

Ecocardiografia por Doppler Tecidual no Diagnóstico de Rejeição após Transplante Cardíaco

Tissue Doppler Echocardiography in the Diagnosis of Heart Transplantation Rejection

Marcos Valério Coimbra Resende, Marcelo Luiz Campos Vieira, Fernando Bacal, José Lázaro Andrade, Noedir A. Stolf, Edmar Alcides Bocchi

Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A biópsia endomiocárdica (BEM) é o método padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição celular (RC) após transplante cardíaco (TC).

Objetivo: Testar a hipótese de que o exame de imagem por Doppler tecidual (IDT) pode detectar $RC \geq 3A$ e agregar informação diagnóstica, comparado ao Doppler convencional.

Métodos: Cinquenta e quatro pacientes com TC foram submetidos à BEM e estudo ecocardiográfico através de IDT em até 24 horas. Comparamos os pacientes com TC e $RC \geq 3A$ com pacientes com TC e $RC < 3A$, com um grupo controle normal (13 pacientes). Foram medidas através da IDT, as velocidades sistólica (S), diastólica precoce (e'), diastólica tardia (a') relação das velocidades e'/a' no anel ventricular esquerdo, nos segmentos basal e médio das paredes septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF) e no anel ventricular direito.

Resultados: Os pacientes com TC mostraram $RC \geq 3A$ em 39/129 (30,2%) das BEM. O melhor preditor isolado para o diagnóstico de RC foi a a'LAT, com sensibilidade de 76,3%, especificidade de 73,8% ($p = 0,001$). Na análise multivariada, a a'LAT ($p = 0,001$), a'SEP ($p = 0,002$), relação e'/a' LAT ($p = 0,006$), relação e'Mitral/ e'LAT ($p = 0,014$), SINF ($p = 0,009$) foram preditores de $RC \geq 3A$. Obtivemos um escore com sensibilidade de 88,2%, acurácia de 79,6%, e valor preditivo negativo de 92,9% para diagnosticar $RC \geq 3A$. O Doppler convencional (fluxo mitral e pulmonar venoso) não foi relevante para prever a $RC > 3A$.

Conclusão: O estudo de IDT agregou informação diagnóstica para prever $RC \geq 3A$ quando comparado ao Doppler convencional. O modelo baseado em IDT pode ser tornar um método em potencial para detectar $RC \geq 3A$ após TC. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Ecocardiografia Doppler, diagnóstico, rejeição de enxerto, transplante de coração.

Abstract

Background: Endomyocardial biopsy (EMB) is the gold standard method for the diagnosis of cellular rejection (CR) after heart transplantation (HT).

Objective: To test the hypothesis that tissue Doppler imaging (TDI) could detect $CR \geq 3A$ and add diagnostic information compared to conventional Doppler.

Methods: Fifty-four HT patients underwent 129 EMB and a TDI echocardiographic study within 24 hours. We compared HT patients with $CR \geq 3A$ versus HT patients with $CR < 3A$, with a normal matched control group (13 patients). We measured TDI systolic (S), early diastolic (e'), late diastolic (a') velocities and e'/a' ratio in the left ventricular annulus, basal and medium (mid) segments of the septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF), anterior (ANT) walls; and in the right ventricular annulus.

Results: HT patients showed $CR \geq 3A$ in 39/129 (30.2%) EMB. The best isolated predictor for CR diagnosis was a'LAT, with a sensitivity of 76.3%, specificity of 73.8% ($p = 0.001$). In the multivariate analysis, a'LAT ($p = 0.001$), a'SEP ($p = 0.002$), e'/a' LAT ratio ($p = 0.006$), e'Mitral/ e'LAT ratio ($p = 0.014$), SINF ($p = 0.009$) predicted $CR \geq 3A$. We obtained a score with a sensitivity of 88.2%, accuracy of 79.6% and negative predictive value of 92.9% to diagnose $CR \geq 3A$. Conventional Doppler (mitral and pulmonary venous flow) was not relevant to predict $CR \geq 3A$.

