

Rodrigo Cordovil Pinto Lobo da Costa

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO
DA REJEIÇÃO APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

São Paulo

2022

Rodrigo Cordovil Pinto Lobo da Costa

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO
DA REJEIÇÃO APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Samira Saady Morhy
Coorientadores: Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira e Dra. Ana Clara Tude Rodrigues

São Paulo
2022

Costa, Rodrigo Cordovil Pinto Lobo da

Análise da deformação miocárdica no diagnóstico da rejeição após transplante cardíaco / Rodrigo Cordovil Pinto Lobo da Costa. -- São Paulo, 2022.

xvi, 47 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Evaluation of the myocardial deformation in the diagnostic of rejection after heart transplantation.*

1. Transplante de coração. 2. Ecocardiografia 3. Insuficiência cardíaca. 4. Disfunção ventricular. 5. Rejeição de enxerto.

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Rodrigo Cordovil Pinto Lobo da Costa

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO DA
REJEIÇÃO APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO**

Presidente da banca: Profa. Dra. Samira Saady Morhy

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

Prof. Dr. Fernando Bacal

Dr. Wercules Antônio Alves de Oliveira

Membros suplentes:

Prof. Dr. Sandrigo Mangini

Dr. Miguel Osman Dias Aguiar

Aprovada em: 25/07/2022.

Dedicatória

Dedico a Andrea, minha esposa e companheira, cujo apoio, compreensão e paciência foram fundamentais durante as fases mais árduas da pós-graduação.

Aos meus filhos, Antonio e Julia, pelo amor incondicional e para quem me esforço diuturnamente para ser exemplo.

Aos meus pais, Roberto e Dalila, que me proporcionaram educação e caráter, legado insubstituível para minha vida pessoal e profissional.

Agradecimentos

Ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), sem o qual não seriam possíveis a idealização, a execução e a finalização deste projeto.

Aos pacientes, pela confiança depositada durante toda a pesquisa, a minha sincera admiração.

À Profa. Dra. Samira Saady Morhy, orientadora desta dissertação, médica, mãe e amiga, pela resiliência e parceria frente aos momentos de fragilidade, pelos ensinamentos diários e pela disponibilidade de todas as horas.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, incentivador primário deste projeto e apoiador incondicional durante a pós-graduação.

À minha coorientadora Profa. Dra. Ana Clara Tude Rodrigues, pelo estímulo à pesquisa científica e expertise transmitida durante a redação dessa dissertação.

À enfermeira Tânia Regina Afonso, coordenadora de nosso centro de pesquisa e parceira na organização do projeto, dedicada incondicionalmente ao sucesso da jornada, sem a qual essa pesquisa não seria possível.

Ao Prof. Dr. Claudio Henrique Fischer, chefe do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo incentivo e apoio durante todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Fernando Bacal, à frente do Programa de Transplante Cardíaco do Hospital Israelita Albert Einstein, pelas orientações, sugestões e suporte durante a elaboração do projeto.

Aos médicos Dr. Sandrigo Mangini e Dra. Barbara Rubim Alves, cardiologistas e parceiros no cuidado ao paciente transplantado, que compartilharam seus conhecimentos e estiveram sempre à disposição para a troca de experiências e ideias.

Aos médicos, Dr. Pedro Alves Lemos Neto, Dr. Adriano Mendes Caixeta e Dr. Breno Oliveira Almeida, hemodinamicistas fundamentais e que não mediram esforços para a concretização deste projeto.

A toda a equipe de enfermagem e técnicos administrativos do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pela paciência, suporte e apoio prestados.

Aos colegas médicos do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pela amizade, apoio e disponibilidade para ajudar em tantos momentos desafiadores.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	x
Lista de tabelas e quadros	xi
Lista de abreviaturas	xiii
Resumo	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Avaliação ecocardiográfica convencional	3
1.2 Morfologia e função das câmaras cardíacas	5
1.3 Avaliação ecocardiográfica avançada	7
1.4 Objetivos.....	9
2 MÉTODOS	11
2.1 População e desenho do estudo	11
2.2 Aspectos éticos	11
2.3 Análise ecocardiográfica.....	12
2.3.1 Parâmetros convencionais	12
2.3.2 <i>Strain</i> e análise morfológica e funcional do ventrículo direito	13
2.3.3 <i>Strain</i> e análise morfológica e funcional do ventrículo esquerdo	13
2.4 Biópsias endomiocárdicas	16
2.5 Análise estatística.....	17
3 RESULTADOS	18
3.1 População.....	18
3.2 Parâmetros ecocardiográficos convencionais	19
3.3 <i>Strain</i> e análise morfológica e funcional do ventrículo direito	21
3.4 <i>Strain</i> e análise volumétrica tridimensional do ventrículo esquerdo	23
3.5 Biópsia endomiocárdica.....	24
3.6 Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais e rejeição celular ao enxerto.....	25
3.7 Correlação entre o <i>strain</i> e os parâmetros tridimensionais do ventrículo direito e rejeição celular ao enxerto.....	26

3.8 Correlação entre o <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo, fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo e índice de dissincronia e rejeição celular ao enxerto	28
3.9 Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais e rejeição humoral ao enxerto.....	29
3.10 Correlação entre o <i>strain</i> e os parâmetros tridimensionais do ventrículo direito e rejeição humoral ao enxerto	31
3.11 Correlação entre o <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo, fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo e índice de dissincronia e rejeição humoral ao enxerto.....	32
3.12 Acompanhamento evolutivo dos parâmetros ecocardiográficos em pacientes submetidos a mais de uma biópsia endomiocárdica	33
4 DISCUSSÃO	36
5 CONCLUSÕES	42
6 REFERÊNCIAS	43
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Avaliação da função ventricular direita	7
Figura 2. Ecocardiograma com <i>speckles</i> magnificados e rastreados ao longo do ciclo cardíaco.....	8
Figura 3. Quantificação da deformação (<i>strain</i>) do ventrículo esquerdo, derivada do <i>speckle tracking</i> , obtido por aquisição do ciclo cardíaco em janela apical de 4 câmaras	9
Figura 4. Análise <i>offline</i> do <i>strain</i> do ventrículo direito após aquisição do bloco tridimensional, com marcação dos pontos de interesse para avaliação da deformação miocárdica	14
Figura 5. Reconstrução tridimensional do ventrículo direito para realização da análise <i>offline</i> do <i>strain</i> e demais parâmetros funcionais do ventrículo direito	15
Figura 6. <i>Strain</i> longitudinal global automático obtido após análise da deformação miocárdica em janelas apicais de 4 câmaras (A4C), 2 câmaras (A2C) e 3 câmaras (A3C)	15
Figura 7. Reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo e cálculo <i>offline</i> da fração de ejeção	16
Figura 8. Cálculo <i>offline</i> do índice de dissincronia tridimensional de 16 segmentos do ventrículo esquerdo	16
Figura 9. População de pacientes transplantados cardíacos avaliados no período do estudo e sua distribuição quanto ao número de biópsias endomiocárdicas realizadas e quanto à presença de rejeição	18
Figura 10. Evolução do <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo	33
Figura 11. Evolução da fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo	34
Figura 12. Evolução do índice de dissincronia tridimensional do ventrículo esquerdo	34
Figura 13. Evolução do <i>strain</i> do ventrículo direito (porção septal)	35
Figura 14. Evolução do <i>strain</i> do ventrículo direito (parede livre)	35

Lista de tabelas e quadros

Quadro 1. Classificação revisada de rejeição celular ao enxerto	2
Quadro 2. Classificação da rejeição humoral ao enxerto.....	2
Quadro 3. Cronograma de seguimento ambulatorial após transplante cardíaco	4
Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos 48 pacientes incluídos no estudo	19
Tabela 2. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com rejeição	20
Tabela 3. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com a rejeição	21
Tabela 4. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com rejeição	22
Tabela 5. <i>Strain</i> do ventrículo direito, obtido por análise <i>offline</i> do bloco tridimensional de acordo com a rejeição	22
Tabela 6. <i>Strain</i> e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição	23
Tabela 7. Análise multivariada para rejeição ao enxerto.....	24
Tabela 8. Prevalência de rejeição celular ao enxerto cardíaco	24
Tabela 9. Prevalência de rejeição humoral ao enxerto cardíaco.....	24
Tabela 10. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com a rejeição celular	25
Tabela 11. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com a rejeição celular	26
Tabela 12. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com a rejeição celular	27
Tabela 13. <i>Strain</i> do ventrículo direito, obtido por análise <i>offline</i> do bloco tridimensional de acordo com a rejeição celular	27
Tabela 14. <i>Strain</i> e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição a celular.....	28
Tabela 15. Análise multivariada para rejeição celular	28

Tabela 16. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com a rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica	30
Tabela 17. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.....	31
Tabela 18. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.....	32
Tabela 19. <i>Strain</i> do ventrículo direito, obtido por análise <i>offline</i> do bloco tridimensional de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.....	32
Tabela 20. <i>Strain</i> e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica	32

Lista de abreviaturas

A	Velocidade da onda diastólica tardia A do fluxo mitral
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
ASC	Área de superfície corpórea
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia (<i>American Society of Echocardiography</i>)
BEM	Biópsia endomiocárdica
DDVD	Diâmetro diastólico anteroposterior do ventrículo direito
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DIC	Departamento de Imagem Cardiovascular
DIVD1	Diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 médio)
DIVD2	Diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 basal)
DIVD3	Diâmetro longitudinal do ventrículo direito
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
E	Velocidade da onda diastólica precoce E do fluxo mitral
e'	Velocidade da onda e' do Doppler tecidual
E/A	Relação entre ondas E e A do fluxo mitral
ECO-TT	Ecocardiograma transtorácico
E/e'	Relação entre as velocidades E e e'
FAC	Variação fracional da área do ventrículo direito
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FEVE-3D	Fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo
GLS	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HLA	Antígeno leucocitário humano
HP	Hipertensão pulmonar
ID3D	Índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo
IM	Insuficiência mitral
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda

ISHLT	Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (<i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i>)
IT	Insuficiência tricúspide
ng/mL	Nanograma por mililitro
pAMR	Rejeição patológica mediada por anticorpos
PNT	Programa Nacional de Transplantes
PO	Pós-operatório
PPVE	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIV	Espessura do septo interventricular
ST	<i>Speckle tracking</i>
SVD-FW	<i>Strain</i> ventricular direito (parede livre)
SVD-S	<i>Strain</i> ventricular direito (septo)
TAPSE	Excursão sistólica do plano do anel tricúspide
TC	Transplante cardíaco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDI	Doppler tecidual
VD	Ventrículo direito
VDFVD	Volume diastólico final do ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VEVD	Volume ejetivo do ventrículo direito
VSFVD	Volume sistólico final do ventrículo direito

Resumo

Introdução: O transplante cardíaco representa a terapia principal para a insuficiência cardíaca terminal, acarretando uma sobrevida de mais de 90% em um ano após a cirurgia. Entretanto, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, abordagens diagnósticas e estratégias imunossupressoras, o sucesso do transplante continua a ser limitado pelo desenvolvimento de rejeição ao enxerto, celular e/ou humoral, que representam a principal causa de morbimortalidade nesses pacientes. O diagnóstico de rejeição tem como padrão-ouro a biópsia endomiocárdica, um procedimento invasivo e dispendioso, associado a um risco não negligenciável de complicações, identificáveis em sua maioria pelo ecocardiograma. Com o advento de novas técnicas ecocardiográficas, como a avaliação da deformação miocárdica (*strain*) e a ecocardiografia tridimensional, justifica-se o estudo dessas modalidades em pacientes transplantados cardíacos.

Objetivos: Avaliar o *strain* do ventrículo direito em pacientes transplantados cardíacos, assim como o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, a fração de ejeção e o índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo, além dos parâmetros ecocardiográficos convencionais, e averiguar a presença de associação com a ocorrência de rejeição celular ou humoral ao enxerto. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 48 pacientes do Programa de Transplante Cardíaco do Hospital Israelita Albert Einstein que realizaram biópsia endomiocárdica na instituição, e que foram submetidos ao ecocardiograma após o procedimento. As imagens foram arquivadas para posterior análise *offline* do *strain* dos ventrículos e do átrio esquerdo e reconstrução tridimensional ventrículo esquerdo. Os resultados das biópsias endomiocárdicas foram recuperados do prontuário eletrônico do paciente. A análise estatística dos dados foi realizada com expressão das variáveis qualitativas descritas por frequência absoluta e porcentagens, enquanto as variáveis contínuas foram descritas por médias e desvios-padrão. A associação de rejeição com as variáveis de interesse foi realizada através do modelo razão de chances, com intervalo de confiança de 95% e foi considerado valor-p significativo se menor que 0,05. **Resultados:** Foram realizados 123 exames ecocardiográficos pós-biópsia endomiocárdica em 54 pacientes da instituição no período de dezembro de 2017 a janeiro de 2020, dos quais 18 exames (6 pacientes) foram excluídos por limitação de janela ecocardiográfica. Os 105 exames restantes foram avaliados quanto às variáveis ecocardiográficas convencionais e derivados da

aquisição tridimensional. Pacientes do sexo masculino compunham 60,4% da amostra. A prevalência de rejeição celular foi de 8,6%, rejeição humoral foi de 12,4% (identificada por imunofluorescência ou imuno-histoquímica). A prevalência de rejeição de qualquer tipo foi de 20%. Não foi evidenciada associação entre o *strain* do ventrículo esquerdo e rejeição, seja celular ($p=0,118$ e $p=0,227$ para septo e parede livre, respectivamente), humoral ($p=0,845$ e $p=0,283$, respectivamente), ou de qualquer tipo ($0,504$ e $0,446$). Também não se identificou correlação entre as medidas do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, da fração de ejeção tridimensional e do índice de dissincronia com rejeição. Os parâmetros convencionais associados a rejeição foram a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo ($p=0,005$), índice de massa do ventrículo esquerdo ($p=0,001$), relação E/A categorizada do fluxo mitral ($p=0,042$) e relação entre as velocidades E e e' ($p<0,001$). A espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo manteve associação significativa após a segmentação em rejeição celular e humoral ($p=0,021$ e $p=0,038$, respectivamente), enquanto a presença de hipertensão pulmonar mostrou relevância na correlação com rejeição humoral ($p=0,026$). **Conclusões:** Não foi identificada associação entre o *strain* do ventrículo direito e a presença de rejeição, seja celular ou humoral, tampouco do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo, da fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo e do índice de dissincronia. Foi observada evidência de associação da rejeição ao enxerto com a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, o índice de massa do ventrículo esquerdo, relações entre ondas E e A do fluxo mitral e entre as velocidades E e e' , assim como a presença de hipertensão pulmonar.

Descritores: Transplante de coração; Ecocardiografia; Insuficiência cardíaca; Disfunção ventricular; Rejeição de enxerto

1 INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco (TC) representa a terapia principal para a insuficiência cardíaca terminal, acarretando uma sobrevida de mais de 90% em um ano após a cirurgia.⁽¹⁾ Entretanto, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, abordagens diagnósticas e estratégias imunossupressoras, o sucesso do TC continua a ser limitado pelo desenvolvimento de rejeição aguda/crônica ao enxerto (RE) e de vasculopatia do enxerto cardíaco, que representam as principais causas de morbimortalidade nesses pacientes.⁽²⁾ Uma vez que a RE geralmente é assintomática e de rápida instalação, determinando um pior prognóstico, a vigilância regular dos pacientes transplantados é mandatória, particularmente no primeiro ano após o TC. Atualmente, o exame de referência para o diagnóstico de rejeição ao enxerto é a biópsia endomiocárdica (BEM), um procedimento invasivo e dispendioso, que está associado a um risco não negligenciável de complicações. Embora incomuns, as complicações da BEM incluem perfuração miocárdica, tamponamento pericárdico, arritmias, complicações vasculares no sítio de punção e lesão iatrogênica em valva tricúspide com regurgitação significativa, podendo ocorrer em até 1,5% dos casos.⁽³⁾ Em até 20% dos casos a BEM não detecta RE devido a erros de amostra e variabilidade de interpretação histológica.⁽⁴⁾

A rejeição ao enxerto é a principal causa de mortalidade no primeiro ano após o TC. Sua incidência gira em torno de 20 a 40% e é responsável por aproximadamente 12% dos óbitos.⁽⁵⁾ Causada por um processo aloimune determinado do receptor contra os antígenos do complexo de histocompatibilidade do doador, a RE aguda pode ser celular ou humoral (mediada por anticorpos).

