = átrio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

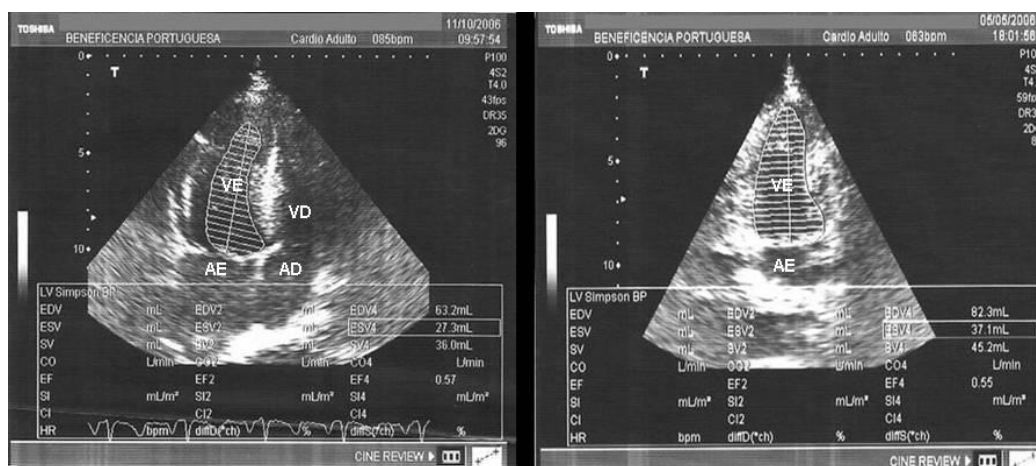


Figura 9 – Imagem ecocardiográfica da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional com coração em sístole. À direita, visualizamos o corte apical de duas câmaras e à esquerda o corte apical de quatro câmaras. VE = ventrículo esquerdo, VD = Ventrículo direito, AE = átrio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

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. O Doppler contínuo poderia ser utilizado para ajudar a estabelecer esse intervalo de tempo.

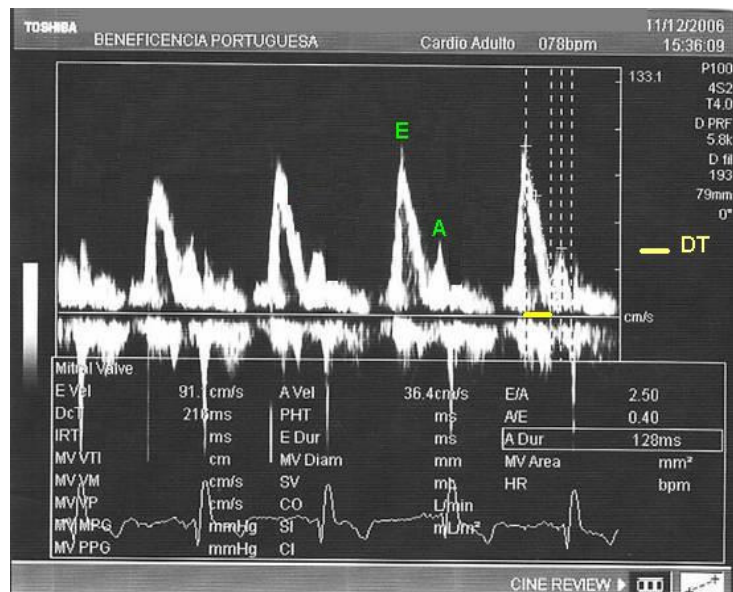


Figura 10 – Imagem ecocardiográfica da identificação das ondas do fluxo transvalvar mitral ocorridas durante a diástole ventricular (em verde) e intervalo de tempo correspondente a desaceleração da onda E (em amarelo). E = fase enchimento rápido, A = fase de contração atrial e DT = tempo de desaceleração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

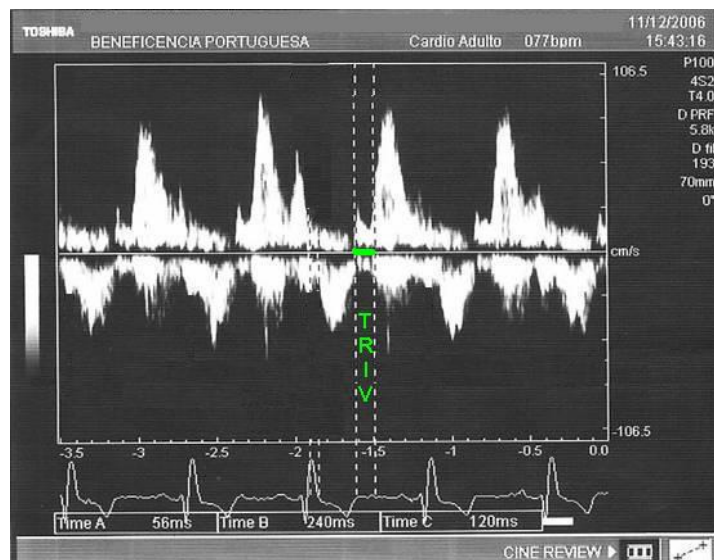


Figura 11 – Imagem ecocardiográfica da identificação do intervalo correspondente ao tempo de relaxamento isovolumétrico (em verde). TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico.

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.

