

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALINE DE OLIVEIRA MARTINS CAMPO DALL'ORTO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS
ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONAIS E COM *STRAIN*
PELO *SPECKLE TRACKING* ENTRE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E TRANSPLANTADOS CARDÍACOS SEM
REJEIÇÃO**

**Brasília
2022**

ALINE DE OLIVEIRA MARTINS CAMPO DALL'ORTO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS
ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONAIS E COM *STRAIN* PELO
SPECKLE TRACKING ENTRE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS SEM REJEIÇÃO**

Dissertação para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antibas Atik
Co-orientadora: Prof. Dra. Maria Estefânia Bosco Otto

Brasília

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CC198a Campo Dall'Orto, Aline de Oliveira Martins
ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS
CONVENCIONAIS E COM STRAIN PELO SPECKLE TRACKING ENTRE
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E TRANSPLANTADOS CARDÍACOS SEM
REJEIÇÃO. / Aline de Oliveira Martins Campo Dall'Orto;
orientador Fernando Antibas Atik; co-orientador Maria
Estefânia Bosco Otto. -- Brasília, 2022.
47 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2022.

1. Transplante Cardíaco. 2. Ecocardiografia. 3. Imagem
Strain Miocárdico. 4. Biópsia Endomiocárdica. I. Atik,
Fernando Antibas, orient. II. Bosco Otto, Maria Estefânia,
co-orient. III. Título.

ALINE DE OLIVEIRA MARTINS CAMPO DALL'ORTO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS
CONVENCIONAIS E COM *STRAIN* PELO *SPECKLE TRACKING* ENTRE
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E TRANSPLANTADOS CARDÍACOS SEM REJEIÇÃO**

Dissertação apresentada a Universidade de Brasília – UnB, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dra. Adenalva Souza Beck

Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal (ICTDF)

Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos

Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dr. Guilherme Uripia Monte (Suplente)

Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal (ICTDF)

Prof. Dr. Fernando Antibas Atik

Universidade de Brasília (UnB)

Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal (ICTDF)

Professor Orientador – Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dra. Maria Estefânia Bosco Otto

Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal (ICTDF)

Professora Co-orientadora

Brasília, 28 de abril de 2022.

Dedico este trabalho aos meus pais, Willis e Helena, grandes incentivadores da minha trajetória profissional e que sempre, com muito amor, estão presentes nos momentos mais importantes da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ouvir, me acalmar e se mostrar presente nas minhas escolhas.

Ao meu esposo Júlio, pelo respeito e apoio para realização deste projeto, entendendo minha ausência em muitos momentos.

Aos meus filhos João Paulo e Mateus, meus grandes amores, que apesar da pouca idade, entenderam a importância deste estudo e acabaram tornando minha trajetória mais leve.

Aos meus pais, Willis e Helena, alicerce em todos os momentos, por permitirem dividir meus anseios, sempre me aconselhando com muito respeito e amor.

Ao meu irmão Adriano e minha cunhada Carla, por celebrarem minhas conquistas com muita alegria.

Às funcionárias Joana, Vânia e Jô, por cuidarem do meu lar e de minha família com dedicação e carinho nos momentos de minha ausência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Atik, exemplo de médico e pesquisador, obrigada pelas orientações e condução durante a pós-graduação e nesta pesquisa.

A minha co-orientadora, Prof. Dra. Marite, mestre querida que me ensinou a arte da Ecocardiografia, por sua disponibilidade sem limites e pela confiança em dividir este projeto comigo.

A minha colega e parceira de pesquisa Dra. Simone Leite, pela paciência, companheirismo e amizade.

Aos colegas de trabalho Natália, Samuel, Marco Antônio, Soraya e Luiza, pela ajuda na coleta de dados e revisão dos prontuários.

Ao Professor Eduardo Freitas da Silva, pela análise estatística realizada com excelência.

Aos meus amigos médicos assistentes do setor de Ecocardiografia do Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal, Dra. Adenalva Beck, Dr. Fernando Melo Dra. Fernanda Bessa, pela amizade e pelo apoio nos momentos de ausência na rotina do serviço, enquanto realizávamos a coleta de dados deste estudo.

A equipe de enfermagem dos setores de Ecocardiografia e Transplante do Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal, pelo suporte durante a coleta dos dados.

Aos pacientes transplantados, que mesmo em momentos de dor, incerteza e fragilidade, receberam-nos com muito afeto e compreensão, sendo possível a concretização deste projeto.

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, com que se sintam humildes”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: A ecocardiografia é uma ferramenta útil e de fácil realização para avaliação do coração transplantado, sendo os valores de normalidade para esta população ainda não definidos devido a limitados estudos. **Objetivos:** Comparar parâmetros ecocardiográficos convencionais e pela técnica de *Speckle Tracking* entre pacientes transplantados cardíacos sem rejeição e uma população de indivíduos saudáveis para definição de normalidade. **Métodos:** Estudamos prospectivamente pacientes adultos com menos de 1 ano de transplante cardíaco com realização de biópsia endomiocárdica de vigilância seguido de ecocardiograma transtorácico e incluídos um grupo de voluntários saudáveis (grupo controle) para comparação. **Resultados:** 71 pacientes transplantados cardíacos, sendo 35 pacientes excluídos pelos critérios definidos, resultando 36 pacientes transplantados sem rejeição, pareados com 30 indivíduos saudáveis no grupo controle. Observou-se redução nos valores de *Strain* Longitudinal de Ventrículo Esquerdo (-12% transplantados; -20% controle; $p < 0,0001$), *Strain* de parede livre de Ventrículo Direito (transplantados -15%; controle -26%; $p < 0,0001$) e dos Índices de Trabalho Miocárdico ($p < 0,0001$); maior tamanho do átrio esquerdo (40 ml/m^2 transplantados, controle 19 ml/m^2 , $p < 0,0001$), maior índice de massa e espessura relativa das paredes ($p < 0,0001$) e a presença da Doença de Chagas como principal etiologia de insuficiência cardíaca que culminou para o transplante. **Conclusão:** Os transplantados cardíacos sem rejeição, com relação aos parâmetros ecocardiográficos, apresentam diferenças em comparação ao grupo controle, sendo importante a definição do que se considera normal para aqueles indivíduos.

Palavras-chave: transplante cardíaco, ecocardiografia, imagem *strain* miocárdico, biópsia endomiocárdica.

ABSTRACT

Introduction: Echocardiography is a useful and easy-to-perform tool for evaluating the transplanted heart, with normal values for this population not yet defined due to limited studies. Objectives: Compare conventional echocardiographic parameters and the Speckle Tracking technique between non-rejection heart transplant patients and a healthy population to define normality. Methods: We prospectively studied adult patients with less than 1 year of heart transplantation undergoing surveillance endomyocardial biopsy followed by transthoracic echocardiography and included a group of healthy volunteers (control group) for comparison. Results: 71 heart transplant patients, 35 of them were excluded by the defined criteria, resulting in 36 transplant patients without rejection, paired with 30 healthy individuals in the control group. There was a reduction in Left Ventricular Longitudinal Strain (-12% transplanted; -20% control; $p < 0.0001$), Right Ventricle Free Wall Strain (transplanted -15%; control -26%; $p < 0.0001$) and myocardial work indices ($p < 0.0001$); greater size of the left atrium (40 ml/m² transplanted, control 19 ml/m², $p < 0.0001$), higher mass index and relative thickness wall ($p < 0.0001$) and Chagas disease as the main etiology of heart failure that culminated in transplantation. Conclusion: In relation to echocardiographic parameters, heart transplant recipients without rejection present different results compared to the control group, and it is important to define what is considered normal for that population.

Keywords: heart transplantation, echocardiography, myocardial strain imaging, endomyocardial biopsy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Exemplo de estimativa do uso da pressão arterial não invasiva para obtenção dos índices de trabalho miocárdico derivados da curva *strain*-pressão.....16
- Figura 2:** Aquisição de Strain Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal.....23
- Figura 3:** Aquisição do Strain Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical 4 câmaras.....24
- Figura 4:** Aquisição do Strain Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal.....24
- Figura 5:** Ecocardiograma com Doppler Bidimensional Colorido de voluntário normal junto com imagem de Strain Rate derivada.....25
- Figura 6:** Índice de Trabalho Miocárdico do Ventrículo Esquerdo em indivíduo saudável.....26
- Figura 7:** Mapa Polar do Strain Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo e Índice de Trabalho Miocárdico em transplantado cardíaco sem rejeição.....26
- Figura 8:** Strain do Ventrículo Direito em paciente saudável.....27
- Figura 9:** Strain do Ventrículo Direito em transplantado cardíaco sem rejeição.....28
- Figura 10:** Fluxograma dos pacientes Transplantados Cardíacos no período de 2017 a 2019 no Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal.....30

LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Quadro 1:** Classificação histopatológica das biópsias endomiocárdicas dos transplantados cardíacos de acordo com a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar.....21
- Tabela 1:** Características clínicas dos grupos controle (indivíduos saudáveis) e transplantados cardíacos sem rejeição.....31
- Tabela 2:** Características clínicas dos transplantados cardíacos sem rejeição.....32
- Tabela 3:** Comparação entre as variáveis ecocardiográficas de transplantados cardíacos sem rejeição e voluntários saudáveis33
- Tabela 4:** Comparação do *Strain* pelo *Speckle Tracking* em pacientes transplantados cardíacos sem rejeição e voluntários saudáveis.....34
- Tabela 5:** Comparação do trabalho miocárdico entre os pacientes transplantados cardíacos sem rejeição e grupo controle.....35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASE	<i>American Society of Echocardiography</i> / Sociedade Americana de Ecocardiografia
BEM	Biópsia Endomiocárdica
DF	Distrito Federal
DP	Desvio Padrão
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i> / Sociedade Européia de Imagem Cardiovascular
ECG	Eletrocardiograma
ER	Espessura Relativa
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FAC	Fração de encurtamento
FAPDF	Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
IC	Intervalo de Confiança
INCOR	Instituto do Coração
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i> / Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar
ICTDF	Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal
ITM	Índice de Trabalho Miocárdico
PA	Pressão Arterial
ROI	Região de Interesse
S do VD	Velocidade de Excursão do Doppler Tecidual do Anel Tricúspide
SGL do VE	<i>Strain</i> Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo
SL do VD	<i>Strain</i> da parede livre do Ventrículo Direito
TAPSE	Excursão Sistólica do Anel Tricúspide
TC	Transplante Cardíaco
TCG	Trabalho Construtivo Global
TEG	Trabalho de Eficiência Global
TGD	Trabalho Global Desperdiçado
UnB	Universidade de Brasília
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1 Introdução	13
2 Justificativa	18
3 Objetivos	19
3.1 Geral	19
3.2 Específicos	19
4 Metodologia	20
4.1 Pacientes	20
4.2 Critérios de Inclusão.....	20
4.3 Critérios de exclusão.....	20
4.4 Coleta de Dados.....	21
4.5 Análise estatística.....	28
4.6 Verbas e Financiamento para execução do Estudo.....	29
5 Resultados	30
6 Discussão	36
7 Conclusão	40
8 Anexos	41
Anexo I – Aprovação no Comitê de Ética.....	41
Anexo II -. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	42
9 Referências Bibliográficas	44

1 Introdução

Transplante cardíaco (TC) é o tratamento de escolha para pacientes selecionados com insuficiência cardíaca avançada que apresentam sintomas limitantes a despeito de terapia otimizada com o tratamento convencional (BHAGRA et al, 2019). A escolha do candidato adequado e a seleção criteriosa do doador é a combinação ideal para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida após o transplante.