A rejeição celular aguda é bem caracterizada e graduada de acordo com critérios histológicos estabelecidos pela Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT – *International Society for Heart and Lung Transplantation*) em 1990, revisados em 2005,⁽⁶⁾ e em concordância com as orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), publicadas em uma recente atualização da Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco⁽⁷⁾ (Quadro 1). Mais da metade dos casos de rejeição celular aguda é diagnosticada através de protocolos de vigilância por BEM frequente, mesmo com os pacientes assintomáticos e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) dentro dos limites da normalidade.⁽⁵⁾

Quadro 1. Classificação revisada de rejeição celular ao enxerto

Grau 0R	Sem rejeição
Grau 1R (leve)	Infiltrado intersticial e/ou perivascular com até um (01) foco de dano miocítico
Grau 2R (moderada)	Dois ou mais focos de infiltrado, associados a dano miocítico
Grau 3R (importante)	Infiltrado difuso, com dano miocítico multifocal. Edema, hemorragia e vasculite podem estar presentes.

Fonte: Traduzido e adaptado de Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-20. Table 1. ISHLT standardized cardiac biopsy grading: acute cellular rejection; p. 1711.⁽⁶⁾

A rejeição humoral aguda tem sido considerada uma entidade clínico-patológica que tende a ocorrer em indivíduos previamente sensibilizados (expostos a transfusões sanguíneas, outros transplantes, gestações), porém ainda não completamente esclarecida. É caracterizada pela ação de anticorpos (principalmente anti-antígeno leucocitário humano [HLA]) contra o endotélio vascular do enxerto (Quadro 2), e está associada a pior prognóstico.⁽⁸⁾ Estima-se que ocorra rejeição humoral de 10 a 15% no fim do primeiro ano pós-transplante.⁽⁹⁾ Na presença de instabilidade hemodinâmica, sinais clínicos e ecocardiográficos de insuficiência cardíaca e presença de rejeição humoral, a terapêutica deve ser agressiva, o que inclui pulsoterapia com corticosteroides, anticorpos antilinfocitários, imunoglobulina, plasmáfereze e imunobiológicos monoclonais.⁽¹⁰⁾

Quadro 2. Classificação da rejeição humoral ao enxerto

pAMR 0	Negativo para rejeição (histopatologia/imunopatologia)
pAMR 1 (H+)	Somente histopatológica (ausência de achados imunopatológicos): células mononucleares ativadas, edema endotelial, hemorragia, edema intersticial e/ou necrose de miócitos
pAMR 1 (I+)	Somente imunopatológica (ausência de achados histopatológicos): imuno-histoquímica ou imunofluorescência para Cd4
pAMR 2	Achados histopatológicos e imunopatológicos
pAMR 3	Hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial, marcadores imunopatológicos positivos

pAMR: rejeição patológica mediada por anticorpos.

Fonte: Traduzido e adaptado de Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(12):1147-62. Table 5, The 2013 ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of cardiac antibody-mediated rejection; p. 1158.⁽¹⁰⁾

Na última década, muitos esforços foram feitos na tentativa de criar uma nova estratégia não-invasiva para detectar a rejeição ao enxerto. Diversas modalidades de imagem cardiovascular não-invasivas foram testadas, incluindo

ecocardiografia, ressonância nuclear magnética e cintilografia miocárdica, além de técnicas de medicina biomolecular como monitoramento imunológico, imuno-histoquímica, perfil de expressão genética e marcadores bio-humorais. Entre essas alternativas, a ecocardiografia mostrou-se, com o passar dos anos, a modalidade de imagem mais útil para a avaliação e monitoramento dos pacientes transplantados. É um método diagnóstico amplamente disponível, de baixo custo, que pode ser rápido e facilmente realizado, sendo seguro para ambos operador e paciente, bem tolerado e sem os riscos dos procedimentos invasivos. Atualmente, o recente desenvolvimento de novas técnicas ecocardiográficas tem aumentado a probabilidade de detecção inicial da disfunção do enxerto.⁽¹⁾ Dentre elas, destacam-se a avaliação da deformação miocárdica (*strain*) por técnica de *speckle tracking* (ST) bidimensional e tridimensional de ambos os ventrículos direito e esquerdo, que vem povoando as publicações internacionais no que tange a avaliação do funcionamento cardíaco.

1.1 Avaliação ecocardiográfica convencional

O ecocardiograma é o método de imagem de primeira escolha na avaliação dos pacientes pós-TC, fornecendo informações acuradas sobre a anatomia e funcionamento do enxerto, sendo integrante do arsenal diagnóstico do seguimento de pacientes transplantados.⁽²⁾ As diretrizes da ISHLT para receptores de coração transplantado não especificam a periodicidade com que devem ser realizados os exames ecocardiográficos como alternativa à BEM para monitoramento da rejeição. Apesar disso, a 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco sugere uma periodicidade de realização de alguns exames, em que se incluem a BEM e o ecocardiograma transtorácico (ECO-TT), para acompanhamento pós-TC, levando em consideração as particularidades de cada serviço⁽⁷⁾ (Quadro 3). Habitualmente, o ecocardiograma tem sido utilizado como ferramenta para detecção de rejeição naqueles pacientes com alta suspeita clínica e achados negativos em BEM e no acompanhamento dos casos confirmados de rejeição.

Quadro 3. Cronograma de seguimento ambulatorial após transplante cardíaco

Consultas no pós-transplante	Semana														
	2	4	6	8	10	12	16	20	24	30	36	44	52	76	100
ECO-TT (SBC)		x		x		x	x							x	
BEM (SBC)	x	x		x		x			x		x		x		
ECO-TT (Protocolo - HIAE)	x	x		x		x	x	x	x		x		x		
BEM (Protocolo - HIAE)			x			x			x				x		

Exames realizados conforme diretrizes e protocolos de acompanhamento. SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; BEM: biópsia endomiocárdica; HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein; ECO-TT: ecocardiograma transtorácico.

Durante o período pós-operatório (PO) imediato, o ecocardiograma permite a identificação de complicações cirúrgicas e disfunção precoce do enxerto, enquanto estudos seriados são importantes na detecção de rejeição aguda e monitoramento da pressão sistólica de artéria pulmonar. O grande problema nesses casos reside no fato de que os parâmetros ecocardiográficos são mais variáveis nos pacientes transplantados do que na população geral, dificultando a definição de “morfologia e funcionamento normais” e do estabelecimento de pontos de corte dos parâmetros ecocardiográficos para a identificação de RE.⁽¹¹⁾ Nessa população específica, é mais útil ter um estudo ecocardiográfico basal e seus comparativos durante o seguimento do que os valores absolutos dos parâmetros ecocardiográficos.⁽¹²⁾ A avaliação ecocardiográfica inicial é habitualmente realizada quase que diariamente no PO imediato e durante a primeira semana, sendo mais esporádica após a estabilização clínica do paciente e normalização dos parâmetros laboratoriais. Não existe uma regra para periodicidade do ecocardiograma de acompanhamento, mas é comum que após os seis meses de transplante diminua a probabilidade de haver fatores de confusão como: posicionamento do enxerto no tórax do receptor, derrame pericárdico, complicações mecânicas da BEM, sepse, dentre outros.⁽¹³⁾

O protocolo de avaliação ecocardiográfica padrão deve incluir a imagem bidimensional, além do Doppler espectral e colorido. No caso de anormalidades na geometria do enxerto ou de sua função, janelas e aquisições adicionais são recomendadas. Em todos os casos, são necessárias medidas das quatro câmaras cardíacas e dos grandes vasos, avaliação da função do ventrículo direito (VD) e do ventrículo esquerdo (VE), função valvar, estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar e descrição do pericárdio.

1.2 Morfologia e função das câmaras cardíacas

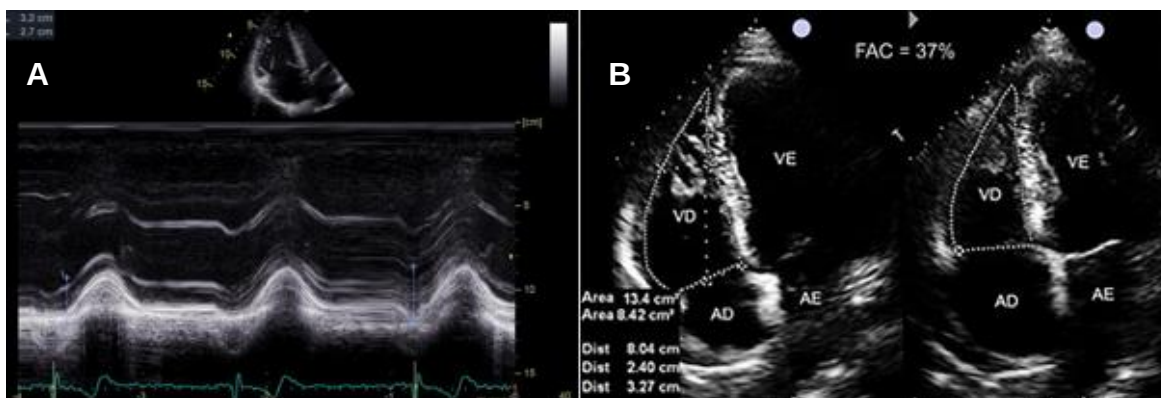
Durante o primeiro mês após o TC, a morfologia ventricular esquerda é caracterizada por um aumento na massa e na espessura parietal, provavelmente causada por infiltração de células inflamatórias e edema do enxerto. Durante o seguimento, um novo aumento na massa e na espessura pode ocorrer devido a inúmeros fatores, tais como: episódios repetitivos de rejeição, taquicardia crônica e hipertensão sistêmica, habitualmente induzida por agentes imunossupressivos. Recomenda-se a monitoração da massa ventricular esquerda e da espessura parietal durante o seguimento, uma vez que um aumento repentino em seus valores pode indicar rejeição aguda ao enxerto.⁽¹⁴⁾

A função de bomba do VE geralmente é normal após o TC. Apesar de ser um forte preditor de eventos nos pacientes transplantados cardíacos, a FEVE não é um indicador precoce de disfunção do enxerto e não se correlaciona com o grau de rejeição achado na BEM.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, a função diastólica é um marcador mais sensível de rejeição aguda do que a redução na FEVE. Evidências sugerem que os episódios de rejeição devam alterar a dinâmica diastólica do coração antes da piora sistólica. A disfunção diastólica com fração de ejeção normal tem sido associada a pior prognóstico tardio, desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca, maior número de episódios de rejeição e dano imunomediado cumulativo ao enxerto.⁽¹⁶⁾ Os índices Doppler de fluxo mitral são os parâmetros diastólicos mais amplamente estudados. Uma revisão sistemática de 19 estudos realizados de 1985 a 2005 com os índices diastólicos do fluxo mitral na predição de rejeição do enxerto não foi capaz de demonstrar, todavia, qualquer correlação entre as variações de enchimento ventricular esquerdo e rejeição aguda comprovada.⁽¹⁷⁾ Infelizmente, a avaliação do enchimento ventricular esquerdo é afetada por muitas variáveis, incluindo condições de pré-carga, dinâmica e morfologia atrial (dissociação entre a contração atrial do receptor e do doador), contratilidade e complacência do VE, volume telessistólico e frequência cardíaca. Portanto, a função diastólica pode estar prejudicada em diversas situações não específicas ao TC. A taquicardia, comum em corações desnervados, prejudica a avaliação da função diastólica, sendo a fusão das ondas E e A do fluxo mitral um limitador nesses casos. Mesmo assim, recomenda-se que a função diastólica continue a ser

avaliada nos pacientes transplantados, pois representa valor prognóstico significativo e agrega acurácia aos demais parâmetros ecocardiográficos alterados.⁽¹⁸⁾

Habitualmente, os parâmetros derivados do Doppler tecidual (TDI) são úteis para incrementar a acurácia da avaliação da função diastólica do VE. Entretanto, em pacientes transplantados cardíacos, as velocidades miocárdicas mensuradas pelo método devem ser interpretadas com cautela, pois podem sofrer interferência da translação do coração transplantado no tórax do receptor, fato que ocorre com uma certa frequência.^(19,20) Mais do que confirmar, os achados de TDI tem se mostrado mais acurados para a exclusão de rejeição aguda quando apresentam variação menor que 10% durante todo o seguimento.⁽²¹⁾

O VD exerce papel preponderante na avaliação dos pacientes transplantados cardíacos, sendo a falência ventricular direita a causa mais importante de morte no PO precoce, juntamente com a rejeição aguda.⁽²²⁾ Imediatamente após o transplante, a cavidade ventricular direita aumenta devido ao desbalanço da pós-carga e às pressões pulmonares relativamente mais altas do receptor. A normalização do volume do VD é esperada após algumas semanas, à medida que ocorre a redução da resistência pulmonar.⁽²³⁾ Os parâmetros de avaliação da função ventricular direita comumente utilizados, como a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE), a velocidade sistólica pelo TDI e a variação fracional da área do VD (FAC) (Figura 1), geralmente estão diminuídos nas primeiras semanas subsequentes ao transplante, retornando aos valores normais no primeiro ano de seguimento em até 2/3 dos pacientes.⁽²⁴⁾ Estudos recentes mostram que a anatomia distorcida comumente identificada após o TC pode justificar uma diminuição dos valores do TAPSE e do TDI em pacientes com função ventricular direita preservada.^(25,26) Em contrapartida, o FAC mostrou boa correlação com função ventricular direita em pacientes transplantados, quando comparado com a ressonância magnética, a qual se assume como padrão-ouro.⁽²⁷⁾



A) Avaliação da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE). B) Avaliação da variação fracional da área do ventrículo direito (FAC). AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

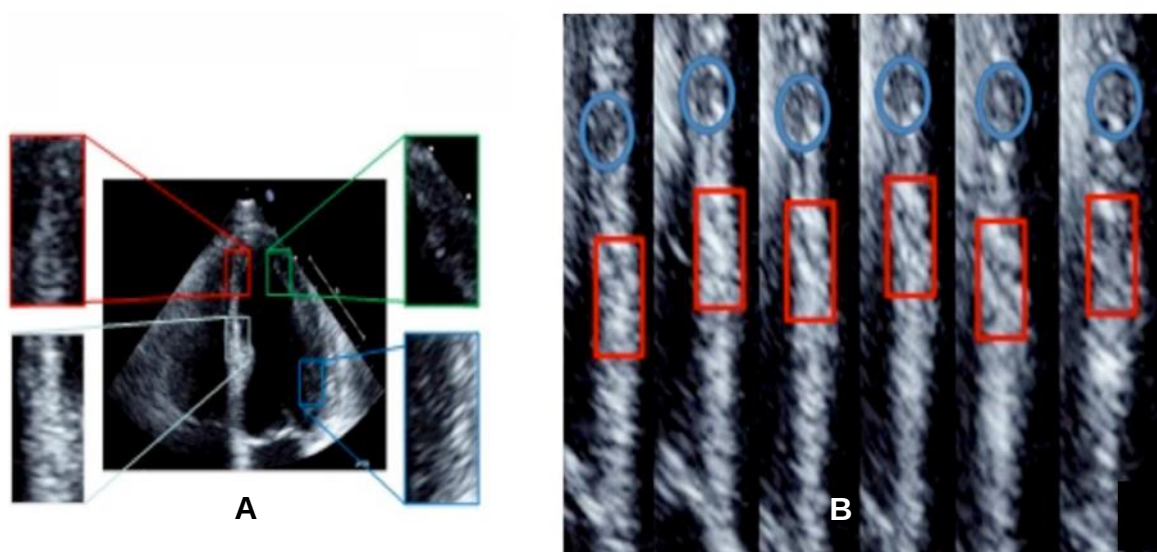
Figura 1. Avaliação da função ventricular direita

1.3 Avaliação ecocardiográfica avançada

Com o intuito de aumentar a sensibilidade na detecção de alterações morfofuncionais do coração, inclusive dos enxertos transplantados, tem-se desenvolvido novas técnicas ecocardiográficas. Dentre elas, a mais utilizada atualmente é a avaliação da deformação cardíaca através do mapeamento de pontos ultrassonográficos (*speckles*) e seu deslocamento durante o ciclo cardíaco (*strain*), sendo mais um parâmetro de função ventricular a ser analisado (Figura 2). Como é um método derivado da imagem bidimensional, não sofre interferência do ângulo de aquisição das imagens, por não depender do Doppler; porém requer uma qualidade de imagem satisfatória para a avaliação em tempo real e para a reconstrução tridimensional para posteriores cálculos *offline*.⁽²⁸⁾

As primeiras avaliações com *strain* foram derivadas das medidas de velocidade do TDI e alguns estudos testaram a acurácia deste método em pacientes transplantados cardíacos.^(29,30) Foi observado que o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (GLS) encontrava-se reduzido naqueles pacientes com rejeição aguda confirmada histologicamente. Posteriormente, dadas as limitações inerentes ao método de avaliação do *strain* pelo TDI, como a dependência do ângulo do Doppler, seguiram-se validações de outro método de quantificação da deformação miocárdica, a avaliação pelo ST, que não apresenta influência do ângulo de aquisição das imagens (Figura 3). Tal método mostrou-se mais acurado na identificação de disfunção miocárdica precoce. O primeiro estudo a avaliar pacientes transplantados cardíacos através do ST realizou um seguimento de três anos e mostrou que todos os pacientes apresentavam o

GLS reduzido imediatamente após a cirurgia, mas aqueles que não apresentavam melhora nos valores absolutos durante o seguimento apresentavam maior taxa de mortalidade e de incidência de eventos cardiovasculares, independentemente do resultado da BEM.⁽³¹⁾ Contudo, outros estudos concluíram que condições clínicas diversas que cursam com fração de ejeção normal podem ocasionar redução nos valores de GLS encontrados, deixando a incerteza de que essa seja uma redução normal para a população em questão ou se seriam alterações sutis e iniciais, levando consequentemente a uma disfunção miocárdica.⁽³²⁻³⁴⁾



A) Marcadores acústicos em imagens ultrassonográficas convencionais (*speckles*); B) Deslocamento espacial dos *speckles* mapeados quadro-a-quadro durante o ciclo cardíaco (*speckle tracking*).