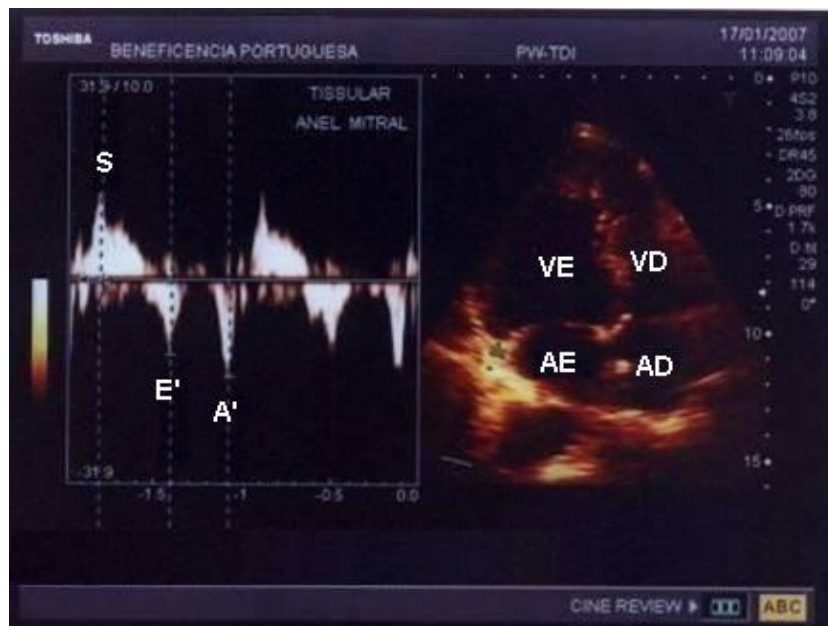


Figura 12 – Imagem ecocardiográfica bidimensional em plano apical quatro câmaras, observando-se o posicionamento da amostra de volume no anel lateral do VE (barras horizontais verdes). Análise espectral das curvas de velocidades ao Doppler tecidual no anel mitral lateral do VE (esquerda) com curva positiva, 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 sistó-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.

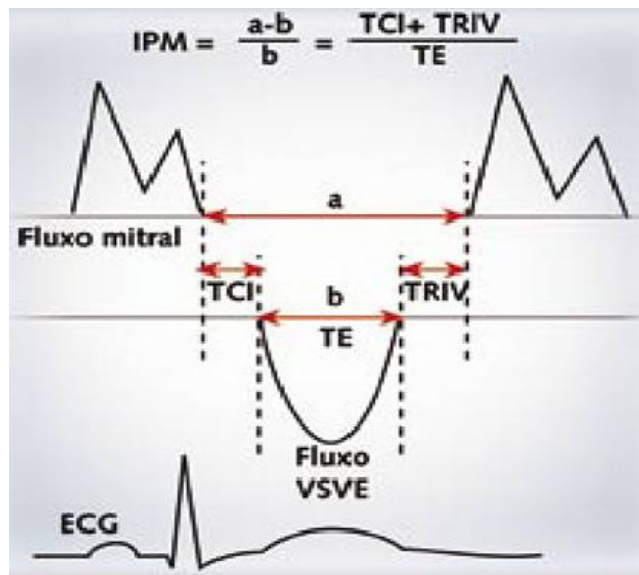


Figura 13 - Representação matemática para o cálculo IPM. O esquema mostra o fluxo mitral (superior) e o fluxo aórtico (inferior) do ciclo cardíaco. a = intervalo sistólico, b = tempo de ejeção, ECG = eletrocardiograma, TCI = tempo de contração isovolumétrica, TE = tempo de ejeção, TRIV = tempo de relaxamento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

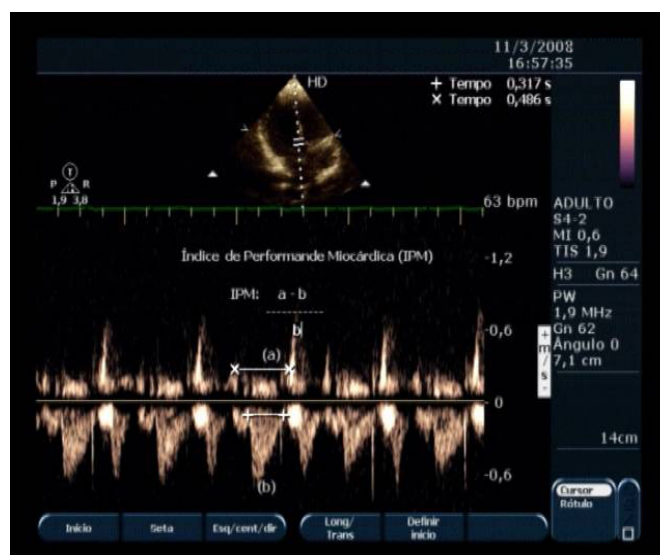


Figura 14 – Imagem ecocardiográfica mostrando os fluxos transvalvares mitral (curva positiva – acima da linha de base) e aórtico (curva negativa – abaixo da linha de base). a = intervalo sistólico, b = tempo de ejeção.

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, mediana e intervalo inter-quartil das variáveis de interesse. Os dados quantitativos foram apresentados na forma de mediana e intervalo inter-quartil e os dados qualitativos foram representados por meio de frequências. Análises gráficas também são apresentadas (Morretin, 2003).

O teste de Exato de Fisher foi utilizado para verificar se as proporções de homens e mulheres e de brancos e negros/pardos nos grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição são homogêneas. Optou-se pelo teste não paramétrico, pois os requisitos necessários para o uso do teste paramétrico não foram atendidos (Siegel, 1988 e Noether, 1990).

As comparações das medianas das variáveis idade, altura, peso e superfície corporal (SC) entre os três grupos foram realizadas por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas para identificar quais grupos apresentam diferenças (quando o teste de Kruskal-Wallis apresenta diferença estatisticamente significativa). Foi utilizado um teste não

paramétrico, pois as variáveis em questão não possuíam distribuição normal e a normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Também foram realizadas comparações entre as medianas das variáveis diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), volume diastólico do ventrículo esquerdo (VDVE), espessura do septo interventricular em diástole (Sepdias), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (Ppdias), espessura relativa de parede (EspR), índice de massa ventricular indexado à superfície corporal (IndM/sc), fração de ejeção (FE), tempo de desaceleração da onda E (DT), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral (E/A), tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (b), sístole ventricular esquerda (a), índice de performance miocárdica (IPM), pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (E') 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 por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas para identificar quais grupos apresentam diferenças, quando o teste de Kruskal-Wallis apresenta diferença estatisticamente significativa.