O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e do tratamento imunossupressor evoluiu significativamente desde o primeiro transplante no mundo realizado em 1967 pelo Dr. Barnard (BARNARD, 1967) e na América do Sul em 1968 pelo Dr. Zerbini (SILVA, 2008) com conseqüente aumento de sobrevida dos pacientes e menor mortalidade precoce e tardia (HUNT; HADDAD, 2008).

Apesar dos avanços no controle do paciente transplantado, alguns fatores modificam a dinâmica cardíaca em relação a um coração saudável. A pericardiotomia leva a modificação da movimentação do septo interventricular e da sincronia do coração; o tipo de anastomose causa alterações no tamanho atrial; o tempo de retirada do coração do doador com tempos variáveis de isquemia e a hipertensão pulmonar do receptor podem afetar a função do ventrículo direito e ainda podem ocorrer complicações no pós-operatório precoce e tardio (BACAL et al, 2018).

A normalização da função ventricular esquerda após a realização do TC é responsável pela melhora dos sintomas e apresenta um grande impacto no prognóstico (MONDILLO; MACCHERINI; GALDERISI, 2008), sendo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), avaliada por meio do ecocardiograma, o método consagrado e padrão ouro de correlação com a função ventricular (LANG et al, 2015).

Neste aspecto, a ecocardiografia é uma ferramenta útil e de fácil realização para avaliação do coração transplantado em várias etapas do transplante cardíaco, desde o ato intra-operatório até avaliações seriadas no pós-operatório, além do controle de complicações após biopsias endomiocárdicas (BEM), acompanhamento na rejeição celular aguda e diagnóstico de isquemia por doença vascular do enxerto (MONDILLO; MACCHERINI; GALDERISI, 2008).

A avaliação ecocardiográfica bidimensional pelo *speckle tracking* é uma modalidade nova, não invasiva, a qual tem a habilidade de detectar disfunção

ventricular esquerda antes de alteração na fração de ejeção, por meio da quantificação da deformação miocárdica (*strain*). É descrito como uma ferramenta valiosa e sensível para exames de seguimento, desde que mesmo aparelho, metodologia e *software* sejam utilizados (KUZNETSOVA et al, 2008).

Strain é uma medida de alteração de deformação miocárdica a qual não apresenta unidade. Utilizando algoritmo de processamento de imagem para imagens ecocardiográficas bidimensionais, são identificados pequenos pontos (*speckles*) no miocárdico em uma determinada região de interesse e esses pontos são monitorados quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco, avaliando a distância entre os pontos e seu deslocamento espaço temporal (vetores de velocidade de deformação regional), fornecendo informações que não utilizam Doppler sobre a deformação global e segmentar do miocárdio (COLLIER; PHELAN; KLEIN, 2017). Para estimar as velocidades bidimensionais dentro do tecido, o *strain* permite a discriminação entre normal, deformação segmentar miocárdica ativa e deslocamento passivo devido a disfunção miocárdica ou movimentação cardíaca global (COLLIER; PHELAN; KLEIN, 2017).

De acordo com a diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography - ASE*) em conjunto com a Sociedade Européia de Imagem Cardiovascular (*European Association of Cardiovascular Imaging - EACVI*), o valor de normalidade do *Strain* Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo (SGL do VE) para indivíduos saudáveis é de 20% \pm 2 (LANG et al, 2015) e para o *Strain* da parede livre do Ventrículo Direito (SL do VD) é acima de 20% (RUDSKI et al, 2010).

Entretanto, os parâmetros de *strain* são dependentes de enchimento e o baixo valor preditivo positivo do *strain* regional está relacionado a inabilidade do índice de deformação miocárdica em considerar as variações de pré e pós-cargas, portanto não refletindo a função sistólica com acurácia. Adicionando a avaliação da pressão arterial (PA) a este método, é possível a determinação da análise do trabalho miocárdico, que se mostrou superior ao *strain* na avaliação da demanda de oxigênio e função cardíaca, já que considera a deformação, bem como a pós-carga (ESPEN et al, 2015).

A avaliação do trabalho miocárdico esteve previamente dependente do uso da medida invasiva da PA e conseqüentemente, não era reproduzido na prática clínica. Em um estudo experimental (KRISTOFFER et al, 2012), a curva de pressão não invasiva foi validada primeiramente em um modelo com cães, o que permitiu testar

em larga escala as condições hemodinâmicas. Depois disso, este método foi validado em pacientes com cardiopatias, permitindo a utilização da medida não invasiva da PA, juntamente com marcadores de eventos valvulares cardíacos e *strain*, para a análise das medidas.

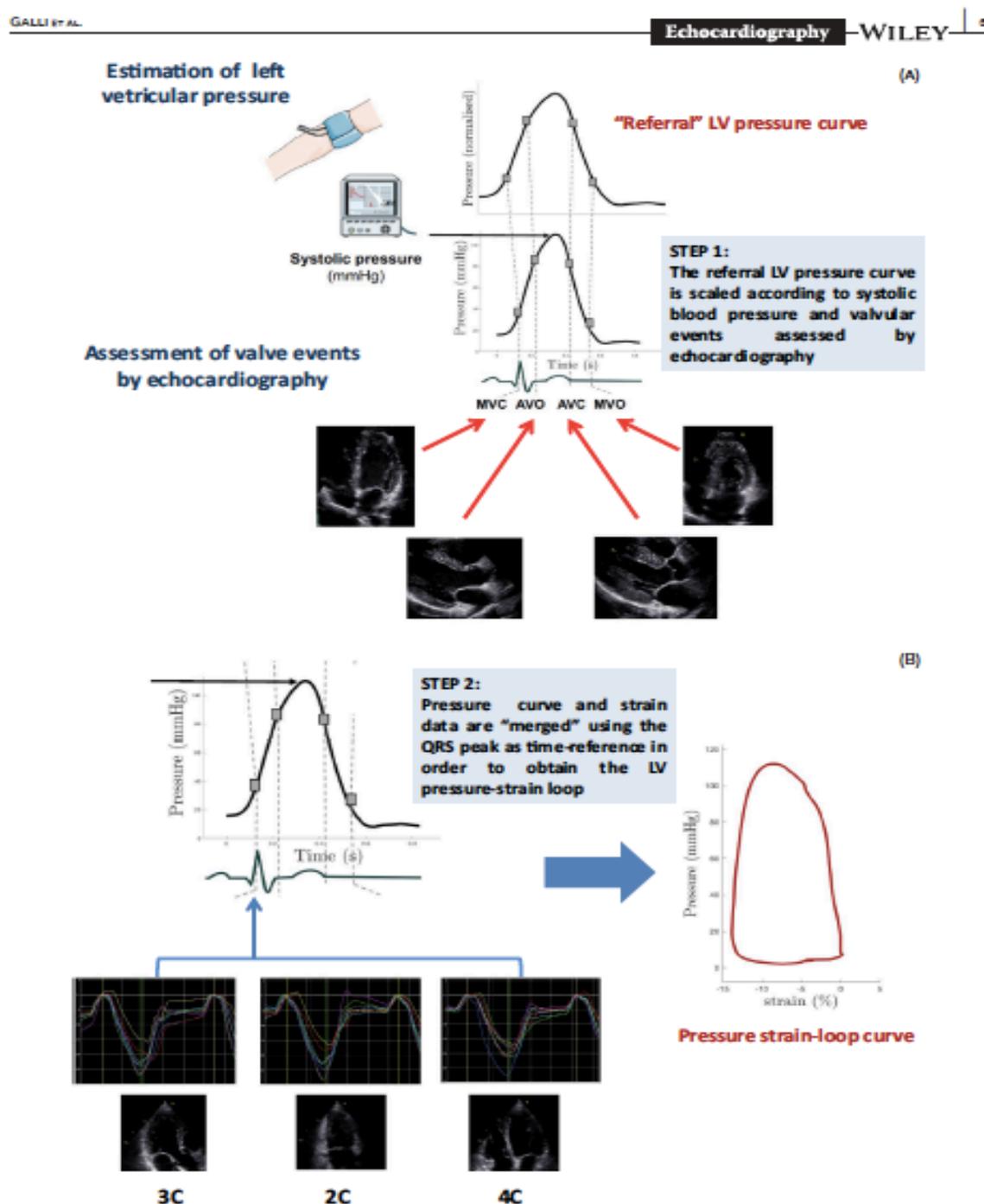
A curva de pressão estimada é gerada ajustando o perfil de referência de curva de pressão de acordo com a duração das fases isovolumétricas e de ejeção medidas pelo tempo de evento (abertura e fechamento) das valvas mitral e aórticas (KRISTOFFER et al, 2012). O pico de pressão ventricular esquerda é estimado de forma não invasiva por meio da medida de PA braquial, desse modo criando uma área de curva de pressão ventricular esquerda e *strain* (figura 1). Essa medida não invasiva da avaliação do trabalho miocárdico apresentou forte correlação com a medida do trabalho cardíaco invasivo experimental (KRISTOFFER et al, 2012).

Ao longo de valores segmentar e global para o índice de trabalho miocárdico, índices adicionais foram fornecidos (MANGANARO et al, 2019 e DÁNDREA et al, 2021):

- Índice de Trabalho Miocárdico (ITM): é o trabalho total dentro da área de pressão versus *strain* longitudinal, calculado do fechamento a abertura da valva mitral.
- Trabalho Construtivo Global (TCG): é o trabalho realizado durante encurtamento na sístole adicionando trabalho negativo durante o estiramento na fase isovolumétrica de relaxamento.
- Trabalho Global Desperdiçado (TGD): é o trabalho negativo realizado durante o estiramento na sístole adicionando o trabalho durante o encurtamento no relaxamento isovolumétrico. É o oposto do que é esperado no tempo do ciclo cardíaco e não contribui para a ejeção ventricular esquerda.
- Trabalho de Eficiência Global (TEG): é o trabalho construtivo dividido pela soma do trabalho construtivo e desperdiçado, reportada em porcentagem (0–100%).

Manganaro et al (2019) definiram em um estudo envolvendo 226 indivíduos saudáveis em 22 instituições - Estudo NORRE (*Normal Reference Ranges for Ecocardiography*) - os valores de normalidade do trabalho miocárdico: 1270 mmHg% e 1310 mmHg % para ITM; 1650 mmHg% e 1544 mmHg % para TCG; 90% e 91% para TEG, respectivamente para homens e mulheres. Os valores mais elevados para TGD foram de 238 mmHg% em homens e 239 mmHg% em mulheres.

Figura 1: Exemplo de estimativa do uso da pressão arterial não invasiva para obtenção dos índices de trabalho miocárdico derivados da curva *strain*-pressão.



Legenda: Exemplo de estimativa da curva de pressão do VE. A pressão do VE não invasiva foi obtida usando uma curva de referência normalizada empírica que foi ajustada de acordo com a duração das fases isovolumétricas e de ejeção do ventrículo esquerdo, a qual foi definida através dos eventos valvares por ecocardiografia. A: Dados da pressão arterial foram combinados com os dados do *strain* longitudinal global ventricular usando o início da onda R do ECG como um tempo comum de referência. B: Os dados foram então usados para estimar a curva de pressão-*strain* em cada segmento miocárdico. VE: Ventrículo Esquerdo, ECG: Eletrocardiograma.

Fonte: GALLI, 2019.

Na prática clínica, a avaliação dos corações transplantados se torna um desafio, visto que os valores ecocardiográficos de normalidade são derivados de indivíduos saudáveis (INGVARSSON et al, 2018). Em indivíduos normais, mudanças na função ventricular cardíaca são bem descritas e valores de normalidade estão disponíveis; contudo para os pacientes transplantados, ainda é escassa a informação sobre o desempenho normal do enxerto, com poucos e limitados estudos sobre o assunto (INGVARSSON et al, 2018).

