

AVALIAÇÃO ECODOPPLERCARDIOGRÁFICA DO TRANSPLANTE CARDÍACO

JOSÉ M. DEL CASTILLO, REGINA H. Q. MAROTTA, JUAREZ ORTIZ, AFONSO Y. MATSUMOTO
EDUARDO L. F. SOUZA, CARLOS EDUARDO S. SILVA, RADI MACRUZ, VALÉRIA B. CARVALHO

Com o objetivo de determinar os parâmetros mais adequados para o diagnóstico precoce das crises de rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante de coração homólogo, foram analisados 54 estudos ecodopplercardiográficos realizados simultaneamente com as biopsias endomiocárdicas, em 5 pacientes do sexo masculino, com média etária de 40,2 anos.

Foram determinadas as dimensões das cavidades direitas e esquerdas, a espessura diastólica das paredes do VE, os parâmetros de função do VE, a massa ventricular esquerda, a relação volume/massa, o intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE, desde o fechamento da valva aórtica até a abertura da valva mitral, o tempo de meia pressão mitral e as velocidades de fluxo mitral precoce e após a contração atrial.

Os resultados mostraram um significativo aumento da espessura da parede livre do VE e da massa ventricular esquerda e uma diminuição, também significativa, do intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE e do tempo de meia pressão mitral nos casos com rejeição apada. O aumento da espessura parietal

e da massa ventricular seriam devidos à infiltração e ao edema intersticial observados durante a rejeição, e a diminuição do intervalo de relaxamento isovolumétrico e do tempo de meia pressão à antecipação da abertura mitral e ao aumento da distensibilidade ventricular esquerda devido ao processo inflamatório miocárdico. Os parâmetros de função sistólica e frequência cardíaca não se alteram durante a rejeição, observando-se, entretanto uma queda progressiva da fração de ejeção do VE quando aumenta o número de crises de rejeição em cada paciente. O intervalo de relaxamento isovolumétrico aumenta rapidamente com o tratamento anti-rejeição com pulsoterapia, podendo ser usado para a avaliação da resposta terapêutica.

Conclui-se que a boa correlação entre as alterações ecodopplercardiográficas e os resultados das biopsias endomiocárdicas fazem do método uma técnica de primeira opção para o diagnóstico precoce da rejeição aguda.

Arq. Bras. Cardiol. 53/3: 151-155—Setembro 1989

Com a introdução de potentes drogas imunossupressoras como a ciclosporina-A¹, o transplante de coração homólogo transformou-se em importante opção terapêutica para os portadores de falência miocárdica terminal.

Da mesma forma que aumenta a sobrevivência dos transplantados, a ciclosporina diminui sensivelmente os sinais clínicos e eletrocardiográficos de rejeição, tornando-se a biopsia endomiocárdica o único método apto, na atualidade, a detectá-la². O principal inconveniente deste procedimento invasivo, mesmo que realizado com relativa frequência em intervalos determinados, é a possibilidade de não vir a detectar precocemente uma crise de rejeição, o que torna de grande

importância a utilização de outros meios, preferentemente não invasivos, com este propósito³.

A ecodopplercardiografia, por permitir estudos com boa reprodutibilidade, principalmente da função diastólica ventricular⁴, constitui método de elevado potencial para análise dos pacientes transplantados.

MATERIAL E MÉTODOS

Com o objetivo de avaliar os parâmetros não invasivos de maior relevância para a detecção precoce da rejeição aguda após transplante de coração homólogo, foram estudados 54 ecodopplercardiogramas simultaneamente à realização de biopsias endomiocárdicas se-

riadas em 5 pacientes, todos do sexo masculino, com idades entre 19 e 54 anos (média 40,2). Os transplantes foram realizados entre julho de 1985 e agosto de 1988.