Fonte: Adaptado e traduzido de Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. Arch Cardiol Mex. 2011;81(2):114-25.⁽²⁸⁾

Figura 2. Ecocardiograma com *speckles* magnificados e rastreados ao longo do ciclo cardíaco

A evolução temporal da dinâmica miocárdica medida pelo *strain* também pôde ser avaliada em recente pesquisa que avaliou e acompanhou pacientes transplantados cardíacos por 5 anos e identificou uma melhora gradativa da função do enxerto através da análise da deformação do VD.⁽³⁵⁾ Adicionalmente, a análise combinada da deformação dos dois ventrículos e sua correlação com o aparecimento de rejeição mostrou resultados promissores.⁽³⁶⁾ Recentemente, dois estudos brasileiros buscaram identificar alguma associação da redução do *strain* ventricular com a presença de rejeição, porém limitaram-se ao tipo celular de resposta ao enxerto.^(37,38)

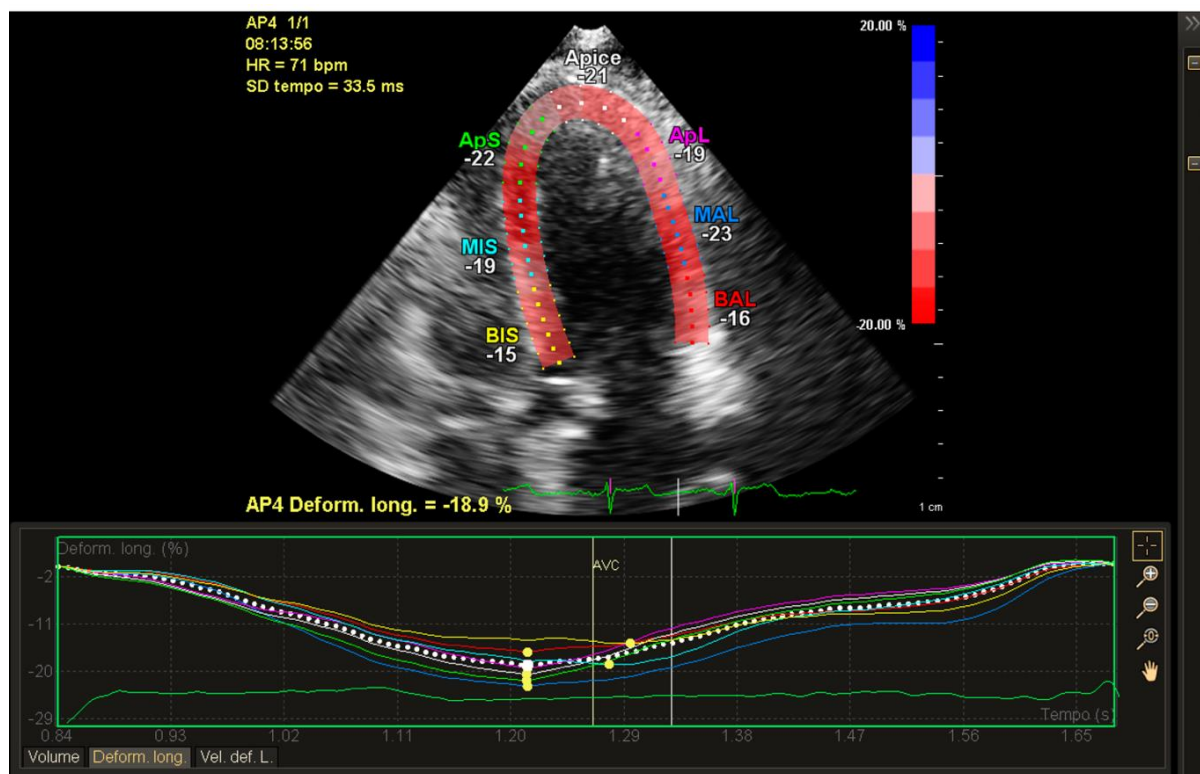


Figura 3. Quantificação da deformação (*strain*) do ventrículo esquerdo, derivada do *speckle tracking*, obtido por aquisição do ciclo cardíaco em janela apical de 4 câmaras

Adicionalmente, a contribuição da aplicação de outros métodos ecocardiográficos avançados, como a fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo (FEVE-3D) e o índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo (ID3D), permanece no centro das pesquisas que objetivam a compreensão da dinâmica miocárdica pós-TC.^(39,40) Desse modo, é justificável que novos estudos relacionando a presença de rejeição celular e mediada por anticorpos ao enxerto cardíaco e novas modalidades de avaliação ecocardiográfica do mesmo estejam no foco científico das publicações especializadas.

1.4 Objetivos

1. Avaliar a deformação miocárdica (*strain*) derivada da aquisição tridimensional do *speckle tracking* semiautomático dos ventrículos direito e esquerdo e sua associação com a rejeição ao transplante cardíaco;
2. Analisar os parâmetros ecocardiográficos volumétricos e funcionais dos ventrículos direito e esquerdo e sua relação com a rejeição ao transplante cardíaco;

3. Averiguar a existência de associação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais e rejeição ao enxerto após o transplante cardíaco.

2 MÉTODOS

2.1 População e desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo de coorte com pacientes oriundos do Programa de Transplante Cardíaco do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e que foram submetidos à cirurgia de transplante na mesma instituição. Foram selecionados todos os pacientes transplantados submetidos à BEM de dezembro de 2017 a janeiro de 2020.

Foram incluídos no estudo os pacientes adultos (mais de 18 anos completos) transplantados cardíacos que realizaram ECO-TT no Setor de Ecocardiografia em até 6 horas após a BEM. Foram excluídos os indivíduos que apresentavam janela ecocardiográfica inadequada para a aquisição do bloco tridimensional.

Conforme protocolo institucional gerenciado os pacientes transplantados foram submetidos à BEM como rotina, sendo a primeira realizada habitualmente no sétimo dia de PO, quando é esperado que o nível sérico da ciclosporina (inibidor de calcineurina, que inibe a expressão dos receptores de interleucina-2, limitando a proliferação e diferenciação de linfócitos) atinja o valor de referência (350 – 450ng/mL). Depois, programa-se outra BEM no 14º PO e mais uma pré-alta hospitalar. Subsequentemente, as BEMs são realizadas aos 45 dias de PO, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o transplante. Além dessas datas, novas BEMs podem ser indicadas a depender de manifestações clínicas, presença de infecção, positividade de painel viral, sendo os casos avaliados individualmente. Cada BEM foi seguida, em até 6 horas, de um exame ecocardiográfico transtorácico, em busca de complicações mecânicas do procedimento.

2.2 Aspectos éticos

O presente estudo transcorreu de acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinki, tendo seu projeto sido aprovado em 03/10/2017 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAE, sob o registro 2890-16 no

Sistema de Acompanhamento de Projetos de Pesquisa (SGPP) e com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 76735817.9.0000.0071.

Os pacientes encaminhados ao Setor de Ecocardiografia para a realização do exame receberam duas cópias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após sua leitura compreensiva, caso concordassem em participar, assinavam o mesmo, juntamente com o médico ecocardiografista responsável pela sua aplicação e por sanar dúvidas pertinentes ao estudo. Uma cópia do TCLE foi anexada ao prontuário físico do paciente e outra arquivada. Neste trabalho não houve custo ou apoio financeiro aos pesquisadores ou aos pacientes.

2.3 Análise ecocardiográfica

Todos os ecocardiogramas transtorácicos foram realizados em equipamento EPIQ 7 (Philips, Koninklijke, Holanda) por um dos ecocardiografistas do HIAE e gravados em mídia óptica (DVD) para posterior análise *offline* dos parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais, por um único ecocardiografista experiente (RCPL), em uma estação de trabalho institucional através do *software* TOMTEC RV 4D (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Alemanha). Também foi utilizado outro aparelho EPIQ CVx (Philips, Koninklijke, Holanda) para cálculo *offline* do *strain* global longitudinal automático do VE (*auto-strain*) e das medidas tridimensionais do VE (fração de ejeção 3D e índice de dissincronia). Todos os profissionais envolvidos na aquisição de imagens, elaboração do laudo ecocardiográfico e análise *offline* não tinham conhecimento das características clínicas dos pacientes, bem como dos resultados histopatológicos.

2.3.1 Parâmetros convencionais

Com o emprego do ECO-TT foram analisados todos os parâmetros determinados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE – *American Society of Echocardiography*) e validados pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da SBC (DIC-SBC).⁽⁴¹⁾ Salvo por limitações técnicas, os exames foram realizados obtendo-se imagens do coração nas quatro janelas ecocardiográficas habituais: paraesternal, apical,

subcostal e supraesternal. Por essas visualizações, através do método bidimensional, foi possível mensurar os diâmetros da aorta, do átrio esquerdo (AE), dos VD e VE, a espessura septal e da parede posterior (inferolateral). A avaliação dos fluxos mitral, aórtico, tricúspide e pulmonar foi realizada através do Doppler pulsátil e contínuo. Também compunham a avaliação: identificação da presença de derrame pericárdico, de hipertensão pulmonar (HP) e quantificação da função sistólica biventricular pelos métodos tradicionais.

2.3.2 *Strain* e análise morfológica e funcional do ventrículo direito

A avaliação do *strain* ventricular direito foi realizada a partir de um bloco tridimensional “*full volume*” otimizado para as câmaras direitas, adquirido com *frame rate* maior que 40 ciclos por segundo e configurado para a gravação de quatro batimentos. Através do *software* de análise *offline*, foi realizado o alinhamento longitudinal das câmaras cardíacas em quatro e duas câmaras, mensurado o diâmetro da via de saída do VE e a distância entre a valva mitral e o ápice ventricular esquerdo, distância entre a valva tricúspide e o ápice ventricular direito, além do diâmetro basal do VD em aquisição de eixo curto e marcação dos pontos cardinais anterior e posterior do VD (Figura 4). Após detecção automática dos *speckles* da borda endocárdica e realização de ajustes manuais quando necessários, obteve-se o *strain* de pico sistólico da parede livre do VD e da parede septal (Figura 5). Também se obteve resultados de análise volumétrica tridimensional do VD (volumes diastólico e sistólico final), fração de ejeção do VD (FEVD), volume ejetivo (*stroke volume*) direito; além da quantificação automática das dimensões do VD (diâmetros basal, médio e longitudinal), da TAPSE e da FAC do VD.

2.3.3 *Strain* e análise morfológica e funcional do ventrículo esquerdo

O GLS foi adquirido através da análise de sua deformação miocárdica obtida em janela apical de quatro, duas e três câmaras. O cálculo do GLS foi obtido após reconhecimento semiautomático das bordas endocárdicas e sincronização do ciclo cardíaco nas três visualizações (Figura 6).

A avaliação tridimensional do VE, de modo análogo à do VD, foi realizada com a aquisição de um bloco de volume completo (*full volume*) otimizado em quatro batimentos consecutivos, com o paciente em apneia expiratória e com calibração da taxa de quadros (*frame rate*) em mais de 40 quadros-por-segundo. Após a marcação de pontos de determinação anatômica (*landing marks*) do VE em sístole e diástole, automaticamente obtinha-se a FEVE-3D (Figura 7) e o índice de dissincronia de 16 segmentos, também do VE (Figura 8).

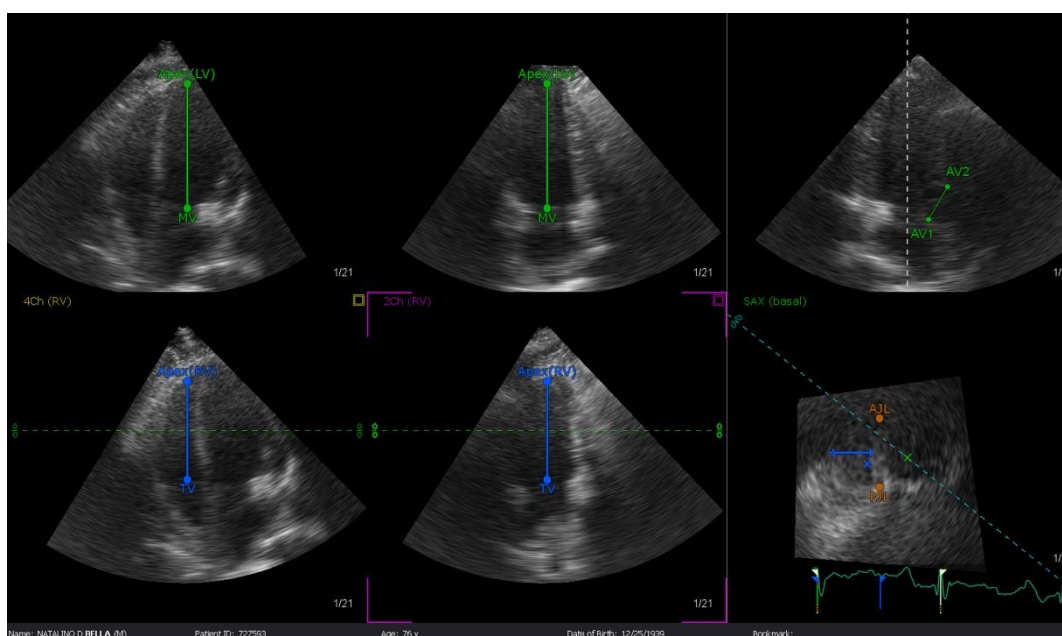


Figura 4. Análise *offline* do *strain* do ventrículo direito após aquisição do bloco tridimensional, com marcação dos pontos de interesse para avaliação da deformação miocárdica

Figure 1 displays echocardiographic strain analysis results. The top row shows three apical views (A4C, A2C, A3C) of the left ventricle (LV) with endocardial and epicardial contours tracked. The bottom row shows two polar maps (strain maps) for the A4C and A2C views, with a color scale from -20% (red) to 20% (blue). A legend indicates 'Peak-Systolic Longitudinal Strain (%)' and 'Time to Peak Longitudinal Strain (ms)'. A table of values is provided for each view and the average.