O principal e maior estudo relatado (INGVARSSON et al, 2018), publicado em 2017, analisou 124 pacientes transplantados para estabelecer parâmetros da normalidade para as medidas ecocardiográficas, porém foram incluídos transplantados precoces e tardios, não se formou grupo de indivíduos controle para comparação e não foram excluídos pacientes com histórico de rejeição prévia ou doença vascular do enxerto. O único estudo brasileiro envolvendo 49 pacientes transplantados sem rejeição no Instituto do Coração (Incor - São Paulo) apresentou tempo de análise limitado a 6 a 12 meses após o transplante (CRUZ, 2018).

Sabe-se que o tempo de avaliação após o transplante cardíaco é crucial para definição do que se considera normal para aquele período, sendo os primeiros 12 meses, em especial os 6 primeiros após a cirurgia, o momento que exige acompanhamento rigoroso e em maior frequência devido a maior incidência de rejeição celular aguda. Nesta fase inicial, na prática clínica, são comuns os achados de hipertrofia ventricular e de alterações de índice de contratilidade pelo *strain* (INGVARSSON et al, 2018) mesmo em pacientes sem doença estrutural, restando a dúvida se tais alterações são consideradas dentro dos padrões de normalidade para este grupo ou possam indicar algum grau de rejeição (INGVARSSON et al, 2018).

Desse modo, diante de poucos estudos focados na avaliação de parâmetros ecocardiográficos do paciente transplantado e com o advento de novas técnicas na ecocardiografia, surge a necessidade da comparação de indivíduos saudáveis com grupo de transplantados cardíacos sem evidência de rejeição identificada por biópsia.

2 Justificativa

Na prática clínica, a avaliação dos corações transplantados se torna um desafio, visto que o transplante afeta a dinâmica cardíaca (INGVARSSON et al, 2018). Desse modo, o estudo das medidas ecocardiográficas e a avaliação da função ventricular nos transplantados cardíacos é imperioso para a definição dos parâmetros de normalidade numa população brasileira de transplantados comparada a indivíduos saudáveis pareados.

3 Objetivos

3.1 Geral

- Comparar parâmetros ecocardiográficos entre uma população de pacientes transplantados sem rejeição e uma população de indivíduos saudáveis para definição de normalidade.

3.2 Específicos

- Determinar o valor médio do *Strain* pelo *Speckle Tracking* em pacientes transplantados sem rejeição e numa população de indivíduos saudáveis através da avaliação do *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo.

- Avaliação do *Strain* da parede livre do Ventrículo Direito para definição de normalidade entre os grupos.

- Medidas dos Índices de Trabalho Miocárdico e comparação entre os dois grupos.

4 Metodologia

4.1 Pacientes

De janeiro de 2017 a dezembro de 2019, nós estudamos prospectivamente 71 pacientes adultos com menos de 1 ano de TC no Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal (ICTDF), Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil. Foi realizado BEM de vigilância seguido de ecocardiograma transtorácico (ETT) no mesmo dia, com intervalo entre os exames inferior a 4 horas.

Foram incluídos ao mesmo tempo um grupo de voluntários saudáveis e sem comorbidades que aceitaram participar do estudo. Estes foram submetidos a exames laboratoriais básicos (hemograma, glicemia de jejum, uréia, creatinina e lipidograma completo), eletrocardiograma (ECG), bem como medida da PA não invasiva previamente ao ecocardiograma.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do ICTDF, em Brasília, DF e sua inscrição na Plataforma Brasil é o número 65910517.0.0000.0026 (Anexo I). Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos II).

4.2 Critérios de Inclusão

Pacientes maiores que 18 anos, assintomáticos e clinicamente estáveis, que realizaram TC há menos de 12 meses, com tempo entre BEM e ETT inferior a 4 horas.

4.3 Critérios de exclusão

Pacientes com FEVE abaixo de 53%, reativação por Doença de Chagas, rejeição celular aguda identificada por biópsia em algum momento do acompanhamento, rejeição humoral, ritmo cardíaco irregular, doença vascular do enxerto confirmada, janela acústica limitada e aqueles que se recusaram a participar do estudo.

4.4 Coleta de Dados

Os pacientes transplantados estavam no seguimento de rotina para a realização da BEM durante o primeiro ano de transplante. A BEM foi realizada de acordo com o protocolo de nossa Instituição (ATIK et al, 2014). Nosso protocolo realiza BEM uma vez por semana no primeiro mês, a cada 15 dias no segundo mês e mensalmente de 3 a 7 meses, totalizando 9 biópsias em 6 meses após o transplante cardíaco. Após 7 meses, uma cintilografia miocárdica é realizada quando disponível e a biópsia é realizada apenas quando a cintilografia é positiva para inflamação.

A BEM foi realizada invasivamente por punção da veia femoral e realização de fluoroscopia. Usualmente, um mínimo de 3 a 5 segmentos são coletados, visando a região do septo interventricular, acessado pelo ventrículo direito (VD). As amostras foram analisadas por meio de microscopia óptica após serem fixadas por hematoxilina e eosina (BACAL et al, 2018). Um patologista que desconhecia os resultados ecocardiográficos analisou todas as biópsias e classificou a rejeição celular de acordo com o sistema de graduação (quadro 1) da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (*International Society for Heart and Lung Transplantation - ISHLT*), de 2004 (STEWART et al, 2005).

Quadro 1: Classificação histopatológica das biópsias endomiocárdicas dos transplantados cardíacos de acordo com a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar.

Nomenclatura	Histologia
Grau 0	Ausência de infiltrado.
Grau 1 R	Infiltrado inflamatório perivascular ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão dos cardiomiócitos.
Grau 2 R	Infiltrado inflamatório multifocal com dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos.
Grau 3R	Infiltrado inflamatório difuso, geralmente com presença de neutrófilo associado a múltiplos focos de agressão dos cardiomiócitos.

Fonte: Stewart et al, 2005.

Os pacientes transplantados foram divididos em dois grupos de acordo com o resultado histopatológico da BEM:

- Grupo 1: Sem Rejeição Celular Aguda (graus 0 e 1R)
- Grupo 2: Com Rejeição Celular Aguda (graus 2R e 3R)

Os pacientes com rejeição celular aguda pertencentes ao grupo 2 foram excluídos da análise e os pacientes do grupo 1, que são os transplantados cardíacos sem rejeição, foram pareados com indivíduos saudáveis que compunham o grupo controle.

O ETT foi realizado no mesmo dia da BEM, com intervalo inferior a 4 horas do procedimento, por três cardiologistas treinados, em um aparelho de ultrassom comercialmente disponível com transdutor de 5 MHz (GE Vivid 9, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA). Em um segundo momento, os mesmos examinadores realizaram as medidas ecocardiográficas de forma *off-line* em uma estação de trabalho no *software EchoPAC Versão 202 (GE Vingmed Ultrasound, Norway)*.

Os cardiologistas envolvidos na análise não tiveram acesso ao resultado da biopsia até que todos os parâmetros fossem analisados.

Imagens ecocardiográficas padrão foram adquiridas de acordo com a ASE (LANG et al, 2015). FEVE foi obtida pelo método de Simpson nas janelas apical 4 e 2 câmaras e a massa ventricular esquerda foi calculada usando a equação proposta por Devereux et al (DEVEREUX et al, 1986), indexada para a superfície corpórea; espessura relativa (ER) foi calculada pela razão entre 2 vezes a parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) e diâmetro diastólico final do VE, com o valor $>0,42$ sendo considerado anormal (LANG et al, 2015).

A função ventricular direita foi avaliada com os parâmetros convencionais recomendados pela Diretriz de Avaliação do Ventrículo Direito da ASE, juntamente com a EACVI (LANG et al, 2015): Excursão Sistólica do Anel Tricúspide (TAPSE); velocidade de excursão do Doppler tecidual do anel tricúspide (S do VD) e fração de encurtamento (FAC) foram obtidas respectivamente através do Modo M, Doppler pulsátil tecidual do anel lateral tricúspide e ecocardiografia bidimensional (RUDSKI et al, 2010).

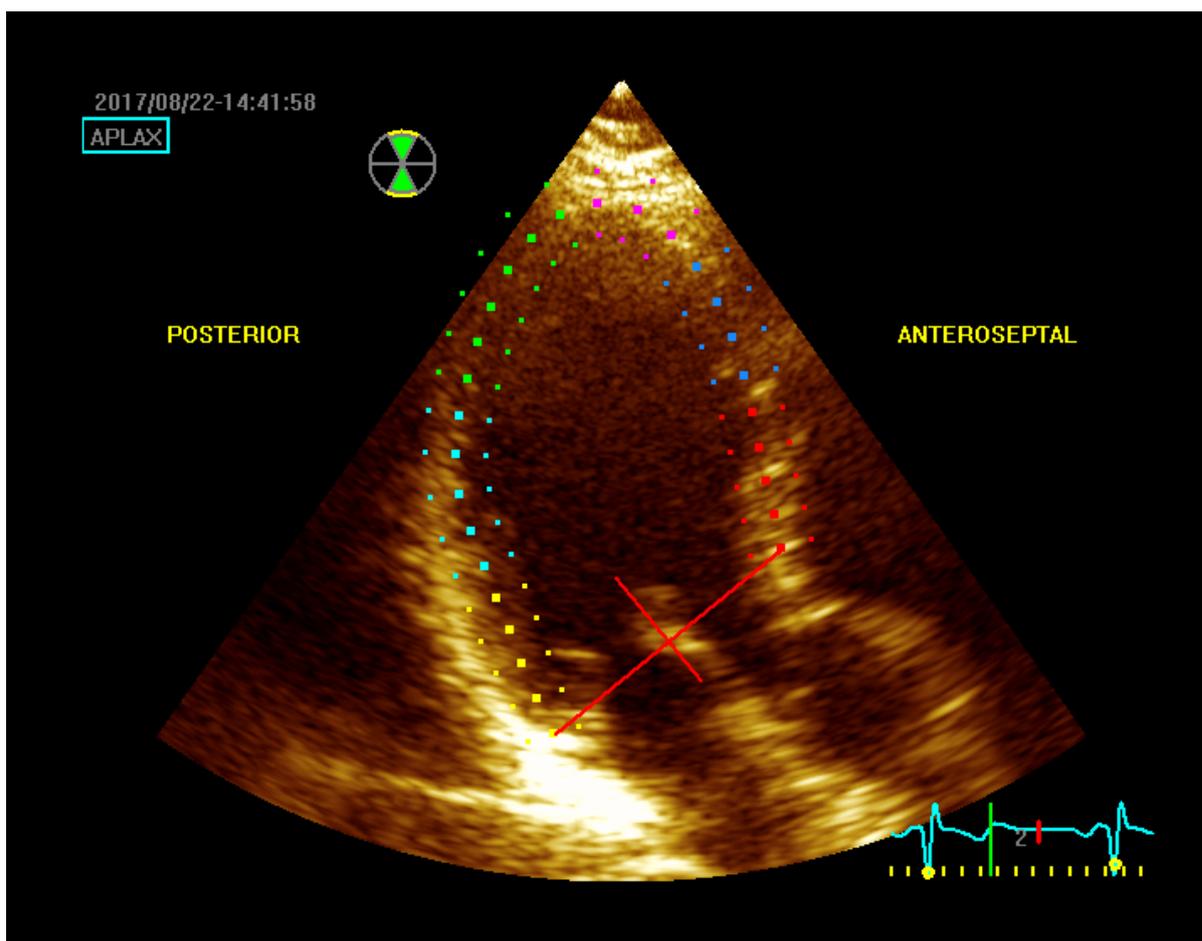
A função diastólica foi avaliada por meio das velocidades de influxo mitral (ondas E e A), razão E/A, velocidade do Doppler tecidual mitral (e'/a') e relação E/ e' (NAGUEH et al, 2016).