Conclusion: TDI added diagnostic information to predict $CR \geq 3A$ compared to conventional Doppler. A TDI-based model could become a potential method to detect $CR \geq 3A$ after Heart Transplantation. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Echocardiography, Doppler; diagnosis; graft rejection; heart transplantation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcelo Luiz Campos Vieira •

Rua Cardoso de Melo, 463/21 - Vila Olímpia - 04548-002 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mlvieira@cardiol.br, mluz766@terra.com.br

Artigo recebido em 24/10/10; revisado recebido em 03/01/11; aceito em 07/01/11.

Introdução

A despeito dos avanços na terapia imunossupressora na última década, a rejeição celular (RC) aguda do coração transplantado permanece um importante fator associado à morbidade e mortalidade de longo prazo^{1,2}. Muitas técnicas não-invasivas para diagnóstico da rejeição tem sido investigadas, mas nenhuma mostrou ser suficientemente confiável para substituir a biópsia endomiocárdica (BEM) na prática clínica³.

Entretanto, a biópsia de rotina é uma grande inconveniência para os pacientes e também acarreta riscos e custos. A estratégia de realizar biópsias após o primeiro ano pós-transplante tem sido questionada e tentativas de reduzir sua frequência também tem sido relatadas. Contudo, a identificação da rejeição é extensamente baseada na biópsia realizada a intervalos pré-definidos⁴.

O exame de imagem por Doppler tecidual (IDT) é uma técnica ecocardiográfica que permite a mensuração das velocidades sistólica e diastólica dentro do miocárdio. A IDT pode aumentar a acurácia da ecocardiografia por Doppler convencional, pois integra a informação da função regional para estimar a função cardíaca global e parece não ser afetada de forma significativa por variações nas condições de pré-carga⁵. Como a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) é um evento precoce durante a rejeição do aloenxerto, essa técnica pode ser útil para detectar a rejeição de forma não-invasiva⁶.

Entretanto, o papel da IDT na avaliação dos indivíduos após o TC e para o diagnóstico de RC ainda precisa ser esclarecido⁷⁻⁹. Assim, o propósito desse estudo foi investigar anormalidades na IDT em velocidade miocárdicas de relaxamento e contração em pacientes submetidos à TC e também analisar a informação diagnóstica adicional da IDT, quando comparada ao Doppler convencional, em relação à RC significativa.

Métodos

População do estudo

Entre dezembro de 2001 e abril de 2004, 59 pacientes consecutivos submetidos à TC, com idade ≥ 4 anos foram encaminhados para realização de BEM no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo, Brasil pelo menos sete dias após a cirurgia. Os pacientes haviam sido submetidos à TC ortotópico devido à insuficiência cardíaca de qualquer etiologia. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com imagens ecocardiográficas inadequadas, anormalidades de movimento de parede do VE, presença ou suspeita de rejeição humoral, doença vascular do enxerto, BEM com evidência de reativação de doença de Chagas, BEM com diagnóstico inconclusivo e fibrilação atrial.

A população final do estudo consistiu em 54 pacientes ($34,9 \pm 20,7$, variando de 4 a 70) anos, 39 indivíduos do sexo masculino (72,2%), com uma média de 354 (variando de 7 a 3,570) dias pós-transplante na época da BEM. As etiologias para o TC eram cardiomiopatia idiopática dilatada - 19/54 (35,2%), doença de Chagas - 16/54 (29,6%), cardiomiopatia isquêmica - 6/54 (11,1%). Uma técnica cirúrgica bicaval foi realizada em 42 pacientes (77,8%). O protocolo do estudo foi aprovado pelo

Comitê de Ética e Pesquisa Científica do Hospital e todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado.

Desenho do estudo

O presente foi um estudo transversal, seguido por uma fase prospectiva envolvendo pacientes submetidos à TC que realizaram a BEM, comparados a um grupo de voluntários normais. Todos os pacientes foram submetidos à BEM e estudo ecocardiográfico através de IDT, realizado até 24 horas após a BEM. Os pesquisadores envolvidos nos dois procedimentos eram cegados para os resultados da outra técnica. A rejeição celular foi considerada de acordo com os critérios da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT)^{10,11}: grau 0 = sem rejeição; grau IA = infiltrado focal (perivascular ou intersticial) sem dano aos miócitos; grau IB = infiltrado difuso, mas esparsos sem dano aos miócitos; grau II = um foco apenas com infiltrados agressivos e/ou dano aos miócitos; grau IIIA = infiltrados multifocais agressivos e/ou dano aos miócitos; grau IIIB = processo inflamatório difuso com necrose de miócitos; grau IV = infiltrado polimorfo agressivo difuso com hemorragia e necrose de miócitos. Os achados do estudo ecocardiográfico foram correlacionados com os resultados da BEM, levando-se em consideração a presença ou ausência de RC significativa ($RC \geq 3A$)^{10,11}.