4 - RESULTADOS

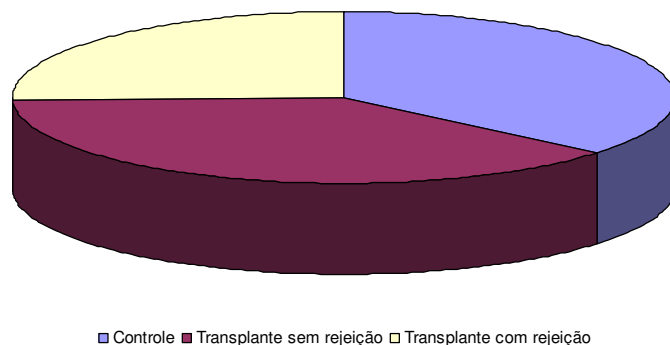
A amostra analisada foi constituída por um total de 47 pacientes, sendo 17 (36,2 %) indivíduos hígidos pertencentes ao grupo controle (GC) e 30 indivíduos submetidos a transplante cardíaco (TX); sendo estes subdivididos em 18 (38,3%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados sem rejeição (TX0) e 12 (25,50%) pertencentes ao grupo de pacientes transplantados com rejeição (TX1) (tabela3 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	36,2
TX0	18	38,3
TX1	12	25,5

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

Gráfico 1 – Demonstração do percentual de pacientes segundo o grupo



Dentre os indivíduos analisados notamos que a proporção de mulheres nos grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição são diferentes (47,1%, 5,6% e 16,7% respectivamente), logo os grupos não são homogêneos segundo gênero ($p=0,012$). O mesmo não ocorre para a variável cor, notamos que os grupos mostram-se homogêneos segundo a cor ($p=0,660$) (tabela 4).

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

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

* Teste Exato de Fisher

GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, N Frequência absoluta, (%) Frequência relativa

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 2 a 5).

Tabela 5 – Mediana, intervalo inter-quartílico e *p*-valor da comparação entre os grupos controle, transplante sem rejeição e transplante com rejeição.

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

*Teste de Kruskal-Wallis, IIQ = Intervalo inter-quartílico (1° Quartil – 3° Quartil)
GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição, IIQ = intervalo inter-quartílico, SC = Superfície Corporal

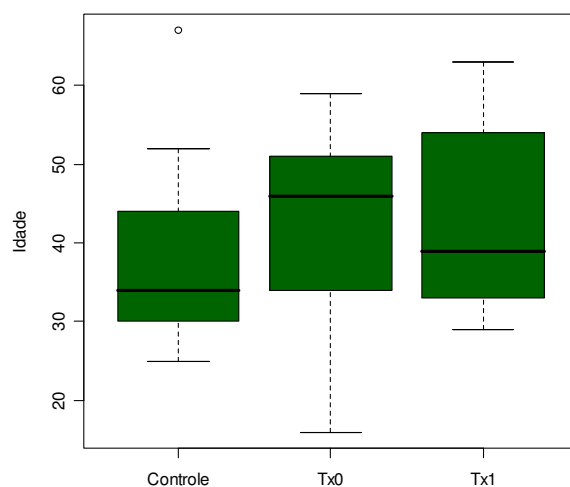


Gráfico 2 – Gráfico da idade dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,354$

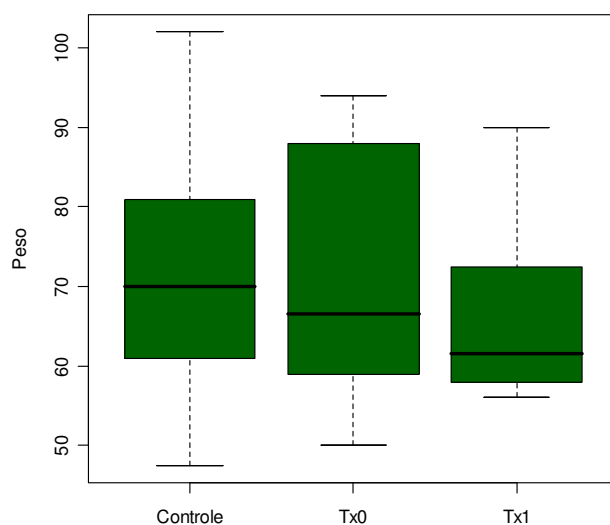


Gráfico 3 – Gráfico do peso dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,661$

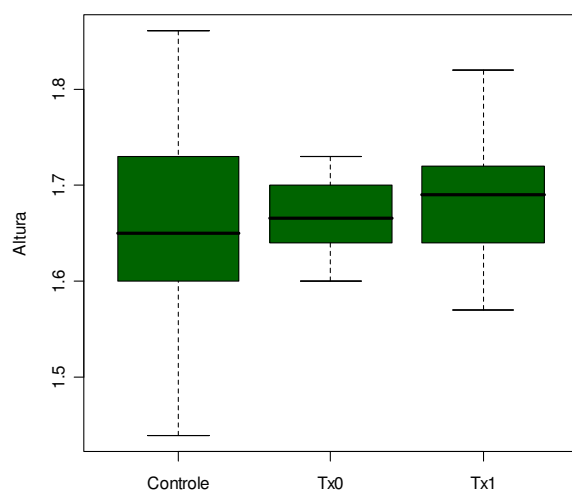


Gráfico 4 – Gráfico da altura dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,661$