O *strain* miocárdico do ventrículo esquerdo foi obtido pelo *Strain* Global Longitudinal através do *Speckle Tracking* 2D (VOIGT et al, 2015).

Foram obtidos 3 ciclos cardíacos consecutivos em cada plano apical (apical 4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras), com taxa de quadro acima de 50 por segundo. Essas imagens foram transferidas para estação de trabalho e analisadas no *software*

EchoPAC Versão 2.02 (GE Vingmed Ultrasound, Norway). As bordas endocárdicas foram manualmente traçadas no final da sístole no ciclo cardíaco, começando na janela apical longitudinal (figura 2), onde é mais simples de identificar o tempo de fechamento da valva aórtica. O *software* cria uma região de interesse (ROI) de toda a espessura miocárdica (figura 3), a qual pode ser manualmente ajustada em largura, se necessário, e uma imagem em movimento exibe o rastreamento. Se o rastreamento for considerado inadequado, o examinador repete o processo, reajustando o ROI ou selecionando um novo ROI. O *software* então divide o VE em seis segmentos (figura 4), calculando SGL do VE e segmentar. O mesmo processo foi repetido para o apical 4 e 2 câmaras, e o SGL do VE foi determinado pela média dos *strains* locais de todos os segmentos miocárdicos e exibido em formato de mapa polar (figura 5).

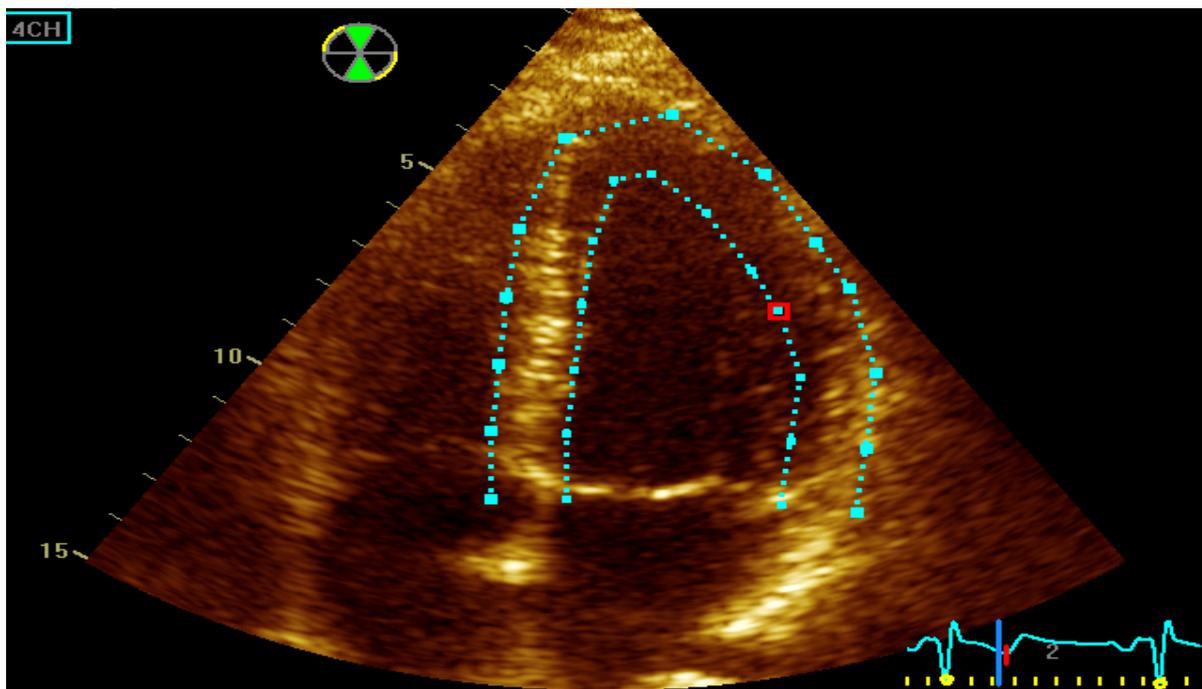
Figura 2: Aquisição de *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal.



Legenda: Aquisição de *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal com bordas endocárdicas manualmente traçadas.

Fonte: A Autora, 2022.

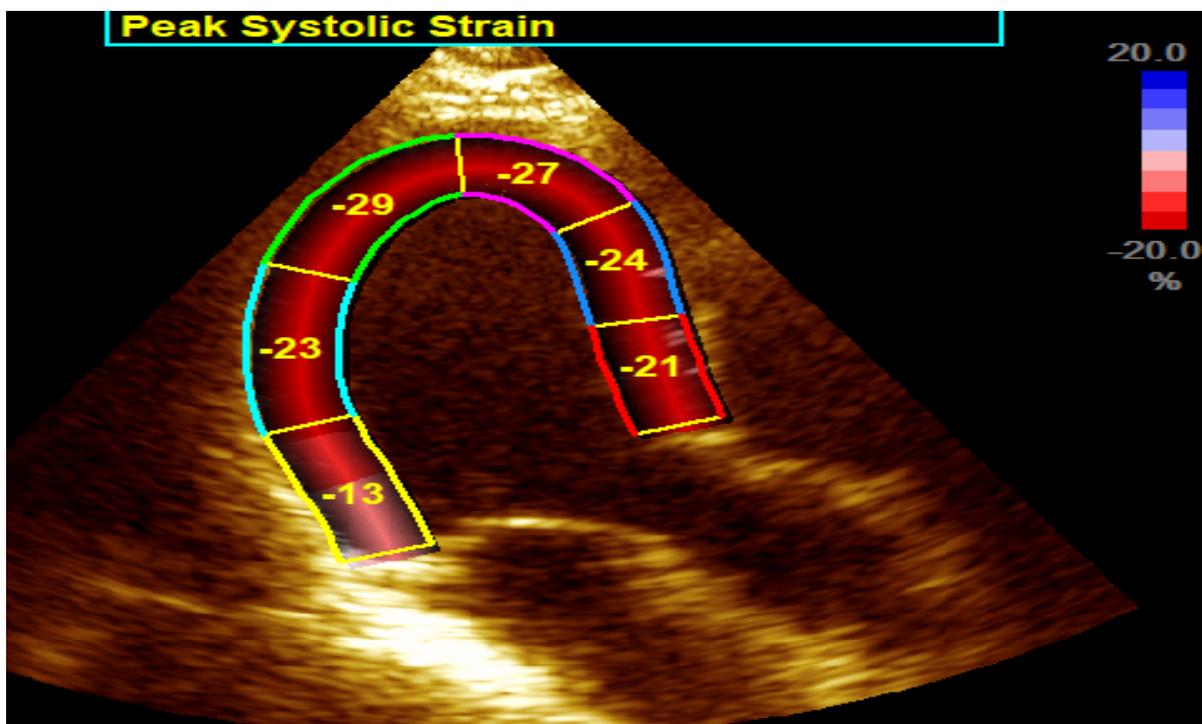
Figura 3: Aquisição do *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical 4 câmaras .



Legenda: Aquisição de *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical 4 câmaras com região de interesse (ROI).

Fonte: A Autora, 2022.

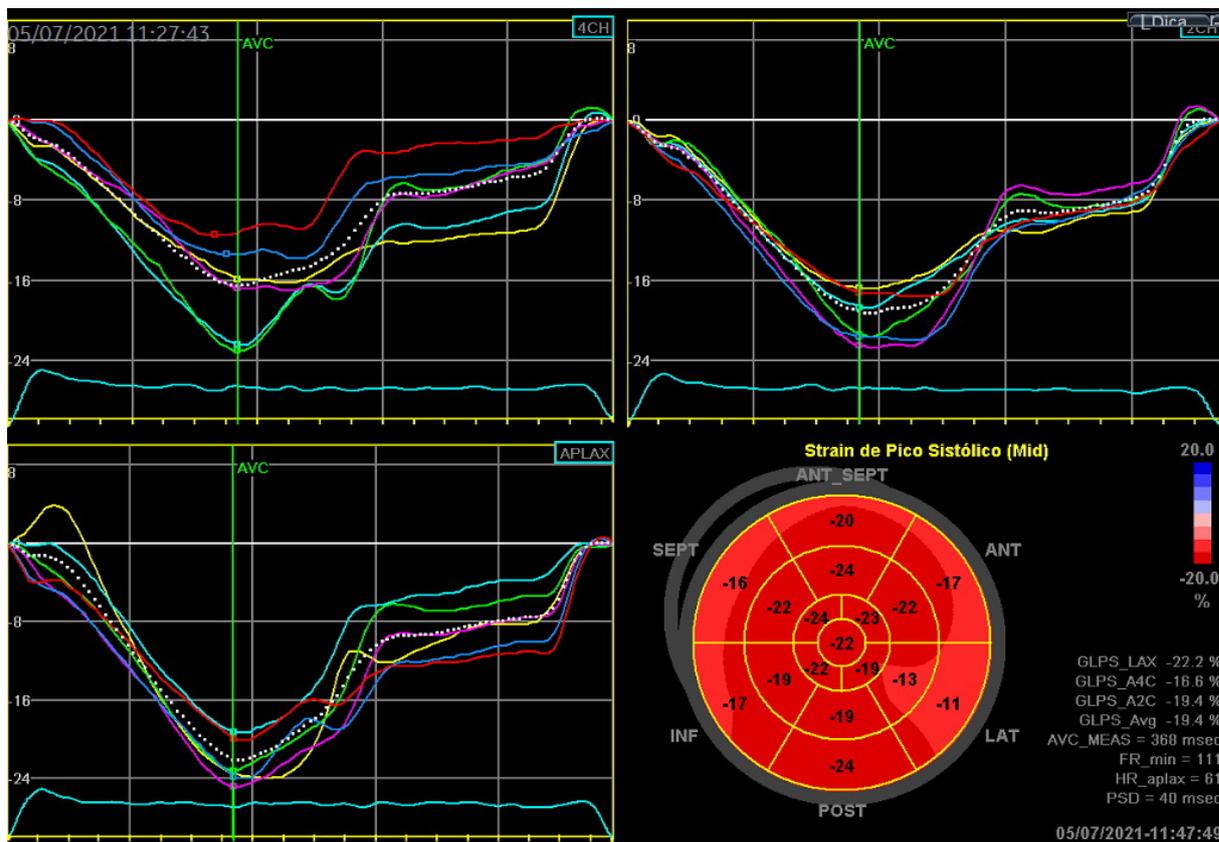
Figura 4: Aquisição do *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal.



Legenda: Aquisição de *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo em janela apical longitudinal, com divisão em segmentos 6 segmentos.

Fonte: A Autora, 2022.

Figura 5: Ecocardiograma com Doppler Bidimensional Colorido de voluntário normal junto com imagem de *Strain Rate* derivada.