View	Peak-Systolic Longitudinal Strain (%)	Time to Peak Longitudinal Strain (ms)
A4C	-22.1 %	312
A2C	-22.6 %	312
A3C	-17.6 %	312
Avg	-20.8 %	312

Figura 6. *Strain* longitudinal global automático obtido após análise da deformação miocárdica em janelas apicais de 4 câmaras (A4C), 2 câmaras (A2C) e 3 câmaras (A3C)

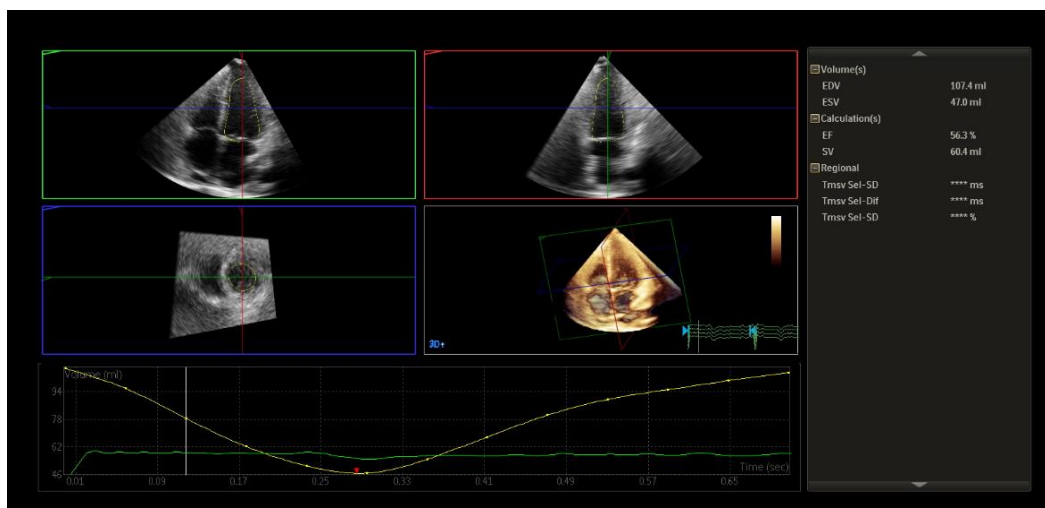


Figura 7. Reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo e cálculo *offline* da fração de ejeção

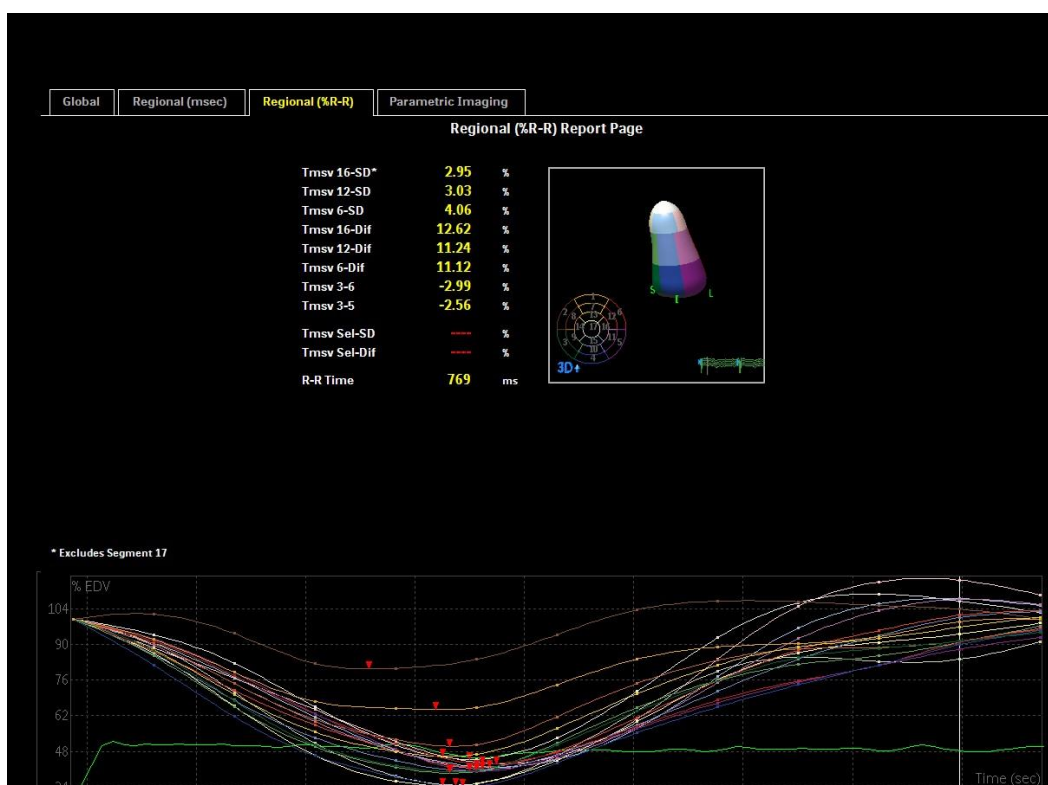


Figura 8. Cálculo *offline* do índice de dissincronia tridimensional de 16 segmentos do ventrículo esquerdo

2.4 Biópsias endomiocárdicas

As BEMs foram agendadas de acordo com o protocolo institucional do Programa de Transplante Cardíaco e realizadas no Laboratório de Hemodinâmica do HIAE por hemodinamicista com experiência. Após acesso venoso preferencialmente

realizado por veia femoral e introdução de biótomo cardíaco, sob orientação de radioscopia, foram coletadas de 5 a 10 fragmentos do VD para análise histopatológica subsequente, realizada por patologista experiente sem conhecimento dos resultados ecocardiográficos. As lâminas histológicas foram examinadas e classificadas em uma escala de 0 a 3R para rejeição celular, conforme normatização da ISHLT,⁽⁶⁾ e consideradas positivas para rejeição celular se $\geq 2R$. Para a avaliação de rejeição mediada por anticorpos, os fragmentos histológicos foram submetidos a análise por imuno-histoquímica e imunofluorescência e considerados positivos quando reativos em qualquer intensidade a uma dessas análises.

2.5 Análise estatística

Os resultados extraídos do banco de dados foram avaliados, em um primeiro momento, quanto à presença ou ausência de rejeição, seja ela celular ou humoral. Subsequentemente, foi realizado o estudo dos resultados após sua subdivisão quanto ao tipo de rejeição (celular ou humoral). As variáveis qualitativas foram descritas por número e porcentagens e as quantitativas foram descritas por média $\pm$ desvio padrão, uma vez que as propriedades referentes à suposição de normalidade dos dados foram satisfeitas. A investigação das variáveis de interesse dos exames com relação à rejeição celular, rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica e rejeição de qualquer tipo foi realizada por meio de modelos de equações de estimação generalizada com distribuição binomial e estrutura de correlação intercambiável, buscando contemplar a dependência entre as medidas de diferentes exames de um mesmo indivíduo. Os resultados foram apresentados por modelo de razão de chances (OR – *odds ratio*), intervalos de 95% de confiança (IC 95%) e valores-p. A variabilidade intra e interobservador foi realizada através do índice de correlação intraclass em uma amostra de 10 casos e considerada como excelente se maior que 0,70. As análises foram realizadas com o auxílio do *software* STATA/SE 15.1 (StataCorp, 2017. College Station, TX-StataCorp LLC) e o nível de significância adotado foi de 5%.

3 RESULTADOS

3.1 População

No período de dezembro de 2017 a janeiro de 2020, foram realizados 123 exames ecocardiográficos pós-BEM em 54 pacientes transplantados cardíacos da instituição. Destes exames realizados, 18 foram excluídos por apresentarem janela ecocardiográfica limitada para a aquisição do bloco tridimensional e subsequente análise *offline*. Os 105 exames restantes correspondiam a 48 pacientes, 29 eram homens (60,4%) e 19 mulheres (39,6%). O número de exames por paciente variou entre um e seis, sendo: um exame em 21 pacientes (43,8%), dois exames em 11 pacientes (22,9%), três exames em 6 pacientes (12,5%), quatro exames em 7 pacientes (14,6%), cinco exames em 2 pacientes (4,2%) e seis exames em um paciente (2,1%) (Figura 9).

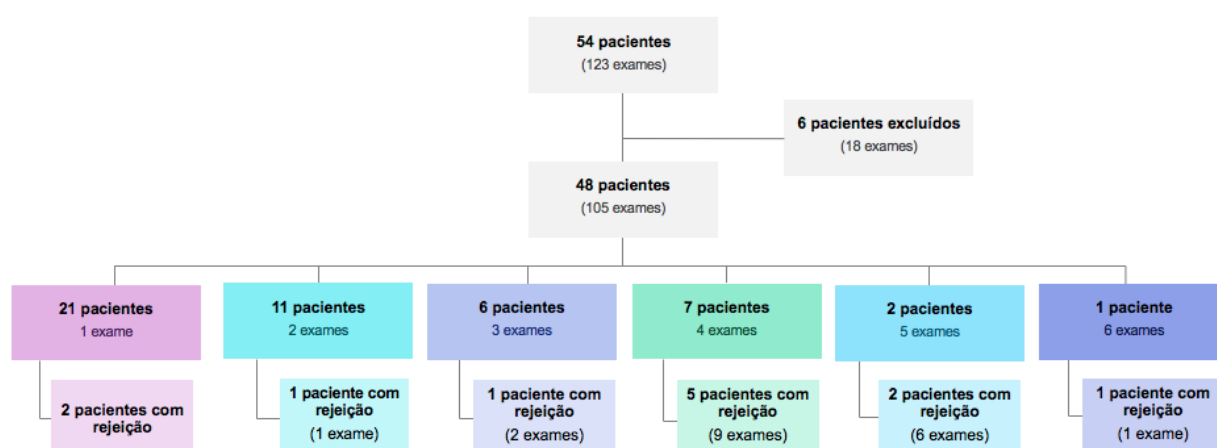


Figura 9. População de pacientes transplantados cardíacos avaliados no período do estudo e sua distribuição quanto ao número de biópsias endomiocárdicas realizadas e quanto à presença de rejeição

A prevalência geral de rejeição ao enxerto cardíaco foi de 20% (IC 95%: 12,2%; 27,8%) na população estudada. Foram descritas as características demográficas dos pacientes com relação ao momento da realização do primeiro exame. A média de idade na ocasião do exame foi de 50 anos variando entre 18 e 72 anos. O peso variou entre 43 e 93Kg, com média aproximada de 68Kg. A área de superfície corpórea (ASC) média foi 1,77m² e o índice de massa corpórea (IMC) médio foi 24,1Kg/m² variando de 17,7 a 34,2Kg/m² (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos 48 pacientes incluídos no estudo**Características demográficas**

Gênero, n (%)	
Masculino	29 (60,4)
Idade, anos	
Média $\pm$ desvio padrão	50,3 $\pm$ 10,9
Mínimo – máximo	18 – 72
Peso (Kg)	
Média $\pm$ desvio padrão	67,6 $\pm$ 12,0
Mínimo – máximo	43 – 93
ASC (m ²)	
Média $\pm$ desvio padrão	1,77 $\pm$ 0,18
Mínimo – máximo	1,37 – 2,13
IMC (Kg/m ²)	
Média $\pm$ desvio padrão	24,1 $\pm$ 3,9
Mínimo – máximo	17,7 – 34,2

ASC: área de superfície corpórea; IMC: índice de massa corpórea.

3.2 Parâmetros ecocardiográficos convencionais

De acordo com a tabela 2, observa-se que a medida da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) e o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) diferenciaram de forma significativa nos exames com rejeição presente daqueles com ausência de rejeição ($p < 0,05$). Os demais parâmetros não apresentaram diferenças significantes. Dessa forma, pode-se dizer que quando a PPVE aumenta em 1mm, a chance de rejeição aumenta em 66% ($p = 0,005$); quando o IMVE aumenta em 1g/m², a chance de rejeição aumenta em 2,7% ($p = 0,001$).

Com base ainda nos resultados da tabela 2, ajustou-se um modelo multivariado com a seleção, além das variáveis que apresentaram significância estatística (PPVE e IMVE), aquelas com valor-p menor do que 0,20. Desse modo, obteve-se um modelo multivariado com as seguintes variáveis: diâmetro diastólico do VE (DDVE), espessura do septo interventricular (SIV) e da PPVE, o IMVE e a presença de HP. Com base nesse ajuste, verificou-se que DDVE, SIV e IMVE não se mostraram significantes ($p = 0,858$, $p = 0,853$ e $p = 0,794$, respectivamente), enquanto PPVE e HP mostraram-se independentemente associadas à rejeição ($p < 0,05$).

Tabela 2. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com rejeição

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=21)	Ausente (n=84)		
DDVE (mm)	45,5 ± 3,9	46,0 ± 4,7	45,3 ± 3,7	1,091 (0,968; 1,229)	0,152
DSVE (mm)	28,6 ± 3,0	28,9 ± 2,9	28,5 ± 3,0	1,002 (0,862; 1,165)	0,975
SIV (mm)	10,7 ± 1,6	11,5 ± 1,0	10,5 ± 1,6	1,286 (0,992; 1,669)	0,058
PPVE (mm)	10,2 ± 1,2	11,0 ± 1,0	10,0 ± 1,1	1,660 (1,163; 2,370)	0,005
IMVE (g/m ²)	96,2 ± 19,8	107,3 ± 21,5	93,5 ± 18,5	1,027 (1,011; 1,139)	0,001
FEVE (%)	66,9 ± 5,4	67,3 ± 4,0	66,8 ± 5,7	1,048 (0,973; 1,128)	0,214
DDVD (mm)	27,5 ± 3,3	28,2 ± 2,7	27,3 ± 3,5	1,041 (0,920; 1,179)	0,522
HP, n(%)					0,056
Ausente	86 (81,9)	13 (61,9)	73 (86,9)	1,000	
Presente (>35mmHg)	19 (18,1)	8 (38,1)	11 (13,1)	2,305 (0,978; 5,434)	
Derrame pericárdico, n(%)					0,231
Ausente	73 (69,5)	12 (57,1)	61 (72,6)	1,000	
Mínimo/discreto	30 (28,6)	9 (42,9)	21 (25,0)	1,654 (0,726; 3,771)	
Moderado	2 (1,9)	0(0,0)	2 (2,4)	não estimável	

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV: espessura do septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; HP: hipertensão pulmonar.

Quando a PPVE aumenta em 1mm, a chance de rejeição aumenta em 1,685 vezes (IC 95%: 1,185; 2,396 – p=0,004); a chance de rejeição entre pacientes com HP presente é 2,252 vezes aquela observada entre pacientes que não têm HP (IC 95%: 1,100; 4,607 – p=0,026).

Após a avaliação dos resultados obtidos pelo Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual), optou-se por categorizar a relação entre as velocidades E e A do fluxo mitral em três faixas de valores, demonstrados na tabela 3. Observa-se que a relação entre ondas E e A do fluxo mitral (E/A) categorizado associou-se de forma significativa com rejeição (p=0,042); a chance de rejeição entre aqueles que têm E/A maior que 2 foi 2,335 vezes aquela observada entre pacientes com E/A entre 0,8 e 2,0 (IC 95%: 1,029; 5,296). Também foi possível verificar que, quando a relação entre as velocidades E do fluxo mitral e e' (TDI) aumenta em uma unidade, a chance de rejeição aumenta, aproximadamente, em 19% (p<0,001). Ajustando-se um modelo multivariado com as variáveis E/A categorizada e E/e', foi possível verificar que E/e' permaneceu significativo no modelo (p=0,004), enquanto E/A perdeu a relevância estatística (p=0,144).

Tabela 3. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com a rejeição

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=21)	Ausente (n=84)		
IT, n (%)					0,664
Ausente	9 (8,6)	0 (0,0)	9 (10,7)	não estimável	
Mínima/discreta	82 (78,1)	17 (81,0)	65 (77,4)	1,000	
Moderada	14 (13,3)	4 (19,0)	10 (11,9)	1,292 (0,407; 4,097)	
IM, n (%)					0,315
Ausente	15 (14,3)	1 (4,8)	14 (16,7)	1,000	
Mínima/discreta	89 (84,8)	20 (95,2)	69 (82,1)	2,379 (0,439; 12,900)	
Moderada	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	não estimável	
E (m/s), n (%)					0,582
<0,5	9 (8,6)	1 (4,8)	8 (9,5)	1,000	
≥0,5	96 (91,4)	20 (95,2)	76 (90,5)	1,883 (0,198; 17,933)	
A (m/s)	0,47±0,14	0,50 ± 0,15	0,47 ± 0,14	3,024 (0,201; 45,509)	0,424
E/A	1,71 ± 0,58	1,90 ± 0,62	1,66 ± 0,56	1,466 (0,763; 2,817)	0,251
E/A, n (%)					0,042
<0,8	6 (5,8)	0 (0,0)	6 (7,2)	não estimável	
0,8 a 2,0	69 (66,3)	12 (57,1)	57 (68,7)	1,000	
>2,0	29 (27,9)	9 (42,9)	20 (24,1)	2,335 (1,029; 5,296)	
e' (m/s), n (%)					0,382
<0,10	48 (52,7)	11 (57,9)	37 (51,4)	1,471 (0,620; 3,489)	
≥0,10	43 (47,3)	8 (42,1)	35 (48,6)	1,000	
E/e'	8,4 ± 3,8	10,7 ± 5,1	7,9 ± 3,2	1,186 (1,118; 1,257)	<0,001

IT: insuficiência tricúspide; IM: insuficiência mitral; E: velocidade da onda E do fluxo mitral; A: velocidade da onda A do fluxo mitral; e': velocidade da onda e' média do Doppler tecidual mitral; E/e': relação entre as velocidades E e e'.