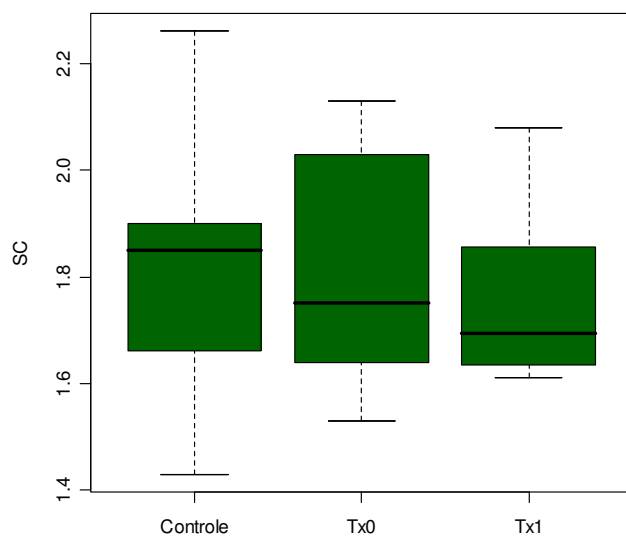
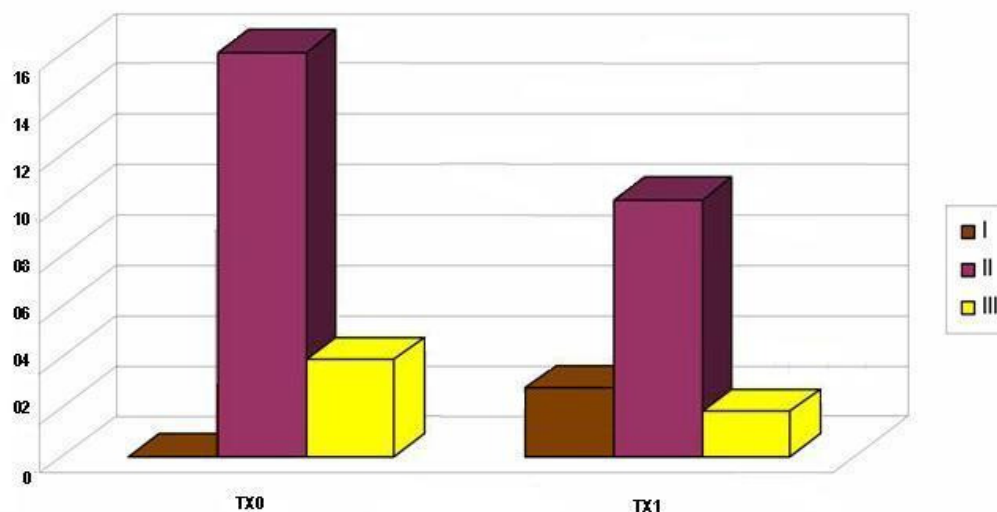


Gráfico 5 – Gráfico da superfície corporal dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1). $p = 0,758$

No momento da realização das BEM, nove pacientes encontravam-se em classe funcional II e um encontravam-se em classe funcional III dentre os transplantados sem rejeição; dois pacientes encontravam-se em classe funcional I, quinze encontravam-se em classe funcional II e um encontravam-se em classe funcional III entre os transplantados com rejeição (gráfico 6).

Gráfico 6 – 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 30 pacientes transplantados estudados, dezoito não apresentaram RC, quatro apresentaram rejeição IA, seis rejeição IB e dois rejeição II. A tabela 6 apresenta as distribuições de acordo com os resultados das BEM.

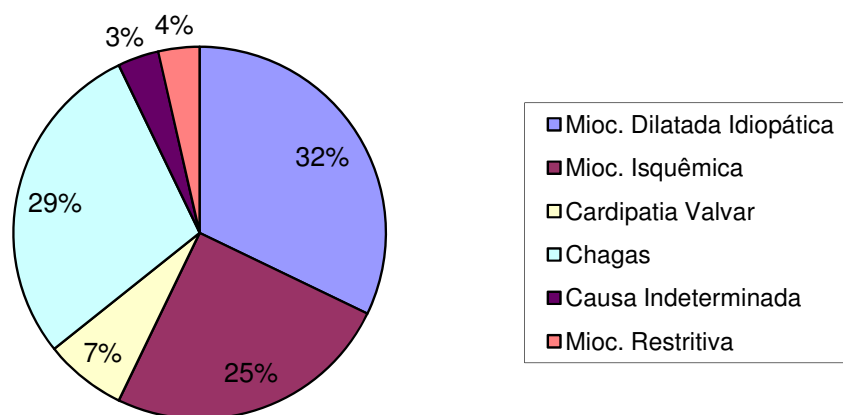
Tabela 6 – Grau e frequência de rejeição dos pacientes submetidos à BEM de acordo com ISHLT

Grau de RC	Absoluta (n)	Relativa (%)
	18	60,0
1 A	04	13,3
1 B	06	20,0
2	02	6,6
3 A até 4	00	0,0
TOTAL	30	100,0

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

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

Gráfico 7 – Distribuição da frequência relativa da etiologia para indicação de transplante cardíaco nos 30 transplantados estudados



Mioc. = Cardiomiopatia

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

Etiologia	Frequência Absoluta
Miocardiompatia dilatada idiopática	11
Miocardiompatia chagásica	08
Miocardiompatia isquêmica	07
Cardiompatia valvar	02
Miocardiompatia restritiva	01
Causa indeterminada	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 (tabela 8).

Tabela 8 – Mediana, intervalo inter-quartil 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*	Post Hoc ⁺
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
DDVE (mm)	48,0 (44,0 – 50,0)	45,3 (42,7 – 47,3)	46,0 (40,2 – 51,8)	0,344	–
VDVE (ml)	107,5 (87,6 – 118,2)	93,9 (81,9 – 105,5)	97,4 (71,0 – 128,7)	0,344	–
Sepdias (mm)	8,0 (7,5 – 9,0)	10,7 (8,3 – 12,0)	9,0 (8,0 – 11,7)	0,002	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
Ppdias (mm)	8,0 (7,5 – 8,5)	10,4 (8,3 – 11,0)	9,5 (7,5 – 11,7)	0,006	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
EspR	0,32 (0,31 – 0,34)	0,46 (0,35 – 0,50)	0,42 (0,36 – 0,46)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
IndM/sc (g/m ²)	89,05 (70,9 – 101,2)	116,6 (90,8 – 120,8)	102,3 (84,2 – 149,8)	0,010	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
FE (%)	61,0 (58,0 – 64,0)	55,5 (40,5 – 60,2)	55,5 (51,0 – 62,2)	0,014	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁

* Teste de Kruskal-Wallis; GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição; IIQ: Intervalo inter-quartil (1º Quartil – 3º Quartil).

DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, VDVE = Volume diastólico do ventrículo esquerdo, Sepdias = Espessura do septo interventricular em diástole, Ppdias = Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole, EspR = Espessura relativa de parede, IndM/sc= Índice de massa ventricular indexado à superfície corporal, FE = Fração de ejeção pelo método Simpson

Através desta exposição, foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis Sepdias, Ppdias, IndM/sc, EspR e FE entre os três grupos, de modo que para as variáveis Sepdias, Ppdias e IndM/sc foi observado que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e que para a variável FE, observou-se que a mediana do grupo controle é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição. Nota-se que não foram observadas diferenças entre os grupos controle e o de pacientes transplantados com rejeição e nem entre os dois grupos de pacientes transplantados.

Para a variável EspR, foi observado que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados com rejeição e também é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição. Porém, não foram observadas diferenças entre dois grupos de pacientes transplantados (gráficos 8 a 11).

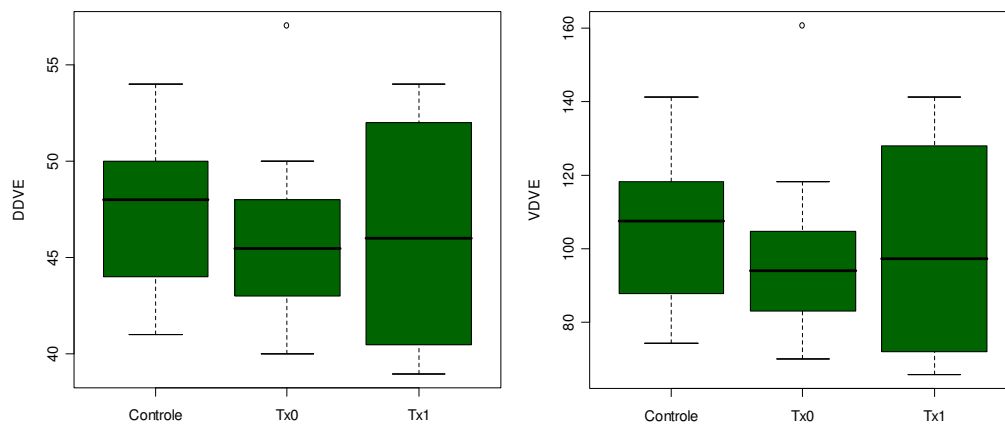


Gráfico 8 – Gráfico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e do volume diastólico do ventrículo esquerdo (VDVE) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1) apresentando $p = 0,344$ em ambos.

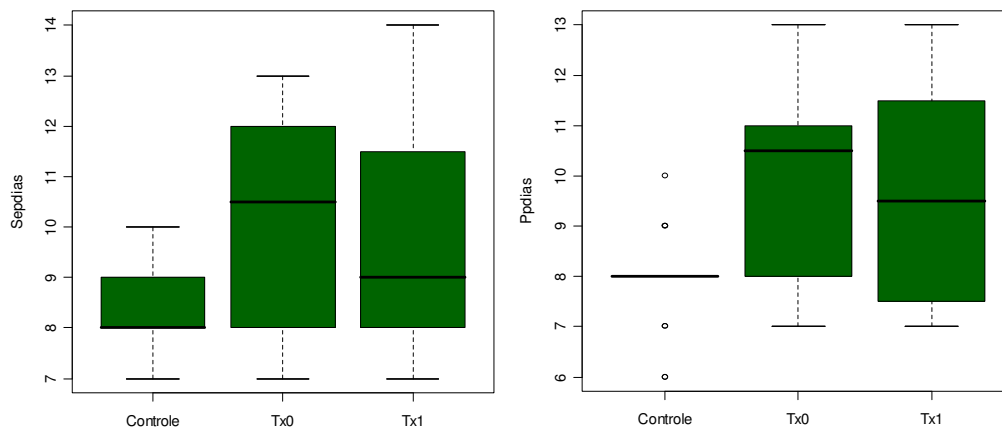


Gráfico 9 – Gráfico da espessura do septo interventricular em diástole (Sepdias) com $p = 0,002$ e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (Ppdias) com $p = 0,006$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1)

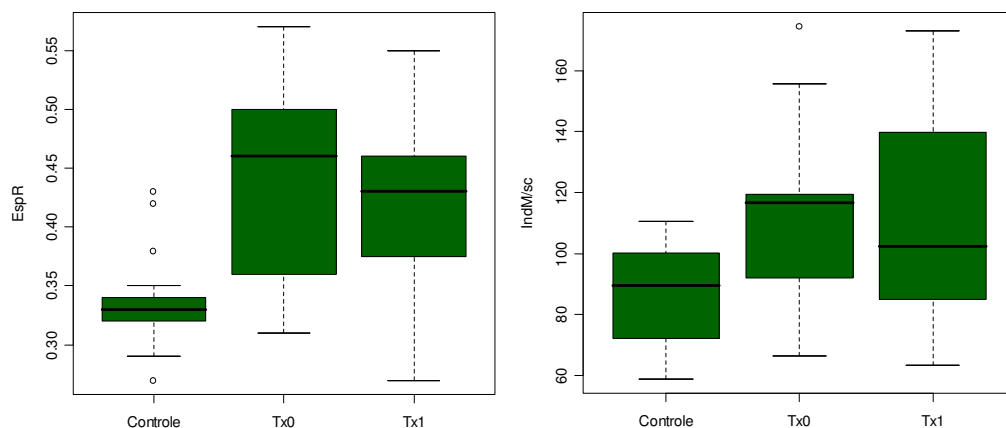


Gráfico 10 – Gráfico da espessura relativa de parede (EspR) com $p < 0,001$ e do índice de massa ventricular indexado à superfície corporal (IndM/sc) com $p = 0,010$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (Tx0) e transplantados com rejeição (Tx1)