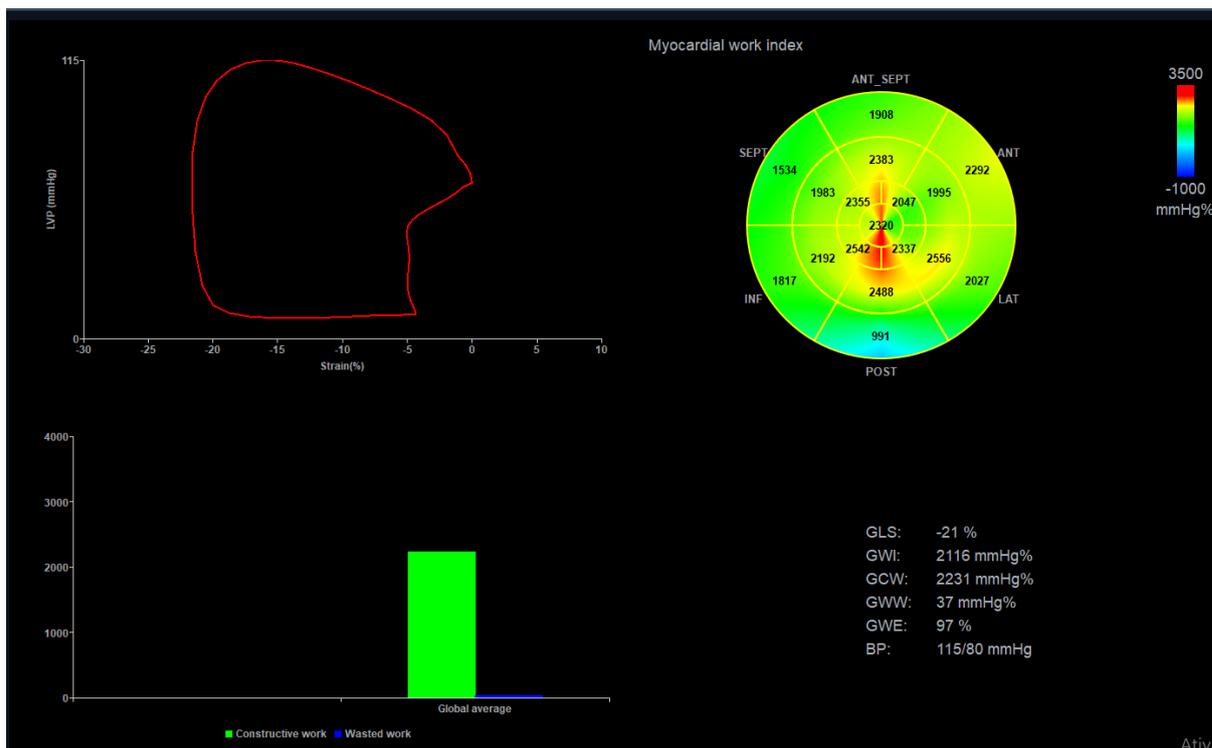
Legenda: Mapa Polar dos 17 segmentos e resultado das médias de cada janela apical.

Fonte: A Autora, 2022.

Usando as mesmas imagens do SGL do VE e obtendo a PA sistólica e diastólica, obteve-se o ITM (ROEMER et al, 2021).

O software *EchoPAC Versão 2.02 (GE Vingmed Ultrasound, Norway)* incorporou a pressão ventricular esquerda não invasiva estimada através de um manguito ao *strain* do VE, fornecendo os índices associados a curva de *strain*-pressão (figuras 6 e 7), fornecendo ITM e seus índices adicionais (MANGANARO et al, 2019 e DÁNDREA et al, 2021).

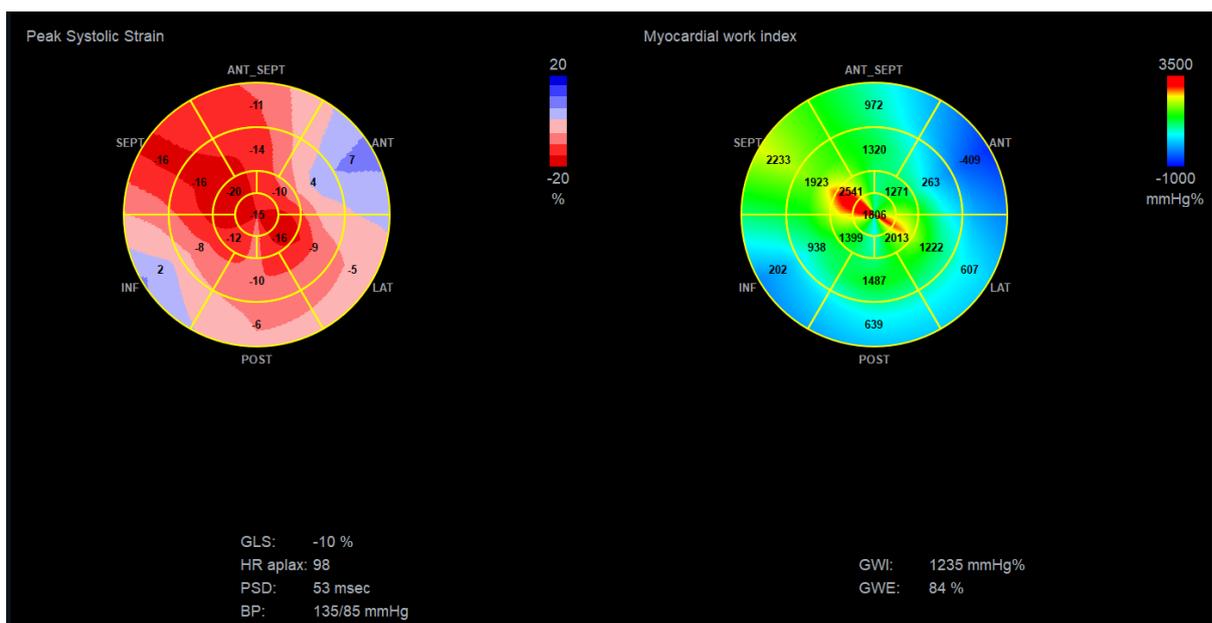
Figura 6: Índice de Trabalho Miocárdico do Ventrículo Esquerdo em indivíduo saudável.



Legenda: Mapa Polar dos 17 segmentos do Índice de Trabalho Miocárdico. Gráfico demonstrando *Strain*/curva de pressão total e gráfico com barras do trabalho desperdiçado (azul) e trabalho construtivo (verde).

Fonte: A Autora, 2022.

Figura 7: Mapa Polar do *Strain* Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo e Índice de Trabalho Miocárdico em transplantado cardíaco sem rejeição.

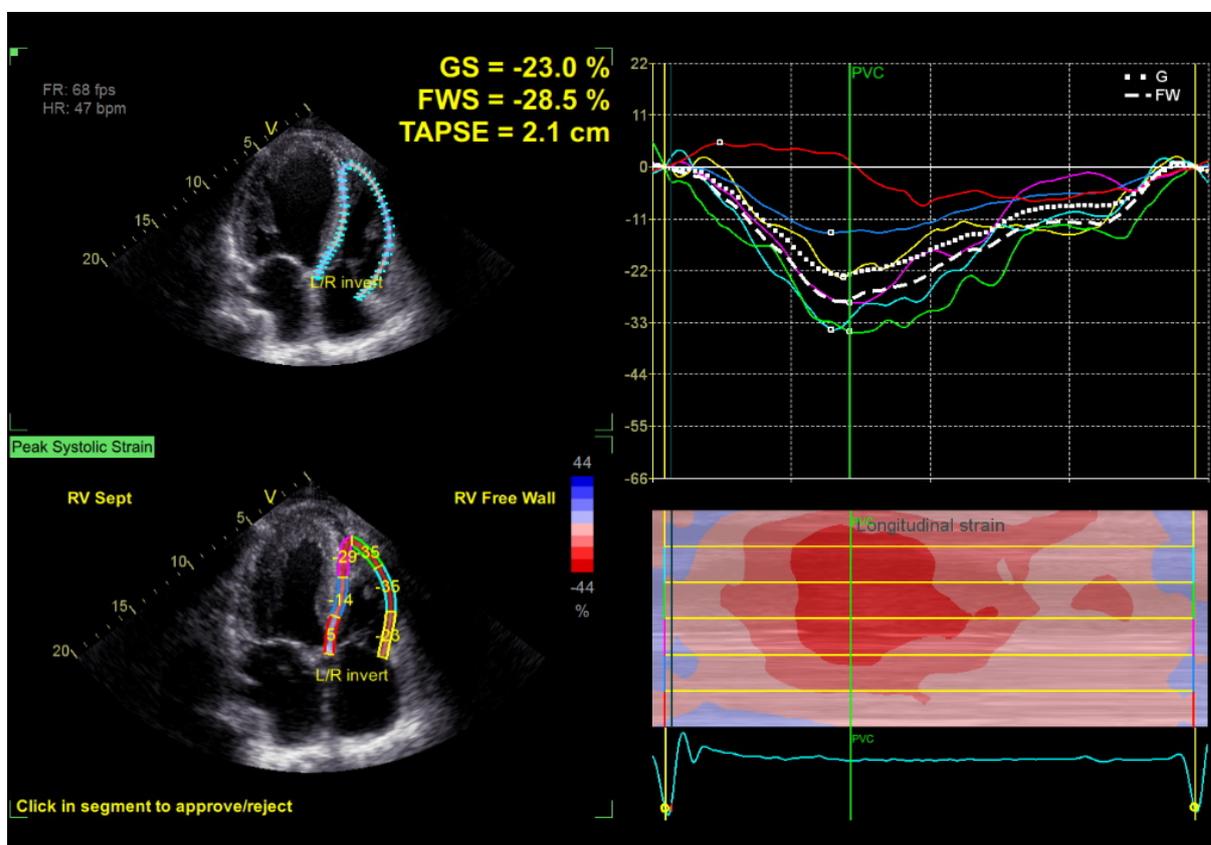


Legenda: Mapa Polar dos 17 segmentos do *Strain* Longitudinal Global do Ventrículo Esquerdo e Índice de Trabalho Miocárdico em transplantados cardíacos sem rejeição.

Fonte: A Autora, 2022.

Strain do Ventrículo Direito foi analisado através do *Strain* Longitudinal da parede livre, com a obtenção de três ciclos cardíacos na janela apical 4 câmaras focada no VD (RUDSKI et al, 2010) e de marcadores temporais de abertura e fechamento da valva pulmonar, através do Doppler contínuo ao nível da valva pulmonar. Imagens foram transferidas a estação de trabalho e analisadas usando o software *EchoPAC Versão 2.02 (GE Vingmed Ultrasound, Norway)*. A média dos 3 segmentos da parede livre do ventrículo direito: basal, medial e apical foi considerado o SL do VD (figuras 8 e 9).