Os exames ecodopplercardiográficos foram realizados em condições basais, em decúbito lateral esquerdo, com equipamento bidimensional com transdutor "phased array" dotado de 2 cursores de modo M e Doppler pulsado e contínuo, dentro de 48 horas da obtenção do material para a biopsia endomiocárdica.

Pela ecocardiografia unidimensional foram medidos o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DdVE), o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DVE), o diâmetro diastólico do ventrículo direito (DdVD), a espessura diastólica do septo interventricular (E dS), a espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EdP), o diâmetro diastólico da aorta (DAo) e o diâmetro sistólico do átrio esquerdo (DAE). As medidas diastólicas foram realizadas ao nível da onda R do eletrocardiograma e as sistólicas no ponto de maior aproximação das paredes para o DsVE e no ponto de maior diâmetro para DAE (fig. 1).

Foram calculados a frequência cardíaca (FC), as relações EdS/EdP e DAE/DAo, volume diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF) do ventrículo esquerdo, os parâmetros de função ventricular esquerda (porcentagem de encurtamento do diâmetro— $\Delta D\%$ e fração de ejeção—FE-), a massa ventricular esquerda (M) e a relação VDF/M.

Para o cálculo do VDF e do VSF foi utilizado o método de Teichholz: $V = (7/2,4 + DVE) \times DVE^3$ onde DVE: diâmetro diastólico ou sistólico do VE.

Para o cálculo da M foi utilizada a fórmula: $M = [(DdVE + EdS + EdP)^3 - DdVE^3] \times K$ onde $K = 1,05$, representa a densidade miocárdica.

O VDF para o cálculo da relação VDF/M foi obtido pela fórmula: $VDF = DdVE^3$.

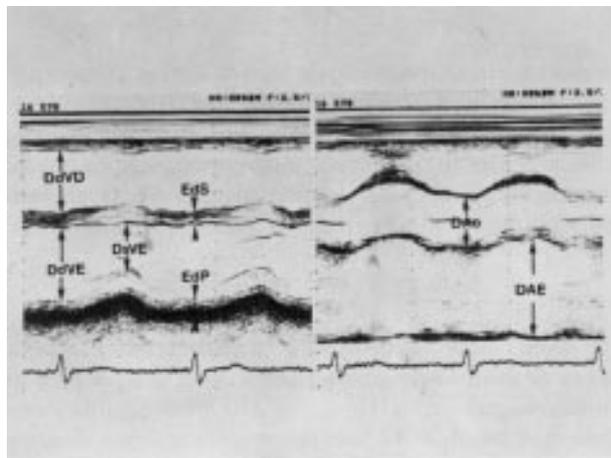


Fig. 1—Medidas realizadas no ecocardiograma unidimensional DdVD—diâmetro diastólico do ventrículo direito; DdVE—diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE—diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EdS—espessura diastólica do septo; EdP—espessura diastólica da parede; DAo—diâmetro da aorta DAE—diâmetro do átrio esquerdo.

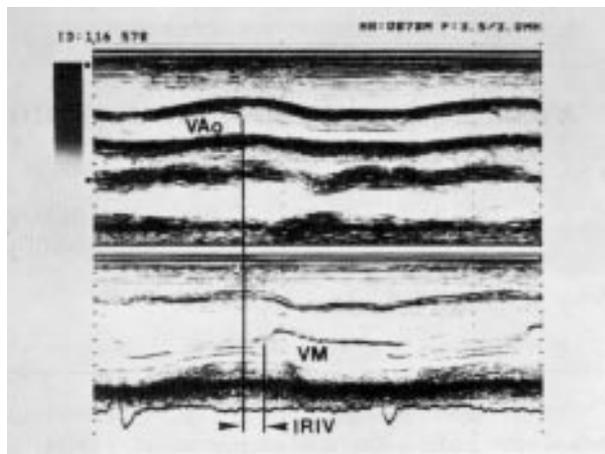


Fig. 2—Registro simultâneo do modo M das valvas aórtica (VAo) e mitral (VM), para o cálculo do intervalo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (IRIV).