Em pacientes que realizaram mais de uma BEM, as variações no estudo por IDT miocárdico foram analisadas a fim de compará-lo à diferentes exames histopatológicos. O grupo controle consistia em 13 voluntários saudáveis pareados por idade e sexo, sem sintomas e sem história prévia de doenças cardíacas. O exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e o ecocardiograma foram considerados normais.

Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica (BEM) foi realizada de acordo com o protocolo adotado na instituição, como descrito a seguir: semanalmente durante o primeiro mês pós-TC e depois, a intervalos maiores de acordo com a suspeita clínica de RC. As análises foram realizadas de acordo com os critérios da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), utilizando o sistema de gradação padronizado para biópsia cardíaca¹¹.

Estudo ecocardiográfico

O exames foram registrados através de um equipamento de ecocardiografia disponível comercialmente (Philips HDI 5000, Bothell, Washington, EUA) equipado com um software de imagem para Doppler tecidual. Todos os estudos foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo a fim de obter as imagens nos cortes paraesternal e apical. Todas as medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography*¹² e cada valor é representado como uma média de três batimentos.

Doppler pulsado convencional

As medidas das velocidades de pico e parâmetros do perfil diastólico do fluxo mitral e sinais de fluxo venoso pulmonar foram realizadas como descritas anteriormente¹³.

Ecocardiografia por Doppler tecidual

As aquisições de IDT foram realizadas colocando-se o volume de amostra na região central do miocárdio, paralelo à direção do movimento da região de interesse. A curva espectral de velocidade foi obtida com um volume de amostra de 5 mm; o ganho foi minimizado para otimizar o sinal do tecido e para permitir um mínimo de ruído de fundo. O limite Nyquist foi ajustado para uma variação de velocidade de 16 a 20 cm/s.

Para o estudo das velocidades miocárdicas, empregamos um modelo com a análise de diferentes regiões dos ventrículos, nas quais os movimentos aconteciam na direção radial (corte paraesternal) e longitudinal (corte apical 4 câmaras e 2 câmaras). Em todas as áreas, medimos as velocidades sistólicas de pico (S), diastólica precoce (e') e tardia. Na parede posterior do VE e nas regiões do anel do VE e do ventrículo direito (VD), a relação e'/a' também foi obtida.

Nos cortes apicais, os segmentos dos anéis, basal e médio foram avaliados nas seguintes paredes: septal, lateral, inferior e anterior do VE e anel tricúspide do VD. Além disso, as velocidades nas fibras circunferenciais do eixo curto foram medidas no segmento médio-posterior. O movimento das fibras circunferenciais do eixo curto, determinado pela IDT pulsado tem sido empregado para estudar alguns tipos de distribuição hipertrófica que algumas vezes ocorre após TC¹⁴. O índice sugerido por Nagueh e cols.¹⁵ foi utilizado, o qual utiliza a relação entre a onda diastólica precoce do fluxo mitral (E mitral) e a onda diastólica precoce da parede lateral medida por IDT (e'LAT). Todas as medidas foram realizadas em apnéia expiratória.

Análise estatística

Todos os dados foram relatados como média ± DP (intervalos de confiança de 95%). O teste *t* de Student não-pareado foi utilizado para comparar variáveis contínuas e o teste *t* pareado para comparar o seguimento dos pacientes. Análises de regressão multivariada linear e *stepwise* foram utilizadas para verificar relações entre variáveis contínuas ou análises univariadas. Curvas ROC (*receiver operator characteristic*) foram empregadas para avaliar a capacidade clínica e epidemiológica de medidas selecionadas e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Estudo transversal

Biópsia endomiocárdica

Cento e vinte e nove BEM foram realizadas e 35/54 (64,8%) pacientes foram submetidos a mais de um procedimento, variando de um a oito, com uma média de 2,4 biópsias por paciente. Vinte e dois de 54 pacientes estudados (40,7%) apresentaram uma RC ≥ 3A. Foram observados achados de RC ≥ 3A em 39/129 BEM (30,2%). As características basais dos grupos controle e TC são mostradas na Tabela 1.