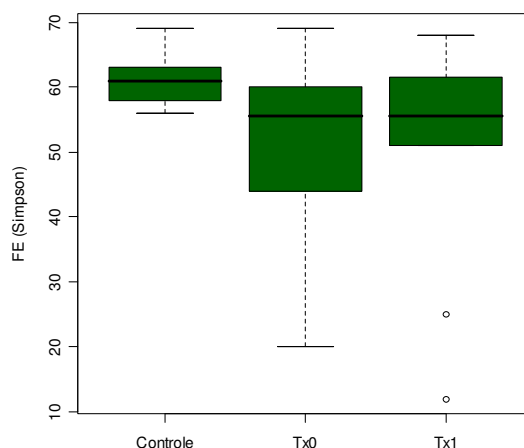


Gráfico 11 – Gráfico da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo pelo método Simpson com $p = 0,014$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (Tx0) e transplantados com rejeição (Tx1)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do DDVE e do VDVE (gráfico 12).

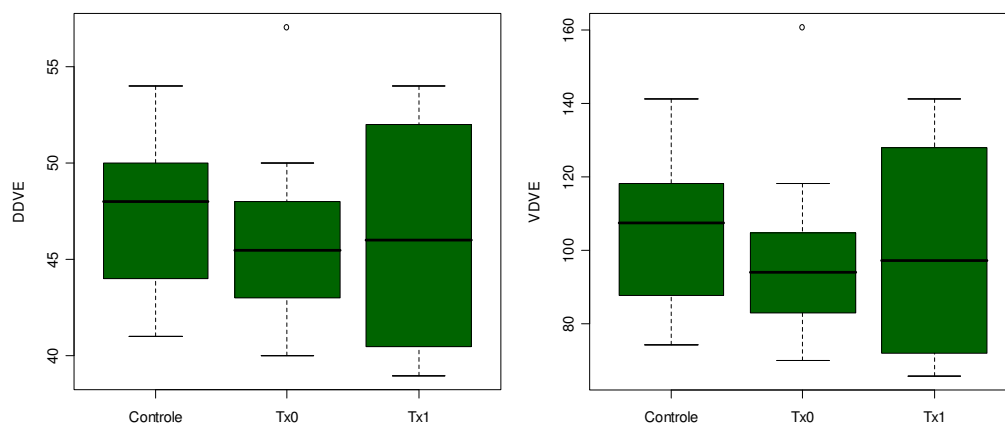


Gráfico 12 – Gráfico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e do volume diastólico do ventrículo esquerdo (VDVE) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1) apresentando $p = 0,344$ em ambos.

Com o intuito de avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo, foram analisadas as variáveis responsáveis pela sua classificação (tabela 9) (Emery WT, 2008 e Mesquita ET, 2009).

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 diastólica

	GC	TX0	TX1	p-valor*	Post Hoc ⁺
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
DT (ms)	206,0 (184,0 – 240,0)	180,0 (104,0 – 216,0)	167,5 (126,2 – 190,7)	0,030	GC = TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
TRIV (ms)	104,0 (88,0 – 116,0)	96,0 (80,0 – 107,2)	91,0 (80,0 – 101,0)	0,209	–
E/A (cm/s)	1,46 (1,20 – 1,79)	1,86 (1,57 – 3,14)	2,23 (2,16 – 3,00)	0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
E' (cm/s)	17,0 (14,6 – 17,7)	13,0 (11,1 – 15,3)	15,6 (11,3 – 16,2)	0,038	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
Rel E/E'	4,3 (3,7 – 5,3)	4,7 (4,3 – 6,1)	5,3 (4,0 – 6,7)	0,283	–

* Teste de Kruskal-Wallis; GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição; IIQ: Intervalo inter-quartilico (1º Quartil – 3º Quartil).

E/A = relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral, TD = tempo de desaceleração da onda E, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico, E' = pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual, Rel E/E' mit = Relação entre as velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual

Nesta exposição, foi verificado diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis Vel E', DT e E/A entre os três grupos, de modo que para a variável E' , foi observado que a mediana do grupo controle é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e que não foram observadas diferenças entre os grupos controle e o de pacientes transplantados com rejeição e nem entre os dois grupos de pacientes transplantados (gráfico 13).

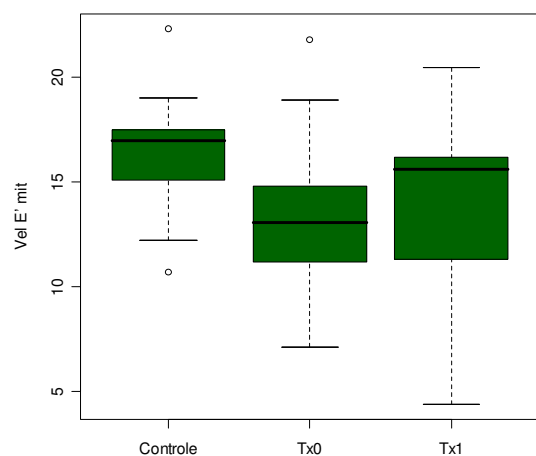


Gráfico 13 – Gráfico do pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (E') com $p = 0,038$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1)

Para a variável DT, foi observado que a mediana do grupo controle é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados com rejeição; porém, não foram observadas diferenças entre os grupos controle e o de pacientes transplantados sem rejeição e nem entre os dois grupos de pacientes transplantados (gráfico 14).