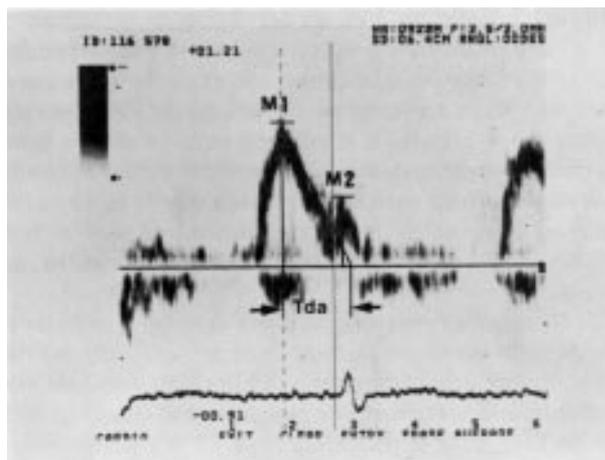


Fig. 3—Ecocardiograma doppler da valva mitral. M₁—pico da velocidade precoce mitral; M₂—pico da velocidade mitral após a sístole atrial; Tda—tempo de depressurização atrial.

Com o registro simultâneo das valvas aórtica e mitral, obtido 2 com cursores do modo M, foi aferido o intervalo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (IRIV), desde o fechamento da valva aórtica até a abertura da valva mitral (fig. 2).

Com o ecocardiograma doppler foram calculados o tempo de meia pressão da valva mitral (TMP), o pico da velocidade precoce mitral (M₁), o pico da velocidade mitral após a sístole atrial (M₂) e a relação M₁/M₂ (fig. 3).

O TMP foi obtido pela fórmula⁵: $TMP = \text{tempo de depressurização atrial} \times 0,29$.

Nos 5 pacientes foram realizados 54 estudos ecodopplercardiográficos cujos resultados foram comparados aos da biopsia endomiocárdica, classificados conforme critério de Billingham⁶: grau I, sem rejeição; grau II, rejeição leve, infiltração celular sem necrose miocítica; grau III, rejeição moderada, infiltração celular com necrose miocítica; grau IV, rejeição severa, infiltração celular com necrose miocítica e hemorragia.

Para efeito de análise as observações ecodopplercardiográficas foram divididas em dois grupos: com rejeição, isto é, com biópsia de grau III ou IV (16 observações) e sem rejeição, com biópsia de grau I ou II (38 observações).

Com a finalidade de avaliar a fração de ejeção do VE em função dos episódios prévios de rejeição, os pacientes foram também subdivididos em 4 grupos: com até uma crise de rejeição, com até 4 crises de rejeição, com até 5 crises de rejeição e com mais de 6 crises de rejeição.

Para avaliar os resultados da terapêutica anti rejeição, foram realizados 7 exames suplementares com intervalo de 2 a 3 dias após o início do tratamento.

A análise estatística constou do cálculo das médias e desvios-padrão das médias para todas as variáveis quantitativas.

Foi também utilizado o teste t de "Student" para comparar as diferenças entre os resultados ecodopplercardiográficos, do grupo com rejeição ao do grupo sem rejeição, com nível de significância de $P < 0,005$.

A relação entre o número de crises de rejeição e a fração de ejeção do VE foi estudada pela análise de variância com modelo de classificação única Anova.