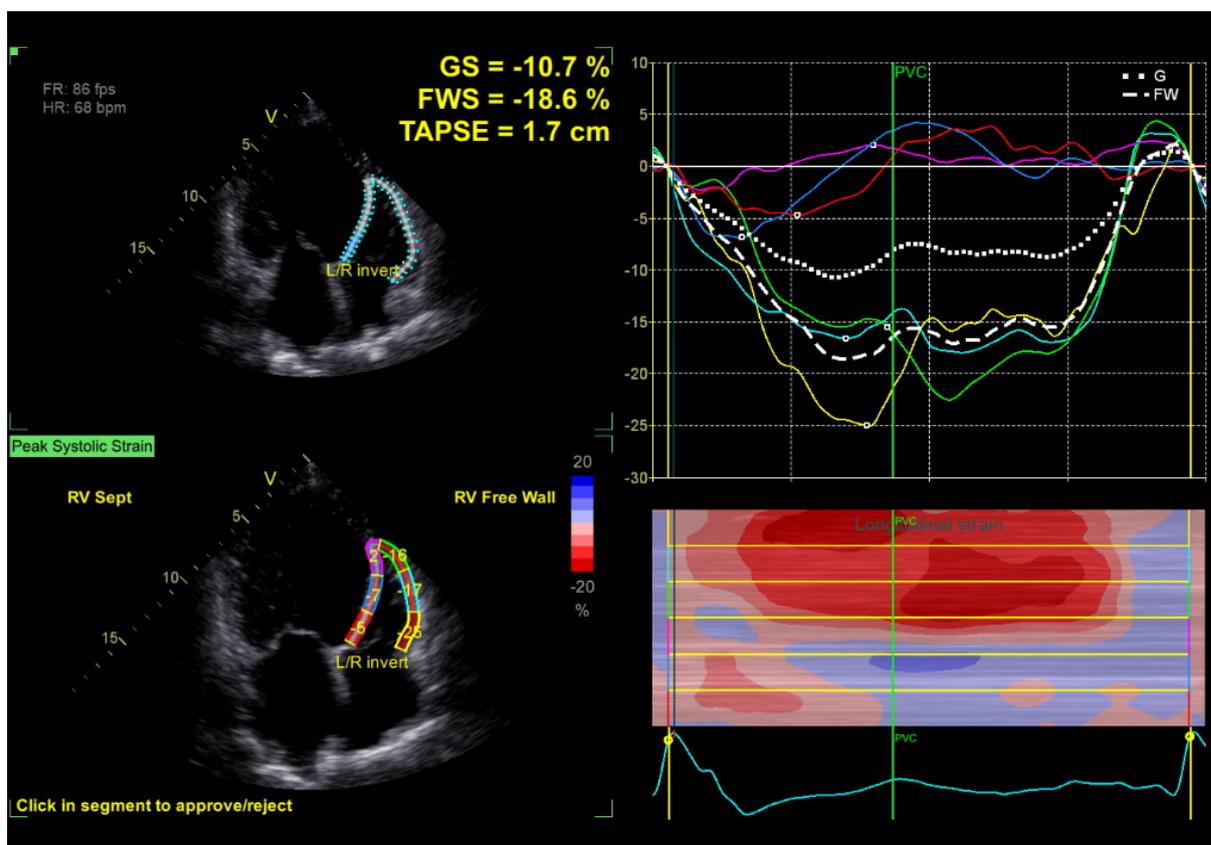
Figura 8: *Strain* do Ventrículo Direito em paciente saudável.



Legenda: *Strain* Longitudinal da Parede Livre do Ventrículo Direito (SL do VD) foi calculado através da média dos 3 segmentos da parede livre do ventrículo direito: basal, medial e apical.

Fonte: A Autora, 2022.

Figura 9: *Strain* do Ventrículo Direito em transplantado cardíaco sem rejeição.



Legenda: *Strain* Longitudinal da Parede Livre do Ventrículo Direito (SL do VD) foi calculado através da média dos 3 segmentos da parede livre do ventrículo direito: basal, medial e apical.

Fonte: A Autora, 2022.

Os prontuários médicos eletrônicos de todos os indivíduos foram revisados no dia dos exames (BEM e ETT) para comparação clínica, demográfica e esquema de drogas imunossupressoras. As características clínicas coletadas foram: idade, doença cardíaca primária que levou ao transplante cardíaco, peso, altura, superfície corporal, pressão arterial, frequência cardíaca, hipertensão, diabetes e a data do transplante para a realização da biópsia. A lista de drogas imunossupressoras foram micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina e prednisona.

4.5 Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média (Desvio Padrão - DP); as variáveis categóricas são apresentadas como número (percentual do total). Os dados contínuos foram analisados com teste t de Student ou Mann-Whitney quando

os pressupostos de normalidade não foram atendidos. As variáveis categóricas foram analisadas usando o teste χ^2 de Pearson ou o teste exato de Fisher.

A variabilidade interobservador foi realizada comparando as medidas de 20 pacientes realizadas por três diferentes ecocardiografistas treinados e a variabilidade intraobservador foi realizada 1 mês após as medidas por um investigador. O coeficiente de correlação intraclassa do SGL do VE foi 0,98 (95% IC =0,94-0,99) para o coeficiente de variabilidade interobservador e 0,88 (95% IC =0,70-0,99) para a variabilidade intraobservador. Os coeficientes de correlação intraclassa do SL do VD foram 0,97 (95% IC =0,94-0,95) para a variabilidade interobservador e 0,98 (95% IC =0,95-0,99) para a variabilidade intraobservador. As variáveis interobservador do Trabalho Miocárdico derivado do SGL do VE estão descritas: ITM 0,93 (95% IC =0,84-0,97); TEG 0,97 (95% IC= 0,93-0,99); TGC 0,94 (95% IC=0,85-0,97) e TGD 0,92 (95% IC=0,81-0,97).

4.6 Verbas e Financiamento para execução do Estudo

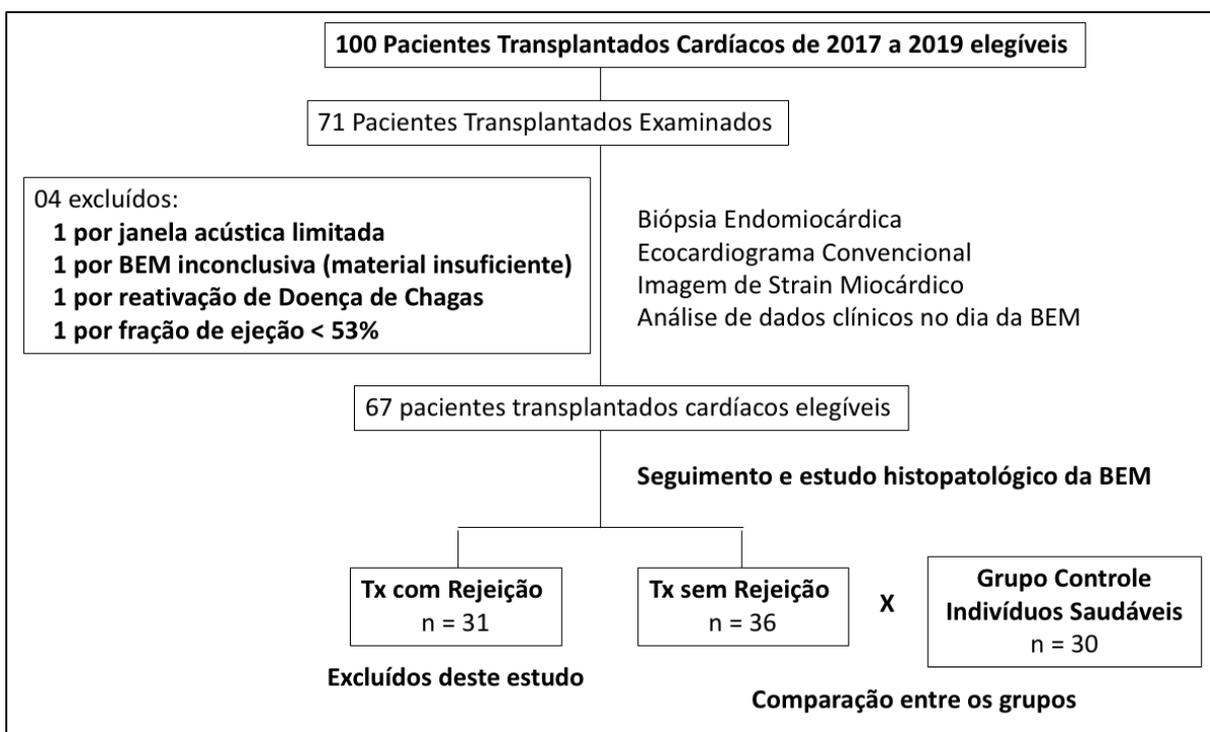
As despesas do estudo em relação a execução dos exames ecocardiográficos e realização das biópsias já estavam previstas no planejamento rotineiro de acompanhamento regular dos pacientes transplantados no ICTDF. Os exames ecocardiográficos nos indivíduos saudáveis foram realizados em pacientes que participam do programa médico de *check up* também já existente na Instituição.

O estudo recebeu verba externa da Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF), através do edital 04/2017 – Seleção Pública de Propostas de Pesquisa Científica, Tecnológica e Inovação Demanda Espontânea, Termo de outorga: 1610/2017, Número do protocolo: 15613.78.36108.22042017. Este recurso foi utilizado para compra do *software Echopach (GE Healthcare, Horten, Norway)* compatível com o aparelho de ecocardiograma existente no ICTDF e utilizado para captação das imagens dos exames; notebook para análise *off-line* das imagens adquiridas durante os exames; aquisição de programa de estatística; pagamento de profissional estatístico habilitado na análise dos dados, além de bolsa de estudos ofertada a estagiário cursando medicina na Universidade de Brasília (UnB), que colaborou na organização e análise dos dados coletados.

5 Resultados

Um total de 71 pacientes transplantados foram incluídos, com intervalo mínimo de 6 dias, máximo de 328 dias e média de 80 dias após a realização do transplante cardíaco, sendo que 80% dos pacientes encontravam-se com tempo de transplante inferior a 6 meses. Entretanto, de acordo com os critérios, 35 pacientes foram excluídos: 1 por janela acústica desfavorável, 1 por biópsia endomiocárdica inconclusiva (material insuficiente), 1 por reativação de Doença de Chagas, 1 com fração de ejeção abaixo de 53% e 31 transplantados com rejeição aguda em avaliação do histopatológico. Desse modo, resultaram 36 pacientes transplantados sem rejeição para análise do estudo, sendo pareados com 30 indivíduos saudáveis no grupo controle (figura 10).

Figura 10: Fluxograma dos pacientes Transplantados Cardíacos no período de 2017 a 2019 no Instituto de Cardiologia e Transplante do Distrito Federal.



Legenda: BEM: Biópsia endomiocárdica, TX: transplantados.

Fonte: A Autora, 2022.

Na análise das características dos grupos, observa-se uma média de idade semelhante entre os transplantados e o grupo controle (47 anos para o grupo controle e 49 anos para os transplantados sem rejeição), sendo a maioria do sexo feminino

(56,7%). O grupo transplantado sem rejeição apresentou a medida da pressão arterial e frequência cardíaca mais alta e menor medida de peso, conseqüentemente, menor índice de massa corporal em relação ao grupo controle (tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas dos grupos controle (indivíduos saudáveis) e transplantados cardíacos sem rejeição.

Características	Controle (n=30)	Transplantados sem Rejeição (n=36)	p
Idade (anos)	47,7±7	49,3±12	0,54
Gênero feminino	17 (56,7%)	25 (69,4%)	
PAS (mmHg)	119,8 ± 13	128,1 ± 21	0,06
PAD (mmHg)	69,8 ± 10	83,3 ± 17	0,0002
FC (bpm)	75,2 ± 9,5	83,6 ± 14	0,005
Altura (cm)	164,6 ± 15	164,2 ± 7	0,9061
Peso (kg)	72,9 ± 12	60,7 ± 10	<0,0001
SC (m ²)	1,8 ± 0,2	1,67 ± 0,1	0,0046
IMC (cm ² /kg)	27,2 ± 6	22,5 ± 3,5	0,0004

* p-valor calculado pelo teste t de Student ou não paramétrico de Mann-Whitney

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca, SC: superfície corpórea, IMC: índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2022.

Dentre os pacientes transplantados, 19 (52%,78) apresentaram doador do mesmo gênero que o receptor; a maioria dos doadores foram de sexo masculino (63%). Com relação a droga imunossupressora, 26 estavam em uso de tacrolimus (72,22%), 10 em uso de ciclosporina (27,78%), 25 em uso de micofenolato (69,44%), 11 em uso de azatioprina (30,56%) e 34 em uso de prednisona (94,44%); e quanto a presença de comorbidades, 8 transplantados (22%) eram portadores de hipertensão arterial e 9 (25%) eram diabéticos, sendo a Doença de Chagas, a etiologia mais frequente de insuficiência cardíaca pré-transplante, com 52,77% (tabela 2).

Tabela 2: Características clínicas dos transplantados cardíacos sem rejeição.