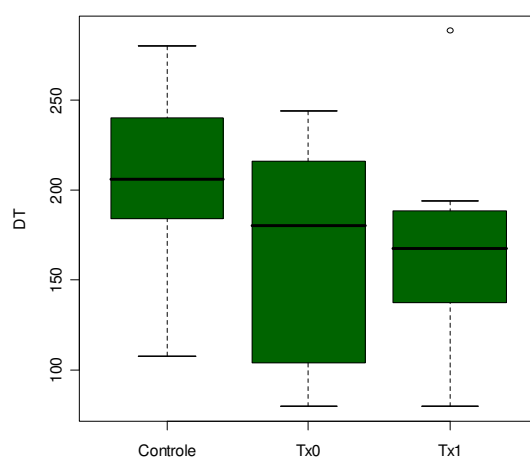


Gráfico 14 – Gráfico do tempo de desaceleração da onda E (DT) com $p = 0,030$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1)

Já para a variável E/A foi verificado que a mediana do grupo controle é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados com rejeição e também é menor que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição; entretanto, não foram observadas diferenças entre dois grupos de pacientes transplantados (gráfico 15).

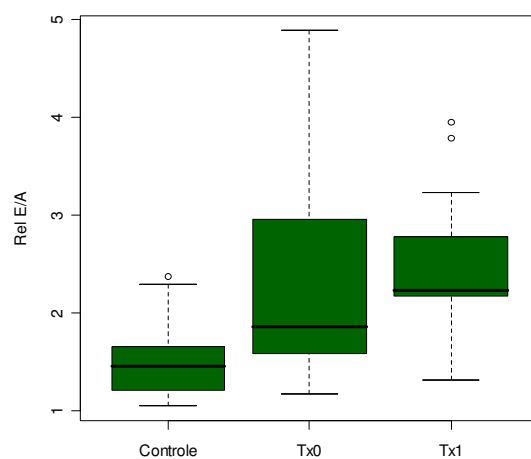


Gráfico 15 – Gráfico da relação entre as ondas de enchimento rápido e de contração atrial do fluxo mitral (E/A) com $p = 0,001$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do TRIV e da Rel E/E' (gráfico 16).

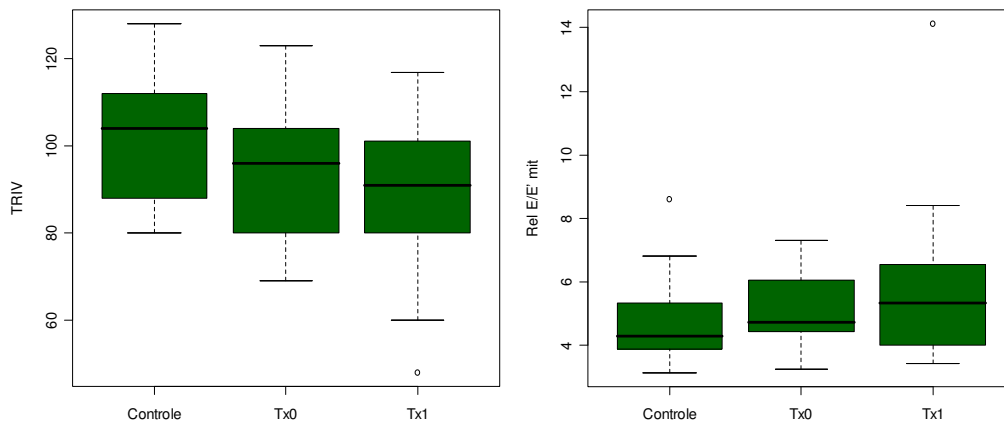


Gráfico 16 – Gráfico do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) com $p = 0,209$ e da relação entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (Rel E/E') com $p = 0,283$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (Tx0) e transplantados com rejeição (Tx1)

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 do ciclo cardíaco, as variáveis responsáveis pela sua quantificação (tabela 10).

Tabela 10 – 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*	Post Hoc ⁺
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
(a)	416,0 (397,5 – 426,5)	384,0 (340,7 – 400,0)	406,6 (360,0 – 480,2)	0,008	GC ≠ TX ₀ GC = TX ₁ TX ₀ = TX ₁
(b)	298,0 (285,0 – 312,0)	246,6 (230,7 – 277,7)	245,0 (218,0 – 267,6)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁
IPM	0,38 (0,29 – 0,44)	0,47 (0,43 – 0,56)	0,58 (0,52 – 0,74)	<0,001	GC ≠ TX ₀ GC ≠ TX ₁ TX ₀ = TX ₁

* Teste de Kruskal-Wallis; GC = Grupo de pacientes controle, TX0 = Grupo de pacientes transplantados sem rejeição, TX1 = Grupo de pacientes transplantados com rejeição; IIQ: Intervalo inter-quartilico (1º Quartil – 3º Quartil).

(a) = intervalo sistólico ventricular esquerdo, (b) = tempo de ejeção ventricular esquerdo, IPM = Índice de performance miocárdica.

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 (a) foi observado que a mediana do grupo controle é maior que a mediana do grupo de pacientes transplantados sem rejeição e que não foram observadas diferenças entre os grupos controle e o de pacientes transplantados com rejeição e nem entre os dois grupos de pacientes transplantados. Já 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 (gráfico 17).

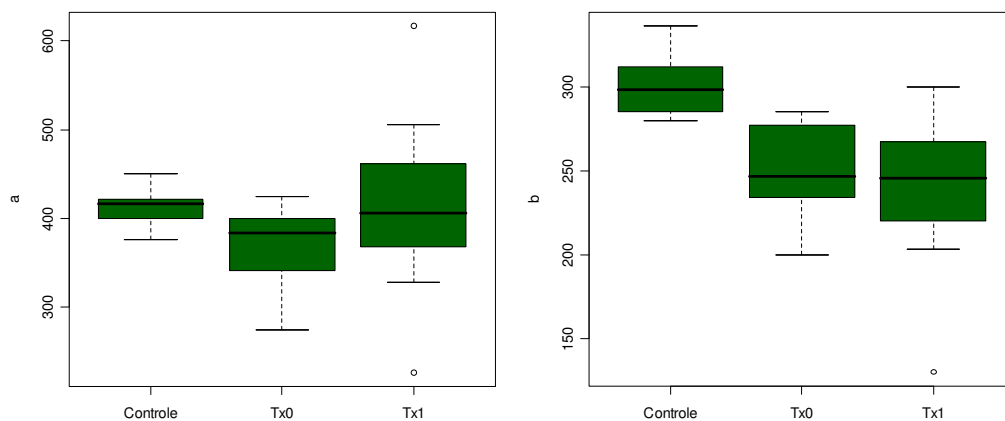


Gráfico 17 – À esquerda visualizamos o gráfico do intervalo sistólico ventricular esquerdo (a) ($p=0,008$) e à direita do tempo de ejeção ventricular esquerdo (b) ($p<0,001$) dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (TX0) e transplantados com rejeição (TX1).