RESULTADOS

Os resultados dos dados obtidos com a ecocardiografia convencional mostram que não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos com e sem rejeição da frequência cardíaca, tempo de ejeção, diâmetro diastólico e sistólico do VE, diâmetro diastólico do VD, espessura diastólica do septo, relação septo/parede, diâmetro da aorta, diâmetro do átrio esquerdo, relação átrio esquerdo/aorta, volumes diastólico final e sistólico final do VE, porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro, fração de ejeção e rela-

TABELA I -Parâmetros do ecocardiograma convencional em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

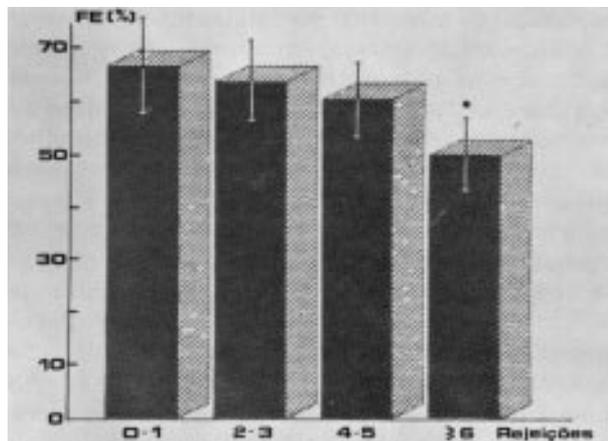
Parâmetro	Grupo c/Rejeição		Grupo s/Rejeição		"t"	P <
	Média	D.P.	Média	D.P.		
FC (bpm)	95,750	11,699	96,316	11,982	0,16	0,9
EdS (cm)	1,157	0,099	1,097	0,134	1,61	0,2
EdP(cm)	1,125	0,162	1,016	0,089	3,16	0,005*
EdS/EdP	1,049	0,132	1,081	0,109	0,93	0,4
DdVE (cm)	4,884	0,244	4,758	0,306	1,45	0,2
DsVE (cm)	3,190	0,338	3,069	0,350	1,16	0,3
DdVD (cm)	3,073	1,184	2,740	0,499	1,46	0,2
DAo (cm)	3,352	0,128	3,301	0,187	1,00	0,4
DAE (cm)	4,233	0,536	3,842	0,503	2,56	0,02
DAE/DAo	1,261	0,141	1,164	0,140	2,32	0,025
VDF (ml)	112,687	13,445	106,210	15,641	1,44	0,2
VSF (ml)	41,437	10,930	38,000	10,664	1,07	0,4
D D% (%)	34,750	5,756	35,368	6,851	0,32	0,8
FE (%)	63,250	8,029	64,053	9,323	0,30	0,8
M (g)	266,188	45,685	228,684	38,684	3,10	0,005*
VDF/M	0,446	0,062	0,478	0,073	1,54	0,2
IRIV (ms)	49,063	11,941	63,395	9,920	5,83	0,001*

D.P. = desvio padrão da média; "t" = valor de t; p < = significância de p;* = diferença significativa: demais referências = ver texto.

TABELA II -Parâmetros do ecocardiograma doppler em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Grupo c/Rejeição	Grupo s/Rejeição		Média	D.P.	"t"	P <
	Média	D.P.				
TMP (ms)	41,375	6,206	57,500	11,984	5,08	0,001*
M1 (cm/s)	69,700	13,132	67,771	15,649	0,35	0,08
M2 (cm/s)	31,900	8,685	34,943	11,609	0,77	0,5
M1/M2	2,253	0,397	2,099	0,650	0,71	0,5

D.P. = desvio padrão da média; "t" = valor de t; p < = significância de p;* = diferença significativa: demais referências = ver texto.



Gráf. 1—Fração de ejeção (FE) conforme o número de rejeições prévias. *: grupo cuja FE apresenta diferença significativa quando estudada pela análise de variância ($p < 0,01$).

ção volume diastólico do VE/massa ventricular esquerda. Houve diferença significativa entre os grupos na espessura diastólica da parede posterior do VE, na massa ventricular esquerda e no intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE.

Os resultados dos dados obtidos com a ecocardiografia doppler mostram que não houve diferença estatisticamente significativa da velocidade precoce mitral, da velocidade mitral após contração atrial e da relação entre ambas. Houve diferença significativa do tempo de meia pressão mitral no grupo com rejeição.