Variáveis	N (%)
Drogas Imunossupressoras	
Tacrolimus	26 (72,22%)
Ciclosporina	10 (27,78%)
Micofenolato	25 (69,44%)
Azatioprina	11 (30,56%)
Prednisona	34 (94,44%)
Características clínicas	
Doador mesmo gênero do receptor	19 (52,78%)
DM	9 (25,00%)
HAS	8 (22,22%)
Etiologia da Insuficiência Cardíaca	
Cardiotoxicidade	1 (2,77%)
Miocárdio não compactado	1 (2,77%)
Miocardiomatía Chagásica	19 (52,77%)
Miocardiomatía Idiopática	6 (16,66%)
Miocardiomatía Isquêmica	3 (8,33%)
Miocardiomatía Periparto	2 (5,55%)
Miocardiomatía Restritiva	1 (2,77%)
Miocardiomatía valvar	2 (5,55%)
Tetralogia de Fallot	1 (2,77%)

Fonte: A autora, 2022.

Com relação às medidas ecocardiográficas, os pacientes transplantados sem rejeição, em comparação aos indivíduos saudáveis, apresentaram uma medida maior do septo interventricular e da parede posterior, consequentemente maior ER e massa ventricular ($p < 0,0001$); maior volume do átrio esquerdo, com média de 40 ml/m² e menor valor nas medidas de Doppler. Entretanto, as medidas que envolvem a função diastólica não puderam ser analisadas em mais de 50% dos transplantados devido a problemas técnicos (fusão de ondas), deixando estes resultados não confiáveis.

Na avaliação da função ventricular direita, observou-se S do VD e TAPSE com valores inferiores para os transplantados sem rejeição, porém com FAC normal. (tabela 3)

Tabela 3: Comparação entre as variáveis ecocardiográficas de transplantados cardíacos sem rejeição e voluntários saudáveis (continua).

Variável Ecocardiográfica	Controle (n=30)	Transplantados Sem Rejeição (n=36)	p
EDS (mm)	7,63 ± 1	10 ± 2,2	<0,0001
EDPP (mm)	7,37 ± 1,1	9,64 ± 2	<0,0001
DDVE (mm)	44,7 ± 3,2	43,7 ± 3	0,2
DSVE (mm)	27,8 ± 2,7	28,7 ± 3,8	0,03
FE Teicholz (%)	67,8 ± 4	63,5 ± 9	0,1
VDFVE Simpson (mL)	76,8 ± 21	77,2 ± 24	0,95
VSFVE Simpson (mL)	27,9 ± 9	31 ± 15	0,35
FE Simpson (%)	63,90±4	61,10±9	0,14
Massa Devereux (g)	108,2 ± 26	147,8 ± 43	<0,0001
Índice Massa (g/m ²)	59,9 ± 12	89,4 ± 29	<0,0001
Espessura Relativa	0,33 ± 0,04	0,44 ± 0,1	<0,0001
Volume AE (mL)	35,7 ± 9	68,3 ± 36	<0,0001
Volume AEi (mL/ m ²)	19,9 ± 5	40,8 ± 21	<0,0001
E (cm/s)	76,1 ± 15	76,8 ± 21	0,86
A (cm/s)	62,4 ± 13	38,4 ± 13	<0,0001
E/A	1,25 ± 0,27	2,11 ± 0,6	<0,0001
e' septal (cm/s)	10,6 ± 1,98	6,68 ± 2,1	<0,0001
S septal (cm/s)	9,37 ± 1,59	6,16 ± 2	<0,0001
e' lateral (cm/s)	12,7 ± 2,5	8,65 ± 3	<0,0001
S lateral (cm/s)	9,77 ± 2,65	7,52 ± 2	0,0009
E/e' septal	7,33 ± 1,5	13,3 ± 6	<0,0001
E/e' lateral	10,6 ± 5,5	6,15 ± 1,4	0,0003
E/e' médio	12 ± 5,3	6,74 ± 1,4	<0,0001

Tabela 3: Comparação entre as variáveis ecocardiográficas de transplantados cardíacos sem rejeição e voluntários saudáveis (conclusão).

Variável	Controle (n=30)	Transplantados sem rejeição (n=36)	p
Ecocardiográfica			
Volume AD (mL)	28 ± 9	38,1 ± 18	0,005
Volume Adi (mL/ m ²)	15,5 ± 4	22,7 ± 10	0,0003
VD basal (mm)	33,9 ± 3,6	33,8 ± 6	0,8
VD médio (mm)	26,3 ± 4	29,2 ± 5	0,008
S VD (cm/s)	13,4 ± 2	7,39 ± 2	<0,0001
TAPSE (mm)	23 ± 3	12,5 ± 3	<0,0001
FAC VD (%)	44,4 ± 4	42,3 ± 7	0,31

Legenda: EDS: espessura do septo do ventrículo esquerdo, EDPP espessura da parede posterior, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, FE: Fração de Ejeção, VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE: Volume Sistólico final do ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo, AEi: átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea, AD: átrio direito, ADi: átrio direito indexado pela superfície corpórea, VE: ventrículo esquerdo, VD: ventrículo direito, TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide, FAC: fração de encurtamento.

Fonte: A Autora, 2022.

Na avaliação do *Strain* pelo *Speckle Tracking*, observou-se redução significativa abaixo dos valores de referência nos pacientes transplantados, tanto para o SGL de VE, quanto para o SL de VD (tabela 4).

Tabela 4: Comparação do *Strain* pelo *Speckle Tracking* em pacientes transplantados cardíacos sem rejeição e voluntários saudáveis.

<i>Strain</i> (Valor Absoluto)	Controle (n=30)	Transplantados sem rejeição (n=36)	p
<i>Strain</i> Longitudinal VE	20,6 ± 2	12 ± 2,7	<0,0001
<i>Strain</i> VD	26,43±5	15,53±6	<0,0001

Legenda: VE: Ventrículo esquerdo, VD: Ventrículo direito.

Fonte: A Autora, 2022.

Os índices de trabalho miocárdico encontram-se reduzidos em pacientes transplantados sem rejeição em comparação ao grupo controle (tabela 5). O valor médio das variáveis ITM, TEG e TCG são significativamente menores para aqueles

em relação a estes ($p < 0,0001$), sendo o TGD maior no grupo de transplantados sem rejeição.

Tabela 5: Comparação do trabalho miocárdico entre os pacientes transplantados cardíacos sem rejeição e grupo controle.

Trabalho Miocárdico	Controle (n=30)	Transplantados P sem rejeição (n=36)	P
SGL VE (%)	20,4 ± 2	11,1 ± 3	< 0,0001
ITM (mmHg %)	2005,1 ± 339	1131,7 ± 470	< 0,0001
TEG (%)	96,3 ± 2	85,4 ± 9	< 0,0001
TCG (mmHg %)	2758,5 ± 529	1395,9 ± 505	< 0,0001
TGD (mmHg %)	68,6 ± 52	182,1 ± 144	< 0,0001

Legenda: SGL VE: *Strain* Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo, ITM: Índice de Trabalho Miocárdico, TEG: Trabalho de Eficiência Global, TCG: Trabalho Construtivo Global, TCD: Trabalho Global Desperdiçado.

Fonte: A Autora, 2022.

6 Discussão

Observou-se em nosso estudo que diversos parâmetros de ecocardiograma convencional e de mecânica cardíaca estão alterados quando realizada a comparação entre transplantados cardíacos sem rejeição confirmada por biópsia endomiocárdica e uma população saudável. Encontramos, para os transplantados, redução nos valores de *Strain* Longitudinal de VE, *Strain* de Parede Livre de VD e dos Índices de Trabalho Miocárdico; maior tamanho do átrio esquerdo, maior índice de massa e espessura relativa das paredes e a presença da Doença de Chagas como principal etiologia de insuficiência cardíaca que culminou para o transplante.

A população estudada tem como causa do transplante a Doença de Chagas (acima de 50%), encontrado também em estudo brasileiro (CRUZ, 2018), porém discordante com a literatura mundial. Isto reflete uma realidade nacional: a prevalência de doença de Chagas é ainda muito alta no Brasil, em torno de 1,0 a 2,4% da população, o equivalente a 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em concordância com estudos envolvendo transplantados cardíacos (INGVARSSON et al, 2018), nossos dados demonstram remodelamento ventricular com aumento do índice de massa de VE e da ER. BADANO et al. (2015) destacaram que durante os primeiros meses após o transplante cardíaco pode ocorrer aumento da massa ventricular esquerda e da espessura da parede, provavelmente causada por infiltração inflamatória celular e edema do enxerto. Durante o seguimento, um aumento secundário da massa do VE e da espessura da parede pode ocorrer como uma consequência de múltiplos fatores como episódios repetidos de rejeição, taquicardia crônica e hipertensão sistêmica, usualmente induzida por agentes imunossupressores (WILHELMI et al, 2002).

Em nossa coorte, observou-se que todos os pacientes estavam em uso de drogas imunossupressoras e 22% dos transplantados eram hipertensos, porém na avaliação isolada das medidas hemodinâmicas, não se observou significância estatística com relação a medidas de pressão arterial, sendo estas ainda dentro da normalidade em relação às metas para o diagnóstico de hipertensão. Ademais disso, há descrito na literatura que em alguns casos ocorra uma desproporção do tamanho do coração doador *versus* receptor e isto pode resultar em hipertrofia compensatória

para manter o volume de ejeção em um coração menor que o esperado para o receptor (REED; EBERLEIN, 2015).

No grupo transplantado, a fração de ejeção se manteve dentro da normalidade (FEVE $61,10 \pm 9\%$), porém os índices de *Strain* pelo *Speckle Tracking* encontraram-se reduzidos (SGL do VE $11,99 \pm 2,7$) em comparação a população normal e inclusive em relação aos consensos de normalidade (LANG et al, 2015).

A maioria das publicações em *strain* focam no SGL do VE por diversas razões: as imagens obtidas no plano axial têm resolução superior, o valor global é obtido do valor médio sobre o comprimento inteiro da parede ventricular, o que adiciona robustez a este parâmetro e há um grande montante de tecido miocárdico no corte apical longitudinal em comparação ao para-esternal eixo curto. O SGL do VE é realizado de rotina em vários laboratórios, porém o *strain* radial e circunferencial ainda não são reproduzíveis (COLLIER; PHELAN; KLEIN, 2017).

Nossos achados foram concordantes com outros estudos que demonstram valores de *strain* longitudinal baixos ao longo dos anos após o transplante, se mantendo estáveis e não necessariamente refletindo rejeição (INGVARSSON et al, 2018 e BADANO et al, 2015). O procedimento cirúrgico e o remodelamento cardíaco, além da inflamação inicial, podem contribuir para a queda do SGL do VE. Ingvarsson et al. (2018) descreveram como hipótese para valores baixos de *strain* uma possível insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em grupo de transplantados cardíacos, visto alterações em massa ventricular e padrão restritivo de disfunção diastólica.

Apesar da superioridade do SGL do VE sobre a FEVE em avaliações da performance sistólica do ventrículo esquerdo (VOIGT et al, 2015), esta técnica é ainda limitada devido a dependência do enchimento ventricular afetando a avaliação da função contrátil do miocárdio em condições específicas. Para minimizar os efeitos da pós-carga da pressão arterial no *strain*, o trabalho miocárdico surge como nova ferramenta ecocardiográfica que permite quantificar a performance ventricular esquerda baseada na curva de *strain*/pressão. Este estudo é o primeiro trabalho descrito em transplantados cardíacos que avalia este índice.

Observou-se redução dos índices de trabalho miocárdico e aumento do trabalho desperdiçado no grupo de transplantados, conforme a tabela 6. Estes dados corroboram que o comportamento do coração transplantado, mesmo sem rejeição, apresenta uma performance reduzida com maior trabalho desperdiçado, tendo como

hipótese alterações na dinâmica cardíaca já descrita após a cirurgia ou até mesmo pelo quadro inicial de inflamação (BADANO et al, 2015).