Para a variável IPM foi verificado que a mediana do grupo controle é 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; entretanto, não foram observadas diferenças entre dois grupos de pacientes transplantados (gráfico 18).

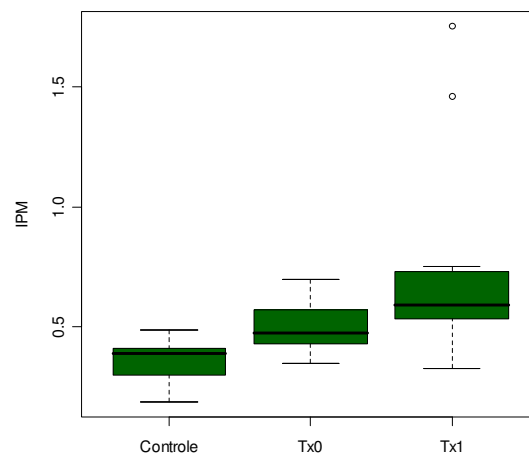


Gráfico 18 – Gráfico do índice de performance miocárdica (IPM) com $p < 0,001$ dos pacientes pertencentes respectivamente aos grupos controle, transplantados sem rejeição (Tx0) e transplantados com rejeição (Tx1)

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 está associada com menos edema miocárdico, de modo que a avaliação da massa ventricular esquerda tem-se tornado obsoleta como critério isolado de rejeição cardíaca (Abensur, 2007), sendo avaliada nesta análise que demonstrou uma maior mediana da espessura do septo interventricular (Sepdias), da parede posterior do ventrículo esquerdo (Ppdias) e do índice de massa ventricular indexado (IndM/sc) para os transplantados em relação ao controle; entretanto, aquém dos limites estabelecidos para hipertrofia e não houve significância estatística para a mediana do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e conseqüentemente para o cálculo do volume do ventrículo esquerdo.

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 item 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) e do pico da velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual (E').

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

As alterações na função diastólica já são conhecidas nos pacientes após TC. Os achados 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.

Os resultados deste estudo 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 normal, foi importante parâmetro para entendimento da fisiologia do enxerto.

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 valores mais elevados do índice de Tei em pacientes transplantados do que em indivíduos sem transplante foram atribuídos ao prolongamento do TCIV e encurtamento do TE, sem alteração do TRIV segundo avaliação de Toumanidis ST et al em 2004; 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 biópsia endomiocárdica em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Como a disfunção sistólica e diastólica, estão ambas presentes durante os episódios de rejeição cardíaca, o índice de Tei foi investigado como uma possível prenúncio de rejeição aguda (Mooradian, 2000).

Em uma pequena amostra de pacientes pós-transplante (5 meninos e 3 meninas, idade 3-19 anos), os valores do IPM variou de 0,2-0,45 durante os períodos de não rejeição e 0,2-0,8 durante períodos de rejeição, uma diferença que se aproximou de significância estatística ($p = 0,06$). Parece que o índice de Tei pode ser um fator prognóstico útil para a rejeição cardíaca em pós-transplante de pacientes pediátricos (Toumanidis, 2002).

Na casuística desse presente estudo, 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 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 ($p < 0.001$); 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, encurtando-se com maior intensidade em casos com rejeição cardíaca, pela própria fisiopatologia do enxerto.

6 - CONCLUSÃO

Foi evidenciado que o Índice de Performance Miocárdica encontra-se aumentado nos pacientes transplantados, em relação ao grupo controle e não houve diferença significativa entre os dois grupos de pacientes transplantados; portanto, o ecocardiograma mostrou-se como exame de boa acurácia na detecção das alterações da função sistó-diastólica do coração transplantado e não foi confiável como método substituto da biópsia endomiocárdica para o diagnóstico seguro de rejeição cardíaca.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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. 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.

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.

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.

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.

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>.

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

Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *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.

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.

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 2009]; 1. Disponível em <http://www.R-project.org>.

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.

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.

Toumanidis S.Th, Papadopoulou ES, Saridakis NS, Agapitos , Nanas JN, Stamatelopoulos SF: The myocardial performance index in cardiac transplantation. *Hell J Cardiol* 2002;43: 194-201.

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 Transplante 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 objetivos deste estudo é detectar as alterações da função sistodiastólica 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-diastólica 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-diastólica 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-diafistólica 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 sistó-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 Registro 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>			
Nome: _____			
Data nascimento: _____	Idade: _____	Cor: _____	Sexo: _____

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/m ²)	
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)						

Anexo – 4 Termo de solicitação para alteração do Título do Protocolo



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

Nº do Protocolo no CEP: 376-08

A/C: Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa Prof. Dr. Bonno van Bellen

Eu, Gabriel Antonio Stanisci Miguel, pesquisador principal deste projeto de pesquisa; após avaliação pela banca examinadora da Comissão de Pós-Graduação em Cirurgia, sugeriu durante a dissertação de Mestrado, alteração do título “Contribuição do ecocardiograma na avaliação da função sisto-diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua correlação com rejeição cardíaca” para “Avaliação ecocardiográfica da função ventricular de pacientes transplantados e sua correlação com rejeição cardíaca imunológica”, para melhor entendimento do tema dissertado.

Grato pela atenção,

Gabriel Antonio Stanisci Miguel

São Paulo, 30 de novembro de 2009.