Os resultados da comparação entre o número de rejeições e a fração de ejeção do VE, mostrados no gráfico I, evidenciam que houve diminuição progressiva da fração de ejeção com o aumento do número de rejeições prévias.

DISCUSSÃO

Nos pacientes submetidos a transplante cardíaco tratados com ciclosporina, observa-se diminuição das manifestações clínicas e eletrocardiográficas da rejeição aguda. A diminuição da voltagem do eletrocardiograma, devido ao edema intersticial e à infiltração, antes valorizado, ora ocorre de forma tardia e sua sensibilidade não é mais adequada ao diagnóstico nos pacientes tratados com a droga². O aparecimento da 3ª bulha cardíaca, antes considerada sinal precoce de

rejeição⁷, tornou-se infrequente após a introdução da ciclosporina.

O ecocardiograma convencional associado ao doppler, permite análise bastante minuciosa da dinâmica ventricular, possibilitando a detecção de alguns índices, principalmente diastólicos, importantes para o diagnóstico precoce das crises agudas de rejeição.

O aumento da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, observado no grupo com rejeição, e já descrito por popp⁸, como um sinal precoce que antecede as manifestações clínicas da rejeição aguda, deve-se ao edema e infiltração perivascular e intersticial do miocárdio por células mononucleares⁹. A relação volume/massa, entretanto, não se alterou de forma estatisticamente significativa em nossas observações, isto provavelmente devido ao pequeno aumento, embora não significativo, do volume diastólico final do VE durante a rejeição. É importante destacar que a espessura das paredes ventriculares, a massa ventricular esquerda e a relação volume/massa, encontram-se alteradas, mesmo na ausência de rejeição, com relação a indivíduos normais da mesma faixa etária¹⁰, indicando presença de hipertrofia ventricular esquerda de base, provavelmente devida aos períodos de isquemia que sofre o coração transplantado e à hipertensão sistêmica presente pelo uso da ciclosporina, resultando em hipertrofia e fibrose miocárdica¹¹.

A função sistólica do ventrículo esquerdo não sofre importantes alterações durante as crises de rejeição aguda¹², não havendo mudanças significativas da porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro e da fração de ejeção do VE em nossas observações. A análise da fração de ejeção encontra-se diminuída, entretanto, na medida em que se acumulam as crises de rejeição aguda, como demonstrado no gráfico 1.

A exemplo de outros trabalhos^{3,11,13}, observamos encurtamento do intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE durante os episódios de rejeição aguda. O mecanismo deste encurtamento estaria relacionado à antecipação da abertura mitral provocada pelo aumento da pressão capilar pulmonar durante a rejeição, fato discutido por alguns³. Para melhor compreensão deste mecanismo, é necessário, em nossa opinião, estudo hemodinâmico simultâneo, pois nenhum dos trabalhos citados, inclusive o nosso, apresentam tais determinações. Na nossa casuística, o cateterismo cardíaco realizado em 3 pacientes fora dos períodos de rejeição, apresentou pressões pulmonares e diastólicas do VE normais, sem alterações significativas após a realização de esforço isométrico além do aumento normal das pressões (tab. III).

A distensibilidade ventricular esquerda, representada pelo tempo de meia pressão mitral, aumenta consideravelmente devido à infiltração celular e edema intersticial, facilitando o enchimento diastólico rápido do VE, como acontece também na fase aguda do infarto do miocárdio¹⁴ e, provavelmente, no curso das miocardites agudas. Entretanto, o pico de velocidade precoce mitral, que também representa este período

TABELA III - Parâmetros do estudo hemodinâmico em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Parâmetro (mmHg)	Repouso		Esforço	
	Média	D.P.	Média	D.P.
V PS	23,333	2,887	28,333	2,887
D Pd1	0,0	0,0	0,0	0,0
Pd2	5,833	1,756	6,333	1,528
T PS	23,333	2,887	28,333	2,887
P PD	13,000	1,732	16,667	2,887
PM	17,667	2,082	23,000	3,000
PCP	13,000	1,732	16,667	2,887
V PS	140,000	17,321	166,667	20,817
E Pd1	0,0	0,0	0,00	0,0
Pd2	13,000	1,732	16,667	2,887
A PS	130,000	20,000	151,667	33,292
O PD	89,333	12,503	93,333	11,547
PM	98,333	16,073	111,667	7,638