Ecocardiografia convencional

As medidas da ecocardiografia bidimensional e por Doppler pulsado ($p < 0,05$) nos grupos controle e TC com ou

Tabela 1 - Características clínicas e ecocardiográficas ao Doppler convencional no grupo-controle e no grupo TC, com e sem RC ≥ 3A

Variável	Controle	Sem RC ≥ 3A	Com RC ≥ 3A
Idade (anos)	35,6 ± 4,3 (27,3 - 44)	36,6 ± 2,0 (32,7 - 40,4)	43,4 ± 2,9 (37,7 - 49,1)
FC (bpm)	70,2 ± 10,5 † ‡ (64,5 - 75,9)	92,1 ± 1,6 * (89 - 95,2)	85,6 ± 1,8 (82 - 89)
Tempo pós-TC (dias)	-	341,0 ± 79,4 (185,4 - 496,7)	385,4 ± 144,3 (102,5 - 668,2)
IMVE (g/m ²)	80,2 ± 3,4 † ‡ (73,6 - 86,8)	91,7 ± 2,2 (87,5 - 95,9)	95,8 ± 3,3 (89,3 - 102,3)
DDVE (mm)	47,6 ± 1,3 † (45 - 50,3)	44,4 ± 0,5 (43,4 - 45,5)	45,8 ± 1,0 (44,5 - 47,1)
FEVE Simpson (%)	63,9 ± 1,4 (61,2 - 66,6)	63,1 ± 0,8 (61,5 - 64,6)	62,1 ± 1,0 (60,1 - 64,1)
FEVD Simpson (%)	65,8 ± 1,5 † ‡ (62,9 - 68,6)	54,8 ± 0,9 (53 - 56,6)	53,1 ± 1,6 (50 - 56,3)
AMitral (cm/s)	52,5 ± 3,9 † ‡ (44,9 - 60,2)	40,5 ± 1,5 * (37,5; 43,5)	35,2 ± 1,8 (31,8 - 38,6)

FC - frequência cardíaca; TC - transplante cardíaco. AMitral - velocidade diastólica tardia do fluxo mitral; RC - rejeição cardíaca celular, IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD - fração de ejeção do ventrículo direito. $p < 0,05$: *, com rejeição versus sem rejeição; † controle versus sem rejeição; ‡ controle versus com rejeição.

sem RC ≥ 3A são mostradas na Tabela 1. A análise univariada dos parâmetros de Doppler pulsado, considerando a área da curva ROC para o diagnóstico de RC ≥ 3A, descreveu a velocidade de onda mitral A como o melhor parâmetro ($p = 0,013$). Considerando um ponto de corte de 35,2cm/s, obtivemos uma acurácia de 59,8%, sensibilidade de 59,5%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 40,7% e valor preditivo negativo de 75%. Os parâmetros do fluxo da veia pulmonar superior direita não agregaram informação diagnóstica para RC ≥ 3A. Além disso, as velocidades de fluxo mitral não demonstraram relevância estatística na análise multivariada para predizer RC ≥ 3A.

Imagem por Doppler tecidual

O estudo por IDT foi realizado com sucesso em todos os pacientes e regiões estudadas. As velocidades da onda e', onda a' e onda S, relação e'/a' na IDT e (REL e'Mitral / Rel e'LAT) no grupo controle, RC ≥ 3A e sem RC ≥ 3A no anel do VE e anel lateral tricúspide estão listadas nas Tabelas 2, 3 e 4.

Doppler tecidual e rejeição cardíaca celular ≥ 3A

Nenhum parâmetro do anel lateral do VD à IDT apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem RC ≥ 3A. Na parede posterior do VE, uma diferença significativa foi encontrada apenas na velocidade tardia (a' médio-posterior) entre os grupos com e sem RC ≥ 3A. Nas paredes do VE analisadas no corte apical, as velocidades das ondas a' eram significativamente menores em todas as regiões, com exceção do segmento médio do septo interventricular.