Os índices que avaliam a função ventricular direita – S do VD, TAPSE e *Strain* da parede livre - encontraram-se reduzidos nos transplantados em comparação ao grupo controle ($p < 0,0001$) e a fração de encurtamento e tamanho ventricular estão normais.

Estudos prévios obtiveram resultados semelhantes (INGVARSSON et al, 2018), sendo importante mencionar que o TAPSE e S do VD são ineficazes em diferenciar a contração ativa da contração passiva causada pelo ventrículo esquerdo e por isso não refletem a função do VD verdadeira. Um estudo sugeriu que a cirurgia torácica também altera a contratilidade do ventrículo direito, diminuindo a contração longitudinal e aumentando a contração radial (RAINA et al, 2013). Isto foi inclusive corroborado em estudo experimental usando os cérebros de doadores, em que o aumento da pressão intracraniana e dos níveis de catecolaminas estão relacionados a redução da função ventricular direita após o transplante cardíaco (BITTNER et al, 1999). Estes achados sugerem que a causa da mortalidade do doador, etapas envolvendo o explante, tempo de isquemia, hipotermia e implante no receptor têm impacto na função do ventrículo direito após o transplante (INGVARSSON et al, 2018).

Neste estudo, foi evidente um aumento significativo do tamanho atrial esquerdo comparado aos valores de normalidade das diretrizes, apesar da técnica cirúrgica bicaval ter sido utilizada na totalidade dos pacientes transplantados, em contrapartida a técnica biatrial, que é mais antiga e tem a característica de proporcionar átrios maiores.

Na técnica de transplante ortotópico bicaval, a canulação é realizada diretamente nas cavas e está associada a melhor preservação da morfologia atrial com átrios menores, reduzindo o risco de desenvolvimento de trombos (RIBERI et al, 2001), menor risco de arritmias supraventriculares e menor ocorrência de insuficiência tricúspide (COUTINHO; JAZBIK, 2002). Quando há a presença de átrios aumentados em transplantados com esta técnica, pode refletir uma desproporção entre o tamanho do enxerto do doador ao receptor, resultando em um volume indexado pela superfície corpórea maior ou até mesmo um endurecimento diastólico progressivo com aumento das pressões de enchimento causando disfunção diastólica e aumento atrial (MONDILLO; MACCHERINI; GALDERISI, 2008).

Não pudemos analisar a função diastólica com acurácia devido fusão de ondas E e A em mais de 50% dos transplantados, deixando os dados não confiáveis. Esta dificuldade é comum para este tipo de população na prática clínica e está descrito na literatura (BADANO et al, 2015), tendo como causa provável a denervação resultando em taquicardia reflexa.

Devemos ressaltar que este estudo apresenta limitações. Primeiro, este foi um estudo com único centro e com pequeno número de pacientes. Além disto, a avaliação do *Strain* pelo *Speckle Tracking* e o Trabalho Miocárdico são ferramentas em evolução, com variação intervededor alta, e, portanto, os valores obtidos neste estudo não podem ser aplicados em outros *softwares* para análise de *strain*. Um estudo multicêntrico incluindo outros examinadores e um elevado número de pacientes deve ser realizado.

7 Conclusão

Sabe-se que a cirurgia torácica com pericardiotomia, as alterações hemodinâmicas e o uso de drogas imunossupressoras durante o transplante cardíaco podem causar alterações anatômicas e de índices de contratilidade, não necessariamente refletindo alterações na função ventricular ou indicando rejeição ou doença do enxerto.

Nossos achados indicaram que os transplantados cardíacos sem rejeição pelo método padrão ouro, que é a biópsia endomiocárdica, apresentam diferenças com relação aos parâmetros ecocardiográficos em comparação ao grupo controle. Os principais destaques foram para a presença de FEVE preservada, porém com índices de contratilidade (SGL do VE, SL do VD e trabalho miocárdico) reduzidos, aumento do tamanho atrial esquerdo e da massa ventricular.

Desse modo, a relevância desse estudo é observar que o coração transplantado sem rejeição é diferente do coração não transplantado saudável e que as alterações de mecânica cardíaca e geometria ventricular e atrial não se relacionam diretamente com rejeição.

8 Anexos

Anexo I – Aprovação no Comitê de Ética

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DO DISTRITO FEDERAL - ICDF



Continuação do Parecer: 2.180.461

do CEP.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de acordo com Resolução CNS 466, sem óbices éticos. O voto deste relator é pela sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnls_2.docx	13/07/2017 16:30:34	Rodrigo Santos Biondi	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_879546.pdf	09/06/2017 10:40:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEx.docx	09/06/2017 10:39:30	MARIA ESTEFANIA BOSCO OTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnls.docx	09/06/2017 10:38:55	MARIA ESTEFANIA BOSCO OTTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ecoemtxcardiaco.docx	09/06/2017 10:37:03	MARIA ESTEFANIA BOSCO OTTO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/03/2017 13:53:34	MARIA ESTEFANIA BOSCO OTTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Estrada Contorno do Bosque, S/N HFA
Bairro: CRUZEIRO NOVO **CEP:** 70.658-700
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3403-5552 **Fax:** (61)3403-5431 **E-mail:** cep@icdf.org.br

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO DISTRITO FEDERAL- ICDF TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Avaliação de Novos Parâmetros Ecocardiográficos em Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco: Valores de Normalidade do Strain pelo Speckle Tracking. Utilidade do Strain na Avaliação de Rejeição Cardíaca.**

2-PESQUISADORES:3.

CARGO/FUNÇÃO:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO x RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Não se sabe todas as alterações pelas quais o coração transplantado passa ao longo dos anos em consequência de

possíveis rejeições, edema (inchaço) e fibrose que ocorre na sua adaptação. Até o presente momento o padrão ouro na detecção de rejeição no paciente transplantado é a biópsia endomiocárdica, método invasivo que pode levar a algumas complicações mais simples como incômodo e dor no local da punção ou mais graves como sangramento e até tamponamento cardíaco que requer drenagem de urgência e por isso após cada biópsia, obrigatoriamente o paciente deve realizar um ecocardiograma. Para diminuir o número de biópsias realizadas e determinar o que normal no coração transplantado o presente estudo pretende comparar diversos parâmetros do ecocardiograma com o resultado da biópsia. Com isso, é promissor que alguns indicadores do ecocardiograma, como a deformação ou “Strain” possa, detectar alterações precoces e retardar a realização de biópsias nos indivíduos com esses valores normais.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Ecocardiograma : exame de ultra-som do coração que permite adquirir imagens do coração em movimento, avaliar a sua função e a quantidade de sangue que passa. Serão obtidas imagens de bidimensional, Doppler colorido, pulsado e tecidual, além de imagens específicas para a medida da deformação cardíaca, chamada de “Strain”, radial, longitudinal e circunferencial para serem comparadas com pacientes transplantados

3. Desconfortos e riscos esperados:

Ecocardiograma: não há riscos; será utilizado um gel sobre o tórax que permitirá ver o coração; o gel é anti-alérgico e de fácil limpeza

4. Benefícios que poderão ser obtidos: o exame de ecocardiograma no dia da biópsia se faz obrigatório por indicação clínica.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Não existem procedimentos alternativos.

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO DISTRITO FEDERAL Fundação Universitária de Cardiologia

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. **salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.**

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

Brasília, _____ de _____ de _____ .

9 Referências Bibliográficas

- ATIK, F. et al. **Programa de Transplante Cardíaco do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal**. Brasília, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, v. 2, 2014.
- BACAL, F. et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arq Bras Cardiol**. v. 111(2), p. 230-89, 2018.
- BADANO, L. P. et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 16, p. 919 – 948, 2015.
- BARNARD, C.N. The Operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. **S Afr Med J**, v. 41(48), p. 1271-4, 1967.
- BHAGRA, S. K.; PETTIT, S.; PARAMESHWAR, J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. **Heart**, v. 105, p. 252-260, 2019.
- BITTNER, H. B. et al. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation: primarily related to status of donor heart. **Ann Thorac Surg**, v. 68, p. 1605-11, 1999.
- COLLIER, P.; PHELAN, D.; KLEIN, A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. **J Am Coll Cardiol**, v. 69(8), p. 1043-1056, 2017.
- COUTINHO, J.; JAZBIK, J.C. Técnica operatória em transplante cardíaco. **Revista SOCERJ**, v. XV nº 3, p. 157-163, 2002.
- CRUZ, C. B. B. V. C. **Avaliação de rejeição aguda em pacientes transplantados cardíacos pela técnica de speckle tracking**. Tese (Doutorado em Ciências Programa de Cardiologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
- D'ANDREA, A. et al. Impaired myocardial work efficiency in heart failure with preserved ejection fraction. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 22(11), p. 1312-20, 2021.
- DEVEREUX, R.B. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, v 57, p 450–8, 1986.
- ESPEN, B. et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-STsegment elevation-acute coronary syndrome **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 16, p. 1247–1255, 2015.
- GALLI, E. et al. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. **Ecocardiography**, v.00, p 1-11, 2019.
- HUNT, S. A.; Haddad, F. The changing face of heart transplantation. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, p. 587-98, 2008.

INGVARSSON, A. et al. Normal Reference Ranges for Transthoracic Echocardiography Following Heart Transplantation. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 31 (3), p 349-60, 2018.

KRISTOFFER, R. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. **European Heart Journal**, v. 33, p. 724-733, 2012.

KUZNETSOVA, T. et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. **Eur Heart J**, v. 29, p 2014-23, 2008.

LANG, R. M.; BADANO, L. P. MOR-AVI, V. 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**, v. 28, p 1-39, 2015.

MANGANARO, R. et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. **Eur Heart J – Cardiovasc Imaging**, v. 0, p. 1-9, 2019.

MANGANARO, R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from EACVI NORRE study. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 20, p. 582 – 590, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas. **www.gov.br**, 2021. Disponível em:< <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas-1#:~:text=Apesar%20de%20n%C3%A3o%20haver%20dados,cruzi.> > Acesso em 22 de março de 2022.

MONDILLO, S.; MACCHERINI, M; GALDERISI, M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. **Cardiovascular Ultrasound**, v. 6: 2, 2008.

NAGUEH, S. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 29, p. 277-314, 2016.

RAINA, A. et al. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. **J Heart Lung Transplant**, v. 32, p. 777-83, 2013.

REED, R. M.; EBERLEIN, R. M. Donor/recipient sex mismatch and survival after heart transplantation: only an issue in female recipients? **Transpl Int**, v. 28, p. 622, 2015.

RIBERI, A. et al. Systemic embolism: a serious complication after cardiac transplantation avoidable by bicaval technique. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 19, p. 307-311, 2001.

ROEMER, S. et al. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. **J Am Soc Echocardiogr**, vol. 34(8), p. 807-18, 2021

RUDSKI, I. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 23, p. 685-713, 2010.

SILVA, P. R. Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 23 (1), p. 145-152, 2008.

STEWART, S. et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. **J Heart Lung Transplant**, v. 24(11), p. 1710-20, 2005.

TOLLE, P. E. **Manual ABNT: Regras gerais de estilo e formatação de trabalhos acadêmicos**. São Paulo, Centro Universitário Álvares Penteado-FECAP, Biblioteca FECAP Paulo Ernesto Tolle, 5.ed, 2021.

VOIGT, J. U. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 16(1), p. 1-11, 2015.

WILHELMI, M. et al. Heart transplantation: echocardiographic assessment of morphology and function after more than 10 years of follow-up. **Ann Thorac Surg**, v. 74, p. 1075-9, 2002.