D.P. = desvio padrão da média VD = ventrículo direito TP = tronco pulmonar: PCP = pressão capilar pulmonar: VE = ventrículo esquerdo: AO = aorta: PS = pressão sistólica: PD = pressão diastólica: Pd1 = pressão diastólica inicial: Pd2 = pressão diastólica final.

TABELA IV -Parâmetros do ecocardiograma antes e imediatamente depois da terapêutica anti-rejeição

Parâmetro	Antes		Depois		"t"	P <
	Média	D.P.	Média	D.P.		
IRIV (ms)	51,000	9,452	69,857	8,878	5,05	0,002*
TMP (ms)	41,857	3,185	53,571	7,391	3,90	0,01
EdP (cm)	1,067	0,139	1,033	0,153	0,00	0,00
M (g)	264,571	35,018	250,714	47,321	2,05	0,1
FE (%)	63,000	9,452	64,143	9,045	2,88	0,04

D.P. = desvio padrão da média; "t" = valor de t; p < = significância de p; * = diferença significativa; demais referências = ver texto.

diastólico, não se altera significativamente durante a rejeição aguda, provavelmente porque há aumento concomitante da pressão diastólica do VE, impedindo maior gradiente atrioventricular e, em consequência, aumento da velocidade precoce mitral³.

Nos pacientes da nossa casuística, foi observado importante e rápido incremento do intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE imediatamente após o tratamento da crise de rejeição aguda com pulsoterapia com metilprednisolona e com globulina antitumoral. A comparação dos resultados obtidos antes e imediatamente após a terapêutica clínica em 7 episódios de rejeição aguda (tab. IV), mostra significativo aumento do intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE, com valores acima da média observada para os períodos sem rejeição, indicando o sucesso da terapêutica. Os demais parâmetros, inclusive o tempo de meia pressão mitral, a espessura diastólica da parede livre do VE e a massa ventricular esquerda não variaram de forma significativa imediatamente após o tratamento. Isto discorda do observado por outros autores^{3,11}, os quais relataram, também, a significativa diminuição do tempo de meia pressão. Provavelmente

esta discrepância seja devida ao curto espaço de tempo, de 2 a 3 dias, no nosso grupo de pacientes, entre o início da pulsoterapia e o exame ecodopplercardiográfico de controle, sugerindo que o aumento do intervalo de relaxamento isovolumétrico do VE seria mais precoce do que o aumento do tempo de meia pressão mitral.

Alguns fatores como a frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, função sistólica ventricular, etc. independentes do mecanismo diastólico, podem influenciar sobre o enchimento ventricular esquerdo. Na nossa casuística, entretanto estes parâmetros não apresentaram alterações significativas durante os episódios de rejeição, embora não tenha sido realizado cateterismo cardíaco simultâneo para medir as pressões de enchimento ventricular.

A dinâmica atrial, até certo ponto imprevisível nos pacientes transplantados, devido à dissociação entre o átrio do receptor e o do enxerto, pode ser minimizada pela aferição de vários complexos sucessivos. Em conclusão, os pacientes com transplante de coração homólogo tratados com drogas imunossupressoras como a ciclosporina, que altera os parâmetros clínicos e eletrocardiográficos da rejeição aguda, podem ser estudados pela ecodopplercardiografia com a finalidade de detectar alterações da função diastólica ventricular, da espessura da parede livre do VE e da relação volume diastólico final do VE/massa ventricular esquerda. O intervalo de relaxamento isovolumétrico e o tempo de meia pressão mitral diminuem sensivelmente durante a rejeição, sendo parâmetros adequados para detectá-la precocemente, assim como verificar a eficácia do tratamento clínico. Os parâmetros sistólicos não sofrem alterações, observando-se, entretanto, progressiva diminuição da fração de ejeção na medida em que se acumulam episódios de rejeição. A boa correlação entre as alterações ecocardiográficas e os resultados da biópsia endomiocárdica sugerem que a ecocardiografia doppler deve ser usada como técnica de primeira opção para o diagnóstico não invasivo precoce da rejeição aguda.