3.3 Strain e análise morfológica e funcional do ventrículo direito

As variáveis quantitativas da população geral e seus comparativos quanto à presença de rejeição, obtidas de todos os exames incluídos no estudo pela análise *offline* do bloco ecocardiográfico tridimensional, estão descritas na tabela 4. Observa-se que o volume diastólico final do VD (VDFVD), o volume ejetivo do VD (VEVD), o diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 médio) (DIVD2), e o DIVD3 apresentaram diferença significativa entre pacientes com e sem rejeição ($p < 0,05$). Para as demais variáveis não se observou diferença significativa. Dessa forma, observou-se que:

✓ Quando o VDFVD aumenta em 1mL, a chance de rejeição aumenta em 1,8% (IC 95%: 0,7%; 2,8%);

✓ Quando o DIVD2 aumenta em 1mm a chance de o paciente apresentar rejeição aumenta em 6,5% (IC95%: 0,8%; 12,4%);

✓ Quando o DIVD3 aumenta em 1mm a chance de rejeição aumenta em 8,8% (IC 95%: 2,8%; 15%).

Entretanto, não foi possível ajustar um modelo multivariado com todas essas variáveis que mostraram significância estatística uma vez que elas estão altamente correlacionadas entre si.

Tabela 4. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com rejeição

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=21)	Ausente (n=84)		
VDFVD (mL)	88,2 ± 23,6	98,0 ± 29,2	85,7 ± 21,6	1,018 (1,007; 1,028)	0,001
VSFVD (mL)	51,8 ± 15,8	54,1 ± 15,3	51,2 ± 16,0	1,017 (0,997; 1,037)	0,091
VEVD (mL)	36,3 ± 13,1	43,9 ± 18,4	34,4 ± 10,8	1,036 (1,025; 1,048)	<0,001
FEVD (%)	41,2 ± 8,5	44,1 ± 7,7	40,5 ± 8,6	1,032 (0,987; 1,079)	0,166
DIVD1 (mm)	22,4 ± 4,6	22,4 ± 4,6	22,4 ± 4,6	1,006 (0,919; 1,101)	0,891
DIVD2 (mm)	34,4 ± 6,5	36,6 ± 5,2	33,8 ± 6,7	1,065 (1,008; 1,124)	0,025
DIVD3 (mm)	71,5 ± 6,3	72,7 ± 8,4	71,1 ± 5,6	1,088 (1,028; 1,150)	0,003
TAPSE (mm)	9,2 ± 4,2	10,2 ± 4,5	8,9 ± 4,2	1,041 (0,955; 1,135)	0,357
FAC (%)	37,0 ± 10,2	40,0 ± 8,0	36,2 ± 10,6	1,012 (0,972; 1,055)	0,551

VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VSFVD: volume sistólico final do ventrículo direito; VEVD: volume ejetivo do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; DIVD1: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 médio); DIVD2: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 basal); DIVD3: diâmetro longitudinal do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; FAC: variação fracional da área do ventrículo direito.

As variáveis avaliadas do *strain* do VD obtido por análise *offline* do bloco tridimensional não diferenciaram pacientes com rejeição daqueles sem rejeição ($p>0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5. *Strain* do ventrículo direito, obtido por análise *offline* do bloco tridimensional de acordo com a rejeição

Strain do ventrículo direito	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=21)	Ausente (n=84)		
SVD-S (%)	10,6 ± 3,8	11,2 ± 3,5	10,5 ± 3,9	1,034 (0,937; 1,143)	0,504
SVD-FW (%)	16,4 ± 5,6	18,5 ± 4,4	15,9 ± 5,8	1,029 (0,956; 1,109)	0,446

SVD-S: *strain* ventricular direito (septo); SVD-FW: *strain* ventricular direito (parede livre).

3.4 Strain e análise volumétrica tridimensional do ventrículo esquerdo

Os resultados obtidos pela análise tridimensional do VE, traduzidos em fração de ejeção e índice de dissincronia, além do GLS, encontram-se descritos na tabela 6. Observa-se que, tanto o GLS quanto o ID3D não diferenciaram pacientes com rejeição daqueles sem rejeição ($p=0,802$ e $p=0,421$, respectivamente). A média da FEVE-3D de pacientes com rejeição foi maior do que a observada entre pacientes sem rejeição, entretanto o teste estatístico não foi capaz de evidenciar tal diferença apresentando apenas resultado marginalmente significativo ($p=0,085$).

Tabela 6. Strain e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=21)	Ausente (n=84)		
GLS (%)	-14,6 ± 3,2	-15,0 ± 3,3	-14,5 ± 3,2	0,984 (0,867; 1,116)	0,802
FEVE-3D (%)	56,9 ± 10,5	57,6 ± 11,1	56,7 ± 10,4	1,035 (0,995; 1,077)	0,085
ID3D (%)	4,4 ± 3,7	4,0 ± 3,6	4,5 ± 3,7	0,950 (0,839; 1,076)	0,421

GLS: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE-3D: fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo; ID3D: índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo.

Com base nos achados das tabelas 2 a 6, tentou-se ajustar um modelo multivariado que mostrasse quais eram as variáveis independentemente associadas à rejeição. Entretanto, várias das variáveis independentes estão correlacionadas entre si e, dessa forma, não podem estar simultaneamente em um mesmo modelo multivariado. Um modo de contornar esse obstáculo foi avaliar várias combinações de variáveis explicativas. Quatro modelos multivariados, apresentados na tabela 7, representam combinações entre variáveis explicativas selecionadas a partir das análises descritas anteriormente. Interessantemente, observa-se que em todos os quatro ajustes a variável PPVE mostrou-se significativa e em todos eles verificou-se que quando ocorre um acréscimo nessa variável ocorre um acréscimo na chance de rejeição.

Tabela 7. Análise multivariada para rejeição ao enxerto

Modelo multivariado	OR (IC 95%)	Valor-p
A		
PPVE (mm)	1,636 (1,110 - 2,411)	0,013
HP, presente <i>versus</i> ausente	1,990 (0,990 - 3,994)	0,053
VDFVD (mm)	1,015 (1,004 - 1,026)	0,005
B		
PPVE (mm)	1,664 (1,133 - 2,443)	0,009
HP, presente <i>versus</i> ausente	2,126 (1,033 - 4,376)	0,041
VDFVD (mm)	1,020 (1,000 - 1,040)	0,045
DIVD3 (mm)	0,971 (0,884 - 1,066)	0,536
C		
PPVE (mm)	1,723 (1,203 - 2,467)	0,003
HP, presente <i>versus</i> ausente	2,292 (1,150 - 4,569)	0,018
VSFVD (mm)	1,017 (0,996 - 1,038)	0,106
D		
PPVE (mm)	1,726 (1,234 - 2,414)	0,001
HP, presente <i>versus</i> ausente	2,297 (1,248 - 4,226)	0,008
VSFVD (mm)	1,023 (1,004 - 1,041)	0,015
FEVE-3D (%)	1,027 (0,998 - 1,057)	0,065

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC 95%: intervalo de confiança. PPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; HP: hipertensão pulmonar; VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VSFVD: volume sistólico final ventricular direito; DIVD3: comprimento ventricular direito; FEVE-3D: fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo.

3.5 Biópsia endomiocárdica

No que tange ao tipo de rejeição ao enxerto, observamos reação celular de grau moderado ou importante em nove casos (8,6%) (Tabela 8). A rejeição do tipo humoral (mediada por anticorpos), diagnosticada por imunofluorescência ou imuno-histoquímica, foi encontrada em 13 casos (12,4%) (Tabela 9).

Tabela 8. Prevalência de rejeição celular ao enxerto cardíaco

Rejeição celular	n (%)
Ausente	34 (32,4)
Rejeição celular leve (1R)	62 (59,0)
Rejeição celular moderada (2R)	9 (8,6)
Rejeição celular importante (3R)	0 (0,0)

Tabela 9. Prevalência de rejeição humoral ao enxerto cardíaco

Rejeição humoral (Imunofluorescência / Imuno-histoquímica)	n (%)
Negativa ou inconclusiva	92 (87,6)
Positiva	13 (12,4)

3.6 Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais e rejeição celular ao enxerto

A prevalência de rejeição celular ao enxerto cardíaco foi de 8,6% (IC95%: 4%; 15,6%) na população estudada. Os parâmetros ecocardiográficos convencionais e descritivos e sua associação com a presença de rejeição celular encontram-se na tabela 10. De acordo com as variáveis avaliadas, apenas a PPVE e o IMVE diferenciaram de forma significativa exames com rejeição celular presente daqueles com ausência de rejeição celular ($p=0,021$ e $p=0,008$, respectivamente). Dessa forma, pode-se dizer que quando o PPVE aumenta em 1mm, a chance de rejeição celular aumenta em 1,83 vezes (IC95%: 1,10; 3,04; $p=0,021$), e quando o IMVE aumenta em 1g/m^2 , a chance de rejeição celular aumenta em 3,3% (IC 95%: 0,9%; 5,9%; $p=0,008$). Como as duas variáveis (PPVE e IMVE) apresentam forte correlação entre si não foi possível realizar um ajuste multivariado.

Tabela 10. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com a rejeição celular

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição celular		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=9)	Ausente (n=96)		
DDVE (mm)	45,5 ± 3,9	47,2 ± 5,1	45,3 ± 3,8	1,116 (0,978; 1,274)	0,104
DSVE (mm)	28,6 ± 3,0	29,3 ± 3,7	28,5 ± 2,9	1,092 (0,911; 1,310)	0,341
SIV (mm)	10,7 ± 1,6	11,4 ± 0,7	10,7 ± 1,6	1,291 (0,913; 1,826)	0,148
PPVE (mm)	10,2 ± 1,2	11,0 ± 1,0	10,1 ± 1,2	1,825 (1,097; 3,036)	0,021
IMVE (g/m^2)	96,2 ± 19,8	112,6 ± 23,1	94,7 ± 18,9	1,033 (1,009; 1,059)	0,008
FEVE (%)	66,9 ± 5,4	68,2 ± 3,7	66,8 ± 5,5	1,041 (0,938; 1,156)	0,451
DDVD (mm)	27,5 ± 3,3	27,4 ± 2,3	27,5 ± 3,4	0,986 (0,835; 1,165)	0,871
HP, n (%)					0,595
Ausente	86 (81,9)	7 (77,8)	79 (82,3)	1,000	
Presente (>35mmHg)	19 (18,1)	2 (22,2)	17 (17,7)	1,404 (0,402; 4,898)	
Derrame pericárdico, n (%)					0,662
Ausente	73 (69,5)	7 (77,8)	66 (68,7)	1,000	
Mínimo/discreto	30 (28,6)	2 (22,2)	28 (29,2)	0,747 (0,202; 2,763)	
Moderado	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (2,1)	não estimável	

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV: espessura do septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; HP: hipertensão pulmonar.

Com relação aos parâmetros ecocardiográficos derivados do Doppler e sua associação com rejeição celular, observa-se que nenhuma das variáveis avaliadas

diferenciou de forma significativa rejeição celular presente de ausente ($p>0,05$), como pode ser visto na tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com a rejeição celular

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição celular		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=9)	Ausente (n=96)		
IT, n (%)					0,804
Ausente	9 (8,6)	0 (0,0)	9 (9,4)	não estimável	
Mínima/discreta	82 (78,1)	7 (77,8)	75 (78,1)	1,000	
Moderada	14 (13,3)	2 (22,2)	12 (12,5)	1,192 (0,298; 4,759)	
IM, n (%)					0,407
Ausente	15 (14,3)	0 (0,0)	15 (15,6)	não estimável	
Mínima/discreta	89 (84,8)	9 (100,0)	80 (83,3)	não estimável	
Moderada	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	não estimável	
E (m/s), n (%)					0,573
<0,5	9 (8,6)	1 (11,1)	8 (8,3)	1,534 (0,346; 6,792)	
≥0,5	96 (91,4)	8 (88,9)	88 (91,7)	1,000	
A (m/s)	0,47 ± 0,14	0,55 ± 0,16	0,47 ± 0,14	8,281 (0,483; 141,910)	0,145
E/A	1,71 ± 0,58	1,60 ± 0,35	1,72 ± 0,60	0,715 (0,272; 1,879)	0,496
E/A, n (%)					0,410
<0,8	6 (5,8)	0 (0,0)	6 (6,3)	não estimável	
0,8 a 2,0	69 (66,3)	7 (77,8)	62 (65,3)	1,000	
>2,0	29 (27,9)	2 (22,2)	27 (28,4)	0,569 (0,149; 2,175)	
e' (m/s), n (%)					0,922
<0,10	48 (52,7)	5 (55,6)	43 (52,4)	1,000	
≥0,10	43 (47,3)	4 (44,4)	39 (47,6)	1,058 (0,338; 3,318)	
E/e'	8,4 ± 3,8	10,4 ± 4,6	8,2 ± 3,7	1,088 (0,967; 1,225)	0,162

IT: insuficiência tricúspide; IM: insuficiência mitral; E: velocidade da onda E do fluxo mitral; A: velocidade da onda A do fluxo mitral; e': velocidade da onda e' média do Doppler tecidual mitral; E/e': relação entre as velocidades E e e'.

3.7 Correlação entre o *strain* e os parâmetros tridimensionais do ventrículo direito e rejeição celular ao enxerto

Após a avaliação das variáveis ecocardiográficas derivadas da aquisição volumétrica tridimensional do VD, observa-se que o VDFVD, o VEVD, a FEVD e o DIVD3 diferenciaram de forma significativa exames com rejeição celular presente daqueles com ausência de rejeição celular ($p<0,05$). Esses e os demais parâmetros morfológicos e funcionais do VD avaliados encontram-se na tabela 12. Dessa forma, pode-se dizer que:

✓ Quando o VDFVD aumenta em 1mL, a chance de rejeição celular aumenta em 2% (IC 95%: 0,5%; 3,6%; $p=0,009$);

✓ Quando o DIVD3 aumenta em 1mm, a chance de rejeição celular aumenta em 8,2% (IC 95%: 0,1%; 16,9%; $p=0,046$).

O ajuste multivariado foi possível com as variáveis VDFVD e FEVD que se mostraram independentemente associadas com a rejeição celular. Pode-se dizer que quando o VDFVD aumenta em 1mL, a chance de rejeição celular aumenta em 1,8% (IC 95%: 0,3%; 3,3%; $p=0,019$) e quando a FEVD aumenta em 1%, a chance de rejeição celular aumenta em 5,4% (IC 95%: 0,6%; 10,5%; $p=0,027$).

Tabela 12. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com a rejeição celular

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição celular		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=9)	Ausente (n=96)		
VDFVD (mL)	88,2 ± 23,6	109,6 ± 26,9	86,1 ± 22,4	1,020 (1,005; 1,036)	0,009
VSFVD (mL)	51,8 ± 15,8	59,0 ± 18,1	51,1 ± 15,5	1,019 (0,992; 1,047)	0,173
VEVD (mL)	36,3 ± 13,1	50,6 ± 18,1	35,0 ± 11,8	1,039 (1,018; 1,060)	<0,001
FEVD (%)	41,2 ± 8,5	45,9 ± 9,8	40,8 ± 8,3	1,067 (1,009; 1,128)	0,024
DIVD1 (mm)	22,4 ± 4,6	23,5 ± 4,7	22,3 ± 4,6	1,042 (0,920; 1,180)	0,515
DIVD2 (mm)	34,4 ± 6,5	36,7 ± 5,4	34,2 ± 6,5	1,041 (0,954; 1,135)	0,367
DIVD3 (mm)	71,5 ± 6,3	75,1 ± 10,0	71,1 ± 5,8	1,082 (1,001; 1,169)	0,046
TAPSE (mm)	9,2 ± 4,2	10,1 ± 5,4	9,1 ± 4,1	1,050 (0,935; 1,178)	0,412
FAC (%)	37,0 ± 10,2	41,1 ± 8,7	36,6 ± 10,3	1,047 (0,993; 1,104)	0,092

VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VSFVD: volume sistólico final do ventrículo direito; VEVD: volume ejeção do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; DIVD1: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 médio); DIVD2: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 basal); DIVD3: diâmetro longitudinal ventricular direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; FAC: variação fracional da área do ventrículo direito.

Não foram observadas associações entre o *strain* do VD e a presença de rejeição celular (Tabela 13), visto que nenhuma das variáveis do *strain* do VD diferenciou de forma significativa rejeição celular presente de ausente ($p>0,05$).

Tabela 13. *Strain* do ventrículo direito, obtido por análise *offline* do bloco tridimensional de acordo com a rejeição celular

Strain do ventrículo direito	Geral (n=105)	Rejeição celular		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=9)	Ausente (n=96)		
SVD-S (%)	10,6 ± 3,8	12,6 ± 3,7	10,4 ± 3,8	1,107 (0,974; 1,258)	0,118
SVD-FW (%)	16,4 ± 5,6	18,1 ± 5,4	16,2 ± 5,6	1,056 (0,967; 1,152)	0,227

SVD-S: *strain* ventricular direito (septo); SVD-FW: *strain* ventricular direito (parede livre).