SUMMARY

In order to evaluate major Doppler-Echocardiographic parameters for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection episodes a serial of 54 Doppler Echocardiograms were performed simultaneously with endomyocardial biopsy in five patients (mean age = 40.2 y/o). Measurements included: right and left chambers diameters, left ventricular (LV) myocardial diastolic thickness, LV systolic function parameters, LV mass, LV volume/mass ratio, LV isovolumic relaxa-

tion time, mitral flow peak velocities and pressure half-time.

Episodes with acute rejection histopathologic findings, Billingham class III or IV, were associated to increase in LV free wall thickness and LV mass ($p < 0,005$) as well as decreased isovolumic relaxation time and pressure half-time ($p < 0,001$). Left ventricular systolic function parameters and heart rate were no different comparing rejection and no rejection episodes. However, in each patient, progressive lower values of LV ejection fraction were associated to higher incidence of acute rejection episodes.

Isovolumic relaxation time increased promptly following immunosuppressive therapy.

Thus, Doppler Echocardiography is a reliable method for early detection of acute cardiac allograft rejection and monitoring of the cardiac transplant recipient.

REFERÊNCIAS

1. Cyclosporine A Ria-Kit—Instructions of use. Sondz Ltd. 3rd. ed. 1984.
2. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW et al—Cyclosporine in cardiac transplantation: a 2 1/2 year follow-up. *Transplant Proc.* 15: 2546, 1983.
3. Desruennes M, Corcos T, Cabrol A et al—Doppler echocardiography for the diagnosis of acute allograft rejection. *J Am Coll Cardiol.* 12: 63, 1988.
4. Shapiro LM, Thwaites BC—Measurements of isovolumic relaxation: comparison of echocardiographic mitral valve opening and doppler mitral valve flow. *Cardiovasc. Res.* 21: 489, 1987.
5. Pearlman JD, Gibson RS—Doppler measurement of left atrial depressurization and mitral valve area in patients with suspected mitral stenosis: validation of a new method. *Am Heart J.* 113: 868, 1987.
6. Billingham ME—Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplant.* 1: 25, 1981.
7. Hunt SA—Complications of heart transplantation. *Heart Transplant.* 3: 70, 1983.
8. Popp RL, Schroeder JS, Stinson EB et al—Ultrasonic studies for the early detection of acute cardiac rejection. *Transplantation.* 11: 543, 1971.
9. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME et al—Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 66: 461, 1973.
10. Del Castillo JM, Alves SR, Peres AAN e col—Evolução etária das dimensões cardíacas pela ecocardiografia. Valor dos parâmetros comparativos na análise da espessura da parede do ventrículo esquerdo. *Arq Bras Cardiol.* 34: 51, 1980.
11. Valantine HA, Fowler MB, Hunt SA et al—Changes in doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation.* 76: 86, 1987.
12. Paulsen W, Maid N, Sagar K et al—Left ventricular function of heart allografts during acute rejection. An echocardiographic assessment. *Heart Transplant.* 4: 525, 1985.
13. Dawkins KD, Oldshaw PJ, Billingham ME et al—Changes in diastolic function as a noninvasive marker of cardiac allograft during acute rejection. *Heart Transplant.* 3: 286, 1984.
14. Forrester JS, Diamond B, Parmley WW et al—Early increase in left ventricular compliance after myocardial infarction. *J Clin Invest.* 51: 598, 1972.