3.8 Correlação entre o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo e índice de dissincronia e rejeição celular ao enxerto

As variáveis ecocardiográficas tridimensionais do VE e do GLS, e sua associação com rejeição celular, encontram-se na tabela 14. Pode-se observar que nenhum dos parâmetros analisados diferenciou de forma significativa rejeição celular presente da ausente ($p > 0,05$).

Tabela 14. *Strain* e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição a celular

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=9)	Ausente (n=96)		
GLS (%)	-14,6 ± 3,2	-15,6 ± 4,3	-14,5 ± 3,1	0,885 (0,747; 1,048)	0,158
FEVE-3D (%)	56,9 ± 10,5	62,0 ± 13,3	56,4 ± 10,2	1,046 (0,983; 1,112)	0,156
ID3D (%)	4,4 ± 3,7	3,2 ± 3,7	4,5 ± 3,6	0,865 (0,696; 1,075)	0,190

GLS: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE-3D: fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo; ID3D: índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo.

Com base nos achados das tabelas 10 a 14, tentou-se ajustar um modelo multivariado que mostrasse quais eram as variáveis independentemente associadas à rejeição celular. Entretanto, várias das variáveis independentes estão correlacionadas entre si e dessa forma elas não podem estar simultaneamente em um mesmo modelo multivariado. Os dois possíveis modelos multivariados construídos com as variáveis PPVE, IMVE, VDFVD e FEVD encontram-se descritos na tabela 15.

Tabela 15. Análise multivariada para rejeição celular

Modelo multivariado	OR (IC 95%)	Valor-p
A		
PPVE (mm)	2,269 (1,277; 4,029)	0,005
VDFVD (mL)	1,021 (1,006; 1,036)	0,007
FEVD (%)	1,069 (0,999; 1,144)	0,055
B		
IMVE (g/m ²)	1,028 (1,005; 1,051)	0,016
VDFVD (mL)	1,018 (1,001; 1,035)	0,038
FEVD (%)	1,045 (0,975; 1,120)	0,210

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC 95%: intervalo de confiança. PPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; IMVE: índice de massa ventricular esquerda.

3.9 Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais e rejeição humoral ao enxerto

A prevalência de rejeição humoral (mediada por anticorpos) ao enxerto cardíaco, identificada por imunofluorescência ou imuno-histoquímica, foi de 12,4% (IC 95%: 6,8%; 20,2%) na população estudada. Observa-se que, dentre as variáveis ecocardiográficas convencionais e descritivas avaliadas, apenas a PPVE e a presença de HP diferenciaram de forma significativa exames com rejeição humoral presente daqueles com ausência ($p=0,038$ e $p=0,026$, respectivamente). Dessa forma, pode-se dizer que quando a PPVE aumenta em 1mm, a chance de rejeição humoral aumenta em 1,65 vezes (IC 95%: 1,03; 2,65; $p=0,038$), e que a chance de rejeição humoral entre pacientes com HP é 3,32 vezes aquela observada entre pacientes sem HP (IC 95%: 1,154; 9,583; $p=0,026$). Foi observado um resultado marginalmente significativo de associação entre derrame pericárdico com rejeição humoral ($p=0,051$). Desse modo, parece haver indícios que a chance de rejeição humoral entre pacientes com derrame pericárdico classificado como mínimo/discreto é 2,77 vezes aquela observada entre pacientes sem derrame pericárdico (IC 95%: 0,996; 7,734). Os demais achados encontram-se na tabela 16.

Ajustou-se um modelo multivariado para avaliar se ambas as variáveis, PPVE e HP, contribuem na explicação da rejeição humoral. Com base nesse ajuste, pode-se verificar que ambas as variáveis contribuíram de forma independente sendo que, quando o PPVE aumenta em 1mm, a chance de rejeição humoral aumenta em 1,64 vezes (IC 95%: 1,006; 2,675; $p=0,047$), e que a chance de rejeição humoral entre pacientes com HP é 2,85 vezes aquela observada entre os sem HP (IC 95%: 1,013; 8,019; $p=0,047$).

Tabela 16. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação bidimensional e descritiva de acordo com a rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição humoral		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=13)	Ausente (n=92)		
DDVE (mm)	45,5 ± 3,9	45,1 ± 4,3	45,5 ± 3,9	1,027 (0,882; 1,194)	0,733
DSVE (mm)	28,6 ± 3,0	28,5 ± 2,2	28,6 ± 3,1	0,969 (0,805; 1,168)	0,745
SIV (mm)	10,7 ± 1,6	11,6 ± 1,2	10,6 ± 1,6	1,284 (0,916; 1,802)	0,147
PPVE (mm)	10,2 ± 1,2	11,0 ± 1,0	10,1 ± 1,1	1,650 (1,028; 2,648)	0,038
IMVE (g/m ²)	96,2 ± 19,8	103,6 ± 19,4	95,2 ± 19,8	1,018 (0,993; 1,044)	0,156
FEVE (%)	66,9 ± 5,4	66,5 ± 4,0	66,9 ± 5,6	1,040 (0,951; 1,138)	0,393
DDVD (mm)	27,5 ± 3,3	28,8 ± 2,9	27,3 ± 3,4	1,149 (0,964; 1,289)	0,143
HP, n (%)					0,026
Ausente	86 (81,9)	7 (53,9)	79 (85,9)	1,000	
Presente (>35mmHg)	19 (18,1)	6 (46,1)	13 (14,1)	3,325 (1,154; 9,583)	
Derrame pericárdico, n (%)					0,051
Ausente	73 (69,5)	6 (46,1)	67 (72,8)	1,000	
Mínimo/discreto	30 (28,6)	7 (53,9)	23 (25,0)	2,775 (0,996; 7,734)	
Moderado	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (2,2)	não estimável	

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV: espessura do septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; HP: hipertensão pulmonar.

Com relação aos parâmetros ecocardiográficos derivados do Doppler e sua associação com rejeição humoral, pode-se observar que a relação E/A e a relação E/e' diferenciaram de forma significativa rejeição humoral presente da ausente ($p=0,045$ e $p<0,001$, respectivamente). Quando a relação E/A aumenta em uma unidade, a chance de rejeição humoral por imunofluorescência aumenta em 2,04 vezes (IC 95%: 1,02; 4,11). Quando a relação E/e' aumenta em uma unidade, a chance de rejeição humoral aumenta em 1,26 vezes (IC 95%: 1,15; 1,38) (Tabela 17). Foi realizado um ajuste multivariado considerando como variáveis explicativas as relações E/A e E/e'; pode-se verificar que a relação E/A perdeu a significância estatística ($p=0,458$). Apenas a relação E/e' permaneceu associada com a rejeição humoral ($p=0,005$).

Tabela 17. Parâmetros ecocardiográficos convencionais obtidos pela avaliação com Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição humoral		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=13)	Ausente (n=92)		
IT, n (%)					0,996
Ausente	9 (8,6)	0 (0,0)	9 (9,8)	não estimável	
Mínima/discreta	82 (78,1)	10 (76,2)	72 (78,3)	1,000	
Moderada	14 (13,3)	3 (23,1)	11 (11,9)	1,004 (0,196; 5,137)	
IM, n (%)					0,823
Ausente	15 (14,3)	1 (7,7)	14 (15,2)	1,000	
Mínima/discreta	89 (84,8)	12 (92,3)	77 (83,7)	1,189 (0,262; 5,403)	
Moderada	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	não estimável	
E (m/s), n (%)					0,597
<0,5	9 (8,6)	0 (0,0)	9 (9,8)	não estimável	
≥0,5	96 (91,4)	13 (100,0)	83 (90,2)	não estimável	
A (m/s)	0,47 ± 0,14	0,49 ± 0,14	0,47 ± 0,14	0,475 (0,010; 22,055)	0,704
E/A	1,71 ± 0,58	2,08 ± 0,68	1,66 ± 0,55	2,044 (1,017; 4,109)	0,045
E/A, n (%)					0,028
<0,8	6 (5,8)	0 (0,0)	6 (6,6)	não estimável	
0,8 a 2,0	69 (66,3)	6 (46,2)	63 (69,2)	1,000	
>2,0	29 (27,9)	7 (53,8)	22 (24,2)	3,272 (1,135; 9,434)	
e' (m/s), n (%)					0,239
<0,10	48 (52,7)	7 (63,6)	41 (51,2)	1,000	
≥0,10	43 (47,3)	4 (36,4)	39 (48,8)	0,486 (0,146; 1,615)	
E/e'	8,4 ± 3,8	11,6 ± 6,1	8,0 ± 3,2	1,262 (1,153; 1,381)	<0,001

IT: insuficiência tricúspide; IM: insuficiência mitral; E: velocidade da onda E do fluxo mitral; A: velocidade da onda A do fluxo mitral; e': velocidade da onda e' média do Doppler tecidual mitral; E/e': relação entre as velocidades E e e'.

3.10 Correlação entre o *strain* e os parâmetros tridimensionais do ventrículo direito e rejeição humoral ao enxerto

De acordo com as variáveis volumétricas tridimensionais do VD, pode-se observar que apenas o VEVD diferenciou de forma significativa rejeição humoral presente da ausente ($p=0,011$). Desse modo, pode-se supor que o acréscimo em 1mL no VEVD aumenta a chance de rejeição em 2,9% (IC 95%: 0,7%; 5,2%). Os demais parâmetros encontram-se descritos na tabela 18.

Também se observa que nenhuma das variáveis do *strain* do VD diferenciou de forma significativa rejeição humoral presente daqueles pacientes sem rejeição ($p>0,05$) (Tabela 19).

Tabela 18. Parâmetros ecocardiográficos morfológicos e funcionais do ventrículo direito de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica

Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição humoral		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=13)	Ausente (n=92)		
VDFVD (mL)	88,2 ± 23,6	89,6 ± 27,6	87,9 ± 23,2	1,014 (0,998; 1,029)	0,090
VSFVD (mL)	51,8 ± 15,8	50,1 ± 11,8	52,0 ± 16,4	1,007 (0,977; 1,037)	0,644
VEVD (mL)	36,3 ± 13,1	39,5 ± 17,1	35,9 ± 12,5	1,029 (1,007; 1,052)	0,011
FEVD (%)	41,2 ± 8,5	43,2 ± 5,9	40,9 ± 8,8	1,016 (0,960; 1,075)	0,588
DIVD1 (mm)	22,4 ± 4,6	22,0 ± 4,7	22,5 ± 4,6	0,994 (0,890; 1,110)	0,919
DIVD2 (mm)	34,4 ± 6,5	36,4 ± 5,1	34,1 ± 6,6	1,054 (0,980; 1,135)	0,158
DIVD3 (mm)	71,5 ± 6,3	70,8 ± 6,7	71,6 ± 6,3	1,027 (0,920; 1,147)	0,632
TAPSE (mm)	9,2 ± 4,2	9,9 ± 4,1	9,1 ± 4,3	1,027 (0,920; 1,147)	0,632
FAC (%)	37,0 ± 10,2	39,2 ± 7,4	36,7 ± 10,5	1,006 (0,956; 1,059)	0,810

VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VSFVD: volume sistólico final do ventrículo direito; VEVD: volume ejeção do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; DIVD1: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 médio); DIVD2: diâmetro interno do ventrículo direito (1/3 basal); DIVD3: diâmetro longitudinal do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; FAC: variação fracional da área do ventrículo direito.

Tabela 19. *Strain* do ventrículo direito, obtido por análise *offline* do bloco tridimensional de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica

Strain do ventrículo direito	Geral (n=105)	Rejeição humoral		OR (IC 95%)	Valor-p
		Presente (n=13)	Ausente (n=92)		
SVD-S (%)	10,6 ± 3,8	10,5 ± 3,1	10,6 ± 4,0	0,977 (0,857; 1,113)	0,723
SVD-FW (%)	16,4 ± 5,6	18,6 ± 3,7	16,1 ± 5,8	1,028 (0,937; 1,128)	0,558

SVD-S: *strain* ventricular direito (septo); SVD-FW: *strain* ventricular direito (parede livre).

3.11 Correlação entre o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo e índice de dissincronia e rejeição humoral ao enxerto

A observação das variáveis derivadas da avaliação tridimensional do VE, bem como do GLS, identificou que nenhum dos parâmetros em questão diferenciou de forma significativa rejeição humoral presente da ausente ($p > 0,05$), como pode ser visto na tabela 20.

Tabela 20. *Strain* e avaliação funcional tridimensional do ventrículo esquerdo de acordo com rejeição humoral por imunofluorescência ou imuno-histoquímica

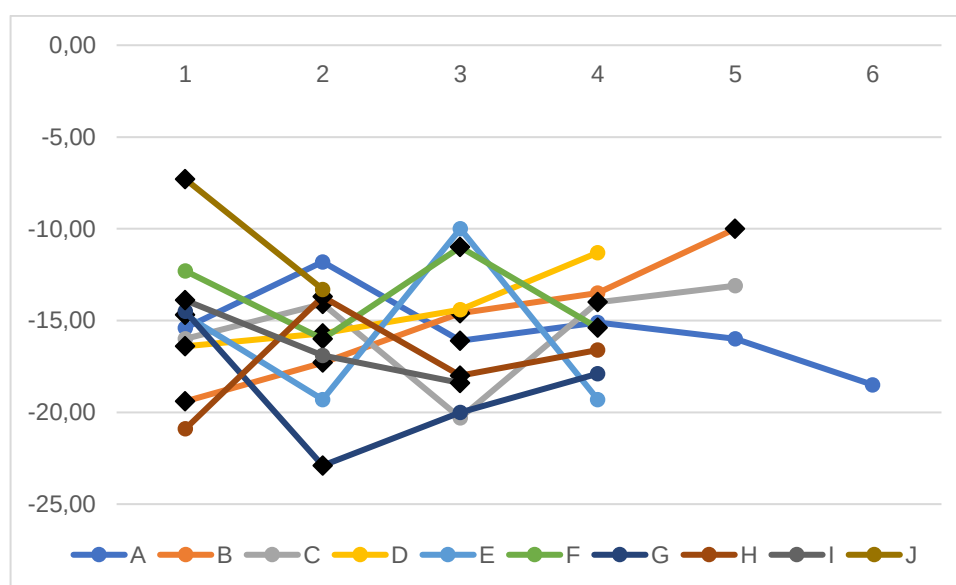
Parâmetro ecocardiográfico	Geral (n=105)	Rejeição humoral		OR (IC95%)	Valor-p
		Presente (n=13)	Ausente (n=92)		
GLS (%)	-14,6 ± 3,2	-14,1 ± 3,1	-14,7 ± 3,3	1,061 (0,905; 1,244)	0,466
FEVE-3D (%)	56,9 ± 10,5	54,3 ± 8,0	57,3 ± 10,8	0,994 (0,949; 1,041)	0,802
ID3D (%)	4,4 ± 3,7	4,3 ± 3,6	4,4 ± 3,7	0,950 (0,817; 1,105)	0,509

GLS: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE-3D: fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo; ID3D: índice tridimensional de dissincronia do ventrículo esquerdo.

O modelo multivariado final ajustado foi constituído pelas variáveis PPVE e HP, que contribuíram de forma independente. O acréscimo de 1mm na PPVE aumenta a chance de rejeição humoral em 1,64 vezes (IC 95%: 1,006; 2,675; $p=0,047$), e a chance de rejeição humoral entre pacientes com HP é 2,85 vezes aquela observada entre pacientes sem HP (IC 95%: 1,013; 8,019; $p=0,047$).

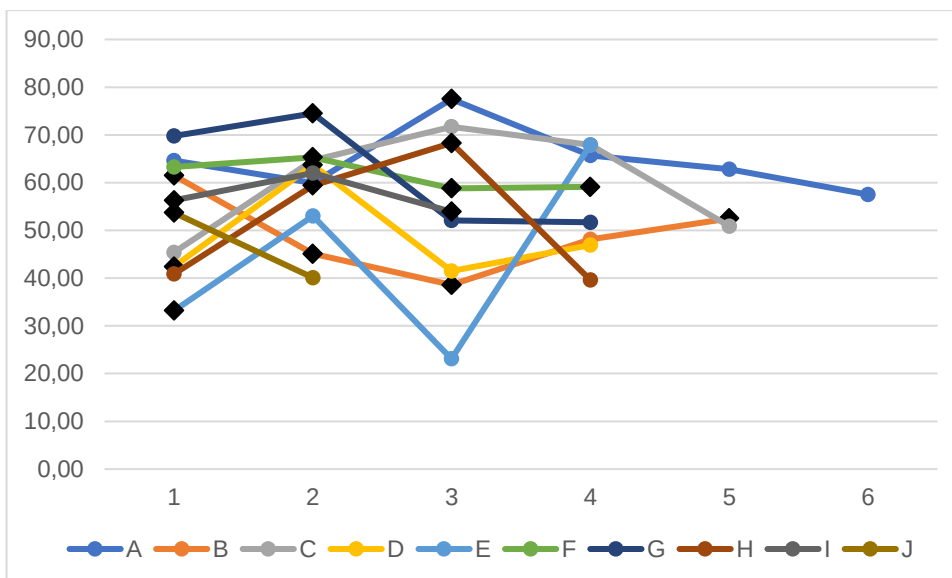
3.12 Acompanhamento evolutivo dos parâmetros ecocardiográficos em pacientes submetidos a mais de uma biópsia endomiocárdica

Dentre o total de pacientes no universo do estudo, 10 pacientes foram submetidos a mais de uma BEM, e apresentaram pelo menos um resultado positivo para rejeição. Os parâmetros ecocardiográficos obtidos pela análise do bloco tridimensional, assim como os resultados do *strain*, foram agrupados de modo ilustrativo nas figuras 10 a 14.



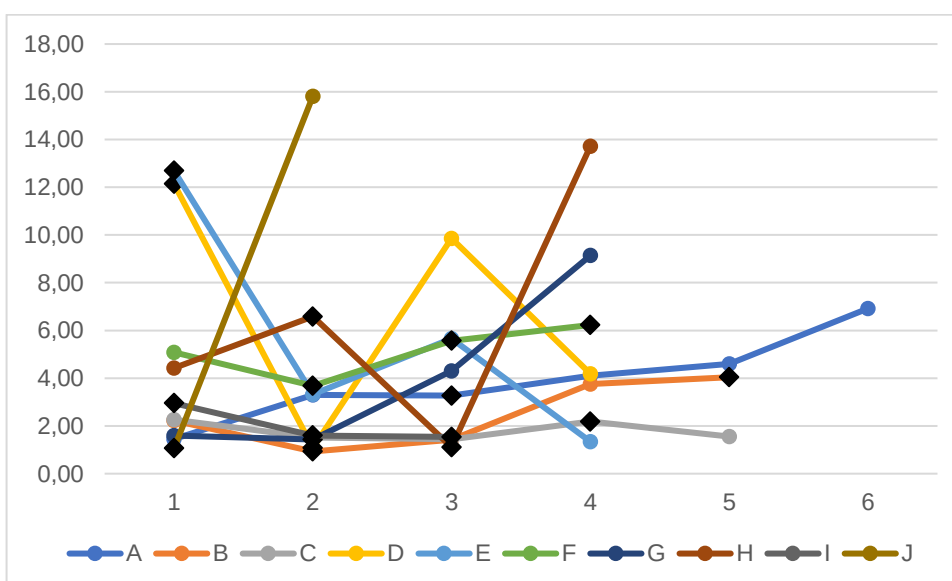
(♦) Biópsias positivas para rejeição (celular ou humoral).

Figura 10. Evolução do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo



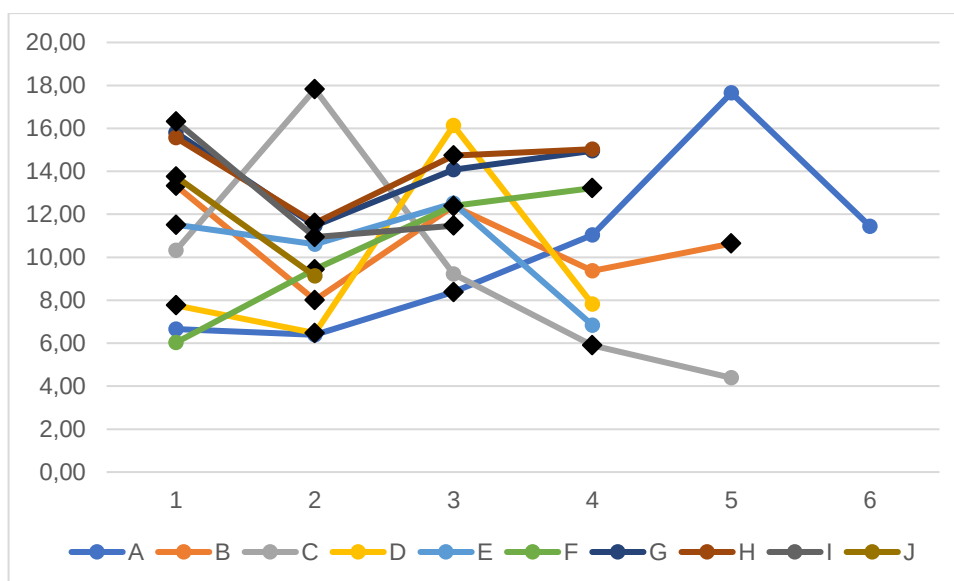
(♦) Biópsias positivas para rejeição (celular ou humoral).

Figura 11. Evolução da fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo



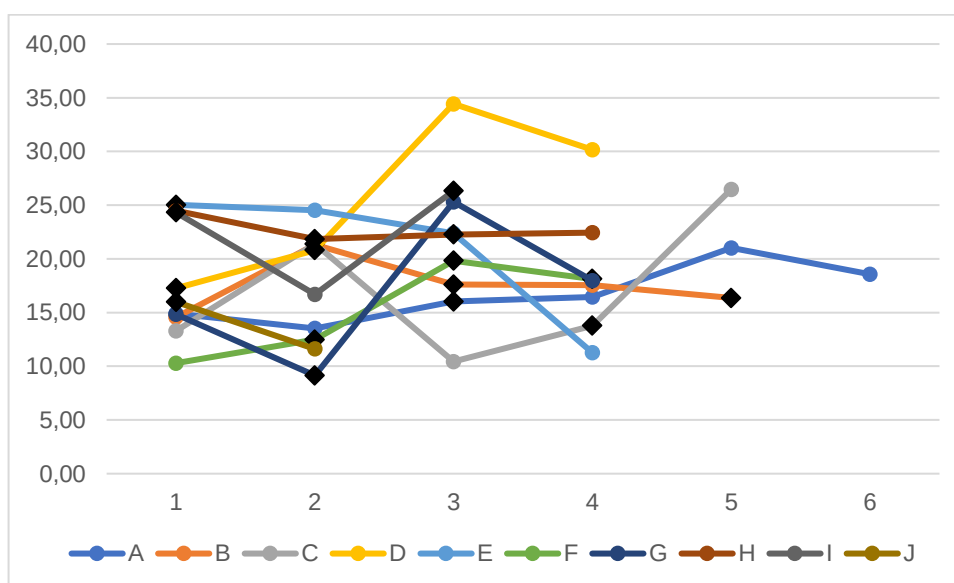
(♦) Biópsias positivas para rejeição (celular ou humoral).

Figura 12. Evolução do índice de dissincronia tridimensional do ventrículo esquerdo



(♦) Biópsias positivas para rejeição (celular ou humoral).

Figura 13. Evolução do *strain* do ventrículo direito (porção septal)



(♦) Biópsias positivas para rejeição (celular ou humoral).

Figura 14. Evolução do *strain* do ventrículo direito (parede livre)

4 DISCUSSÃO

Os resultados da nossa pesquisa não mostraram associação entre a deformação miocárdica dos VD e VE e rejeição ao enxerto em pacientes transplantados cardíacos. Apesar de as observações encontradas serem diferentes da expectativa inicial quanto à importância do *strain* ventricular direito em casos de rejeição ao enxerto cardíaco, o presente trabalho foi pioneiro quanto à classificação do tipo de rejeição pós-TC e sua correlação com os achados ecocardiográficos derivados do ST. A maioria das pesquisas encontradas em literatura que versam sobre rejeição após TC utilizam do tipo celular de rejeição como desfecho. Também se encontram publicados trabalhos com ecocardiografia avançada em pacientes pós-TC, porém sem especificar qual tipo de rejeição é mais prevalente. Nossa casuística revela, a partir da diferenciação do tipo de rejeição, maior prevalência de rejeição mediada por anticorpos. Não é de nosso conhecimento, até o momento, outros estudos que abordem essa classificação de rejeição, o que ressalta a relevância e o ineditismo da presente pesquisa.

Segundo os achados de Cruz et al.,⁽³⁸⁾ a deformação miocárdica de ambos os ventrículos está reduzida (em valores absolutos) nos pacientes submetidos a TC e que apresentam rejeição. Diferentemente dessa pesquisa, em que foi realizada uma avaliação composta pelo *strain* ventricular esquerdo (longitudinal, radial e circunferencial) e direito (parede livre), nosso estudo utilizou o *strain* ventricular direito derivado da imagem tridimensional, o que resultou em dados de deformação miocárdica divididos em parede livre e septo. Além disso, é sabido que existem diferenças entre os resultados obtidos por *softwares* de fabricantes distintos, o que pode ter exercido influência no insucesso da reprodutibilidade desses resultados. Ademais, nossa pesquisa procurou associação de parâmetros ecocardiográficos diversos e os dois tipos de rejeição, enquanto o trabalho de Cruz et al. se limitou ao tipo celular.

Um estudo com pacientes transplantados cardíacos publicado por Marciniak et al.,⁽³⁰⁾ utilizando a análise de deformação derivada do TDI, observou uma redução do valor absoluto do *strain* da parede livre do VD em pacientes com rejeição celular, o que não foi reproduzido em nossa casuística. Isso pode ser explicado pela diferença das propriedades físicas entre os métodos de aquisição da imagem, sendo o ST mais acurado por não sofrer influência do ângulo de aquisição das imagens. Eleid et al.⁽³¹⁾ observaram, em outro estudo que realizou o seguimento de 2 anos de pacientes

transplantados, redução de todos os valores absolutos de *strain* derivados do TDI, independente da presença de rejeição. Tal heterogeneidade de resultados pode estar associada às alterações de anatomia torácica inerentes ao procedimento cirúrgico.

O presente trabalho, em sua análise do GLS do VE, não encontrou evidência de associação entre os resultados obtidos com essa tecnologia e a presença de rejeição ao enxerto, seja celular ou humoral. Ambardekar et al.⁽⁴²⁾ não conseguiram correlacionar rejeição ao enxerto com o GLS em pacientes após um ano de TC, e sugeriram que este método não poderia substituir a biópsia miocárdica para o diagnóstico de rejeição ao enxerto, e que novos métodos não invasivos para este diagnóstico são necessários. Apesar de o nosso estudo compreender uma casuística mais robusta, de ter desenho prospectivo, e de agregar parâmetros tridimensionais do VE e da deformação ventricular direita, obtivemos resultados semelhantes ao tentar correlacionar esses dados com rejeição. Isso realça ainda mais a necessidade de que haja uma continuidade nos estudos que apliquem essa tecnologia a populações heterogêneas como a dos transplantados cardíacos.

Em nosso estudo identificamos a associação entre o volume diastólico final ($p=0,001$) e o VEVD final ($p<0,001$), derivados da análise tridimensional, com a rejeição ao enxerto, demonstrando-se a relevância da avaliação ventricular direita na identificação de rejeição celular. D'Andrea et al.⁽²⁶⁾ já haviam sugerido uma elevada acurácia da avaliação geométrica do VD pelo método tridimensional, comparada à ressonância nuclear magnética, para avaliação funcional do enxerto pós-TC. É importante salientar que essa avaliação tridimensional se sobrepõe às limitações de outras técnicas de análise funcional do VD, como o TDI, em que a dependência de ângulo de aquisição interfere na acurácia das medidas. Em um cenário onde o perfil de pacientes, na maioria das vezes, se apresenta com dificuldades técnicas na obtenção de imagens alinhadas para avaliação, a independência do ângulo de aquisição representa uma maior possibilidade de acurácia.

Ainda no que diz respeito aos volumes do VD obtidos através do bloco tridimensional, notamos em nossos resultados que o aumento dos volumes diastólicos e da FEVD estão associados à rejeição, o que pode sugerir um paradoxo. A parametrização da função sistólica derivada de volumes e suas relações entre si pode levar à falsa impressão de que o aumento numérico equivale à melhor função; porém, é senso comum que as medidas do VD possam estar aumentadas após o TC, sem que esse dado denote disfunção do enxerto.

A utilização de reconstruções tridimensionais do VE vem integrando o arsenal diagnóstico para a estimativa de função cardíaca nas mais diversas populações, o que inclui os transplantados cardíacos. Encontramos em nossos resultados que o ID3D não demonstrou associação com rejeição, mantendo valores próximos da normalidade em todas as subanálises. A figura 12, que ilustra o comportamento do ID3D nos pacientes com rejeição que foram submetidos a mais de uma biópsia, realça a heterogeneidade desse parâmetro nessa população, em que é possível identificar até mesmo uma redução desse índice com a rejeição. Chinali et al.,⁽⁴³⁾ em seu estudo sobre a mecânica ventricular em pacientes transplantados, utilizando o ID3D de 16 segmentos, observaram redução da sincronia ventricular de modo global entre os pacientes transplantados, independentemente da presença de rejeição. Por outro lado, Pan et al.,⁽⁴⁰⁾ em pesquisa sobre rejeição e sincronia ventricular, observaram que o ID3D pode ser um marcador da deterioração clínica que acompanha a rejeição ao enxerto. É possível que a taquicardia, comum em pacientes transplantados, exerça alguma influência na diferença dos resultados encontrados na literatura. A avaliação do acoplamento eletromecânico dos pacientes transplantados cardíacos segue sendo um desafio.

A avaliação dos parâmetros ecocardiográficos convencionais de nossa casuística evidenciou associação relevante da espessura da PPVE ($p=0,005$) e do IMVE ($p=0,001$) com a presença de rejeição de qualquer tipo. Com a divisão dos eventos de rejeição em subtipos, observou-se que esses mesmos parâmetros ainda apresentam relevância estatística na associação com reação celular ($p=0,021$ e $p=0,008$, respectivamente). Na avaliação específica dos resultados relacionados à rejeição humoral, foi observada associação com a espessura da parede posterior ($p=0,038$) e com a presença de HP ($p=0,026$), tendo a presença de derrame pericárdico apresentado um valor-p limítrofe para significância. Em 2009, Estep et al.,⁽⁴⁴⁾ em uma avaliação multimodalidade do TC, já haviam observado a maior prevalência de aumento da espessura miocárdica em pacientes com rejeição. Eles também, em seu trabalho, identificaram que os pacientes com rejeição celular têm mais derrame pericárdico. Apesar de derrame pericárdico ser uma variável frequente entre os pacientes com rejeição no estudo de Sun et al.,⁽¹³⁾ esse achado não foi verificado em nossa amostra de BEMs positivas para reação celular. Em outro trabalho, Roshanali et al.,⁽⁴⁵⁾ não somente observaram associação da espessura miocárdica com rejeição celular como propuseram um índice ecocardiográfico de rejeição, tendo parâmetros do *strain* ventricular esquerdo

como fatores independentes. Uma observação retrospectiva publicada recentemente por Bacal et al.,⁽⁴⁶⁾ que avaliou pacientes submetidos a TC no HIAE, também identificou a associação do aumento da espessura miocárdica com rejeição. Além de avaliar parâmetros derivados do ecocardiograma, os autores identificaram que alterações bioquímicas, como a proteína-C-reativa, exercem algum papel como marcador de rejeição. Apesar de ser um achado significativo em uma população de alta similaridade com a do presente estudo, as alterações laboratoriais não estavam presentes no escopo inicial da nossa pesquisa.

Ainda no rol de variáveis ecocardiográficas convencionais, pudemos observar correlação significativa com a presença de rejeição ao enxerto entre a relação de velocidades E e A do fluxo mitral, e entre a velocidade E e a onda e' do TDI ($p=0,042$ e $p<0,001$, respectivamente), o que denota algum prejuízo à função diastólica daqueles pacientes com biópsias positivas. Esses achados corroboram o que Mena et al.⁽¹⁷⁾ consideraram relevantes em sua revisão sistemática sobre disfunção diastólica em pacientes transplantados cardíacos. Palka et al.,⁽⁴⁷⁾ em 2005, já haviam identificado que as alterações da diástole, medidas pelo TDI, através da relação E/e', estariam associadas ao desenvolvimento de rejeição aguda. A avaliação dos resultados de biópsias positivas para reação humoral também mostrou essa correlação; porém, quando avaliamos especificamente a rejeição do tipo celular, essa associação não foi observada. Essa divergência nos resultados pode estar relacionada a maior prevalência de rejeição humoral na população do estudo.

A população final incluída no estudo foi menor do que o número de biópsias realizadas na instituição dentro do mesmo período, pois houve a exclusão de 18 exames (aproximadamente 15% da amostra) que apresentavam janela ecocardiográfica inadequada para a aquisição de imagens satisfatórias para análise. Conforme descrito por Bacal et al.,⁽⁷⁾ não é infrequente que aconteça uma desproporção entre o tamanho do enxerto e o mediastino do receptor. Quando isso acontece, o posicionamento do coração no tórax desfavorece a gravação de imagens de alta qualidade. O mesmo acontece na impossibilidade de lateralização do paciente em decúbito esquerdo, principalmente quando da realização do ECO-TT em um intervalo muito curto após o procedimento. Exames realizados à beira do leito também foram excluídos.

Recentemente, Carrion et al.⁽³⁷⁾ avaliaram 19 pacientes transplantados cardíacos entre 2015 e 2016 em Porto Alegre, outro centro brasileiro de

referência para o Programa Nacional de Transplantes (PNT). Nesse estudo, foram realizadas 257 BEMs, com exclusão de 87 (aproximadamente 34% da amostra). O número de BEMs realizadas por cada paciente foi evidentemente maior que o da nossa casuística. Tal fato pode ser estar relacionado à falta de uniformidade nos protocolos de acompanhamento entre às instituições vinculadas ao PNT. Orrego et al.,⁽⁴⁸⁾ em 2012, compararam a realização de BEMs periodicamente até 2 anos com o encurtamento do prazo para até 6 meses, independente da presença de rejeição e não identificaram prejuízo quanto à identificação de complicações.

A maioria dos estudos na literatura com população transplantada cardíaca apresenta inferências relacionadas a rejeição geral ou a apenas o tipo celular. Apesar disso, em 2004, Subherwal et al.⁽⁴⁾ já chamavam a atenção para rejeição não-celular ao TC. Estabelecida inicialmente por critérios clínicos, a rejeição humoral mostrou-se importante no seguimento dos pacientes transplantados. Nossa pesquisa procurou analisar esse tipo de rejeição de modo separado para tentar identificar alguma associação com os achados ecocardiográficos, dada a maior prevalência de rejeição humoral em nossa casuística.

No presente estudo, a rejeição celular obedeceu a caracterização definida pela ISHLT.⁽⁵⁾ Graduada em 0, 1R, 2R e 3R, com relação à intensidade do processo inflamatório identificado na BEM, a rejeição celular mais leve (1R) não acarreta mudanças clínicas ou determina alterações de conduta medicamentosa. Em muitos estudos, como o de Mingo-Santos em 2015,⁽⁴⁹⁾ a classificação 1R foi considerada como não-rejeição. Nesse estudo, avaliando pacientes transplantados cardíacos quanto à presença de rejeição celular, a prevalência de BEMs 2R ou maior foi de somente 5,1%. Comparado ao nosso, obedecendo o mesmo critério classificatório, o presente estudo encontrou 8,6% de biópsias positivas e, portanto, clinicamente significantes. Comparativamente, se considerarmos qualquer grau de rejeição como desfecho positivo, a rejeição na análise de Mingo-Santos está presente em 26,4% da casuística, frente a 67,6% de rejeição celular geral (1R, 2R) em nosso estudo. Apesar dessa maior prevalência, a presente pesquisa não observou rejeição grave (3R) entre os pacientes transplantados que realizaram BEM de dezembro de 2017 a janeiro de 2020.

Outro dado capaz de impactar nos resultados do TC é o tempo de isquemia fria do enxerto após a captação, diretamente relacionado à logística descrita anteriormente e documentada na 3ª. Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.⁽⁷⁾ Pickering et al.,⁽⁵⁰⁾ em 1990, já haviam descrito os efeitos deletérios de mais de 4 horas

de cardioplegia, com desenvolvimento de fibrose entre os miócitos, e relacionado com uma maior incidência de rejeição. Infelizmente, em nosso estudo, esse dado não estava presente na grande maioria dos prontuários que continham a descrição do procedimento.

No que tange a associação de rejeição mediada por anticorpos (humoral), a evolução recente em métodos de quantificação diagnóstica ainda não pode ser traduzida em volume de publicações. Em 2009, Tan et al.⁽⁵¹⁾ descreveram a associação do depósito de imunocomplexos e o diagnóstico de rejeição humoral. Espécimes de BEM avaliadas por imunofluorescência, através da ativação do complemento (C4d e C3d), quando presentes, estavam associados ao aparecimento de disfunção ventricular. Segundo Berry et al.,⁽¹⁰⁾ a reatividade à imunofluorescência pode ser quantificada em pouco reativa (<10% do espécime), moderadamente reativa (entre 10 e 50% do espécime) e positiva (>50% do espécime). Em nossa amostra não muito robusta, optamos por considerar positiva qualquer reatividade maior que 10%. Nesse cenário, observamos positividade para rejeição humoral em 12,4% dos casos. Dados da literatura mostram a prevalência de rejeição humoral variando de 3 a 85%,⁽⁵²⁾ e essa amplitude estatística pode estar relacionada à ausência de consensos estabelecidos para a rejeição humoral.

Consideramos limitações do presente estudo o fato de ele ter sido realizado em um único centro de referência em TC, com técnica operatória não uniforme. Dados que poderiam ter influência no aparecimento de rejeição, como tempo de isquemia e cardiopatia prévia e comorbidades não foram estudados. O pequeno número de casos de rejeição dentro da nossa casuística também pode ser considerado um limitante à reprodutibilidade da presente pesquisa. A presença de resultados laboratoriais, como dosagem de proteína C reativa, troponina e peptídeo natriurético atrial, concomitantes aos histopatológicos, poderia agregar valor científico às observações encontradas. Certamente, mais estudos relacionados à avaliação ecocardiográfica dos pacientes transplantados cardíacos devem ser conduzidos, com o objetivo de embasar cientificamente o investimento em um método não-invasivo de identificação precoce de rejeição. Com os resultados promissores da tecnologia disponível atualmente, é possível reduzir o ônus da BEM, tanto quanto aos riscos do procedimento em si quanto aos recursos dispensados para a sua realização, objetivando primariamente o benefício do paciente transplantado cardíaco.

5 CONCLUSÕES

1. A avaliação do *strain* dos ventrículos direito e esquerdo, por *speckle tracking*, derivado do bloco tridimensional não apresentou evidência de associação com rejeição ao enxerto cardíaco, seja celular ou humoral;

2. Não foi identificada evidência de associação entre a fração de ejeção tridimensional do ventrículo esquerdo, o índice de dissincronia tridimensional do ventrículo esquerdo e a presença de rejeição, celular ou humoral;

3. Foi encontrada evidência de associação entre o aumento da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e do índice de massa do ventrículo esquerdo (índice de massa ventricular esquerda) com a presença de rejeição ao enxerto cardíaco, bem como da relação entre ondas E e A do fluxo mitral categorizada e de entre as velocidades E e e'. Pode-se inferir associação entre rejeição celular e espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e índice de massa ventricular esquerda, enquanto a rejeição humoral apresenta correlação com espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e presença de hipertensão pulmonar. A presença de derrame pericárdico apresentou associação marginalmente significativa com rejeição humoral.

REFERÊNCIAS

1. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al.; Document reviewers. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):919–48.
2. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914–56.
3. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900–9.
4. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, Patel J, Espejo M, Oeser B. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3171–2.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1089–103.
6. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710–20.
7. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LE, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LA, et al. 3ª diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):230–89.
8. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(8):781–4.
9. Kfoury AG, Snow GL, Budge D, Alharethi RA, Stehlik J, Everitt MD, et al. A longitudinal study of the course of asymptomatic antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(1):46–51.
10. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1147–62.
11. Valentine HA, Hatle LK, Appleton CP, Gibbons R, Popp RL. Variability of Doppler echocardiographic indexes of left ventricular filling in transplant recipients and in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990;3(4):276–84.
12. Gorcsan J 3rd, Snow FR, Paulsen W, Arrowood JA, Thompson JA, Nixon JV. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(1 Pt 1):80–9.

13. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popović ZB, Taylor DO, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):160–5.
14. Goland S, Siegel RJ, Burton K, De Robertis MA, Rafique A, Schwarz E, et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart*. 2011;97(20):1681–6.
15. Barbir M, Lazem F, Banner N, Mitchell A, Yacoub M. The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients. *Eur Heart J*. 1997;18(4):692–6.
16. Valantine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation*. 1989;79(1):66–75.
17. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1295–300.
18. Ross HJ, Gullestad L, Hunt SA, Tovey DA, Puryear JB, McMillan A, et al. Early Doppler echocardiographic dysfunction is associated with an increased mortality after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II289–93.
19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165–93.
20. Aranda JM Jr, Weston MW, Puleo JA, Fontanet HL. Effect of loading conditions on myocardial relaxation velocities determined by Doppler tissue imaging in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(7):693–7.
21. Bader FM, Islam N, Mehta NA, Worthen N, Ishihara S, Stehlik J, et al. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *Transplant Proc*. 2011;43(10):3877–81.
22. Haddad F, Fisher P, Pham M, Berry G, Weisshaar D, Kuppahally S, et al. Right ventricular dysfunction predicts poor outcome following hemodynamically compromising rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(4):312–9.
23. Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1987;76(4):819–26.
24. Mastouri R, Batres Y, Lenet A, Gradus-Pizlo I, O'Donnell J, Feigenbaum H, et al. Frequency, time course, and possible causes of right ventricular systolic dysfunction after cardiac transplantation: a single center experience. *Echocardiography*. 2013;30(1):9–16.
25. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(8):777–83.
26. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, Scarafile R, Gravino R, Salerno G, et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(9):648–58.

27. Simsek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin C, et al. Assessment of right ventricular systolic function in heart transplant patients: correlation between echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Investigation of the accuracy and reliability of echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34(10):1432–8.
28. Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(2):114–25.
29. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1104–10.
30. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(3):213–21.
31. Eleid MF, Caracciolo G, Cho EJ, Scott RL, Steidley DE, Wilansky S, et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(10):989–1000.
32. Pichler P, Binder T, Höfer P, Bergler-Klein J, Goliasch G, Lajic N, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant patients: three-year follow-up of deformation parameters and ejection fraction derived from transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(2):181–6.
33. Saleh HK, Villarraga HR, Kane GC, Pereira NL, Raichlin E, Yu Y, et al. Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart with normal ejection fraction. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):652–8.
34. Syeda B, Höfer P, Pichler P, Vertesich M, Bergler-Klein J, Roedler S, et al. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography in long-term heart transplant patients: a study comparing deformation parameters and ejection fraction derived from echocardiography and multislice computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(7):490–6.
35. Ran H, Zhang PY, Ma XW, Dong J, Wu WF. Left and right ventricular function detection and myocardial deformation analysis in heart transplant patients with long-time follow-ups. *J Card Surg*. 2020;35(4):755–63.
36. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R, Zakliczyński M, Zembala M, Kukulski T. Speckle-tracking echocardiography for monitoring acute rejection in transplanted heart. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2090–4.
37. Carrion LJ, Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N, Rohde LE, et al. Impaired right ventricular function in heart transplant rejection. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):638–44.
38. Cruz CB, Hajjar LA, Bacal F, Lofrano-Alves MS, Lima MS, Abduch MC, et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19(1):6.
39. Urbano-Moral JA, Arias-Godínez JA, Ahmad R, Malik R, Kiernan MS, DeNofrio D, et al. Evaluation of myocardial mechanics with three-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients: comparison with two-dimensional speckle tracking and relationship with clinical variables. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1167–73.

40. Pan C, Wang C, Pan W, Shu X, Chen H. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography to quantify global left ventricular function and mechanical dyssynchrony after heart transplantation. *Acta Cardiol.* 2011;66(3):365–70.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14.
42. Ambardekar AV, Alluri N, Patel AC, Lindenfeld J, Dorosz JL. Myocardial strain and strain rate from speckle-tracking echocardiography are unable to differentiate asymptomatic biopsy-proven cellular rejection in the first year after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(4):478–85.
43. Chinali M, Esposito C, Grutter G, Iacobelli R, Toscano A, D'Asaro MG, et al. Cardiac dysfunction in children and young adults with heart transplantation: A comprehensive echocardiography study. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(5):559–66.
44. Estep JD, Shah DJ, Nagueh SF, Mahmarian JJ, Torre-Amione G, Zoghbi WA. The role of multimodality cardiac imaging in the transplanted heart. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(9):1126–40.
45. Roshanali F, Mandegar MH, Bagheri J, Sarzaeem MR, Chitsaz S, Alaeddini F, et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(2):176–80.
46. Bacal DC, Fernandes-Silva MM, Mangini S, Jesus MS, Bacal F. C-Reactive protein level and left ventricular mass are associated with acute cellular rejection after heart transplant. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3020.
47. Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, et al. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(2):107–15.
48. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Loebe M, Torre-Amione G. Usefulness of routine surveillance endomyocardial biopsy 6 months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(8):845–9.
49. Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of two-dimensional strain parameters to diagnose acute rejection after heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1149–56.
50. Pickering JG, Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. Assessment with polarized light microscopy and digital image analysis. *Circulation.* 1990;81(3):949–58.
51. Tan CD, Sokos GG, Pidwell DJ, Smedira NG, Gonzalez-Stawinski GV, Taylor DO, et al. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2075–84.
52. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the

Young; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608–39.

Abstract

Introduction: Heart transplantation represents the main therapy for end-stage heart failure, this procedure may lead to survival rate of more than 90% in one year after the surgery. However, despite advances in surgical techniques, diagnostic approaches and immunosuppressive strategies, the survival after transplantation continues to be limited due to the development of graft, cellular, and or/ humoral rejection, which represent the main cause of morbidity and mortality in these patients. Endomyocardial biopsy is the gold standard technique for the diagnosis of rejection, which is an invasive and expensive procedure associated with a non-negligible risk of complications. Most of complications are identifiable using echocardiography. Given the advent of new echocardiographic techniques, such as the assessment of myocardial strain and three-dimensional echocardiography, to study these modalities in heart transplant patients is justified.

Purpose: To evaluate right ventricular strain in heart transplant patients, as well as left ventricular global longitudinal strain, three-dimensional left ventricular ejection fraction and desynchrony index, and conventional echocardiographic parameters. This study also investigated the presence of an association with the occurrence of cellular or humoral graft rejection. **Methods:** A prospective cohort study was carried out including 48 patients from the heart transplant program at Hospital Israelita Albert Einstein and whom underwent endomyocardial biopsy, and echocardiography after the biopsy procedure at the institution. The images were archived for further offline analysis of ventricular and left atrial strain and three-dimensional left ventricle reconstruction. Results of endomyocardial biopsies were retrieved from the patient's electronic medical record. Statistical analysis of data was performed with expression of qualitative variables described by absolute frequency and percentages, while continuous variables were described by means and standard deviations. The association of rejection with the variables of interest was performed using the odds ratio model with a confidence interval of 95%, and a p-value was considered significant if less than 0.05. **Results:** A total of 123 post-endomyocardial biopsy echocardiographic exams were performed in 54 patients from December 2017 to January 2020. Because of echocardiographic window limitation 18 exams were excluded. The remaining 105 exams were evaluated for conventional echocardiographic variables and those derived from three-dimensional acquisition. Male patients made up 60.4% of the sample. The prevalence of cellular rejection was 8.6%, humoral rejection was 12.4%

(identified by immunofluorescence or immunohistochemistry). The prevalence of rejection of any type was 20%. There was no association between right ventricular strain and rejection, whether cellular ($p=0.118$ and $p=0.227$ for septum and free wall, respectively), humoral ($p=0.845$ and $p=0.283$, respectively), or of any type (0.504 and 0.446). There was also no correlation between the measurements of the left ventricle global longitudinal strain, the three-dimensional ejection fraction, and the rejection desynchrony index. Conventional parameters associated with rejection were left ventricle posterior wall thickness ($p=0.005$), left ventricle mass index ($p=0.001$), categorized E/A ratio of mitral flow ($p=0.042$) and E/e' ratio ($p<0.001$). Left ventricle posterior wall thickness maintained a significant association after segmentation into cellular and humoral rejection ($p=0.021$ and $p=0.038$, respectively), while the presence of pulmonary hypertension showed relevance in the correlation with humoral rejection ($p=0.026$).

Conclusions: There was no association between right ventricular strain and the presence of rejection, whether cellular or humoral, nor among the global longitudinal strain of the left ventricle, three-dimensional left ventricular ejection fraction and the desynchrony index. Evidence of an association of graft rejection with left ventricle posterior wall thickness, left ventricle mass index, E/A and E/e' ratios, as well as the presence of pulmonary hypertension was observed.

Keywords: Heart transplantation; Echocardiography; Heart failure; Ventricular dysfunction; Graft rejection