As velocidades das ondas e' eram menores em pacientes com RC ≥ 3A somente no anel septal. As velocidades das

Tabela 2 - Parâmetros das IDT na parede posterior do VE e anel tricúspide no grupo controle e em pacientes do grupo TC com e sem RC \geq 3A

Parâmetro	Controle	Sem RC \geq 3A	Com RC \geq 3A
e' médio-posterior	11,3 \pm 0,7 (10 - 12,6)	12,3 \pm 0,4 (11,6 - 13)	12,3 \pm 0,3 (11,3 - 13,4)
a' médio-posterior	5,1 \pm 0,6 (4,1 - 6,2) ‡	4,8 \pm 0,2 (4,4 - 5,3) *	4,0 \pm 0,2 (3,6 - 4,5)
Relação e'/a' médio-posterior	2,5 \pm 0,2 (2 - 2,9)	2,9 \pm 0,2 (2,6 - 3,2)	3,1 \pm 0,2 (2,7 - 3,7)
S médio-posterior	6,5 \pm 0,2 (5,9 - 7,1) † ‡	8,3 \pm 0,2 (7,9 - 8,7)	8,1 \pm 0,3 (7,5 - 8,7)
e' anel tricúspide	14,3 \pm 0,8 (12,8 - 15,7) † ‡	8,2 \pm 0,3 (7,6 - 8,9)	7,4 \pm 0,4 (6,6 - 8,3)
a' anel tricúspide	11,9 \pm 1,0 (9,9 - 13,9) † ‡	8,3 \pm 0,4 (7,6 - 9,0)	7,7 \pm 0,5 (6,6 - 8,7)
Relação e'/a' anel tricúspide	1,3 \pm 0,2 (1,0 - 1,6) †	1,0 \pm 0,1 (0,9 - 1,2)	1,1 \pm 0,1 (0,9 - 1,4)
S anel tricúspide	12,9 \pm 0,4 (12,1 - 13,8) † ‡	8,2 \pm 0,2 (7,8 - 8,8)	8,0 \pm 0,4 (7,2 - 8,7)

Velocidades são expressas como média em cm/s \pm EP (IC95%); a' - velocidade diastólica tardia; e' - velocidade diastólica precoce; S - velocidade sistólica de pico; RC - rejeição cardíaca celular; TC - transplante cardíaco; p < 0,05: *, com rejeição versus sem rejeição; † controle versus sem rejeição; ‡ controle versus com rejeição.

Tabela 3 - Parâmetros da IDT no anel septal e lateral e segmentos das paredes do VE no grupo controle e nos pacientes submetidos à TC com e sem RC \geq 3A

Parâmetro	Controle	Sem RC \geq 3A	Com RC \geq 3A
e' anel septal	10,6 \pm 0,6 (9,5 - 11,6) † ‡	9,1 \pm 0,2 (8,6 - 9,6)	7,9 \pm 0,3 (7,3 - 8,5) *
a' anel septal	9,2 \pm 0,7 (7,8 - 10,6) † ‡	7,1 \pm 0,2 (6,6 - 7,5)	5,2 \pm 0,2 (4,8 - 5,7) *
Relação e'/a' anel septal	1,2 \pm 0,1 (1 - 1,5)	1,3 \pm 0,1 (1,2 - 1,4)	1,6 \pm 0,1 (1,4 - 1,7) *
A septal basal	7,4 \pm 0,6 (6,3 - 8,6) † ‡	5,4 \pm 0,1 (5,0 - 5,8)	4,4 \pm 0,2 (3,9 - 4,9) *
S septal basal	7,2 \pm 0,2 (6,8 - 7,6) † ‡	6,2 \pm 0,1 (6,0 - 6,5)	5,7 \pm 0,2 (5,3 - 6,1) *
e' médio-septal	9,5 \pm 0,6 (8,4 - 10,6) † ‡	7,4 \pm 0,2 (6,9 - 7,9)	7,4 \pm 0,3 (6,7 - 8,2)
a' médio-septal	6,2 \pm 0,5 (5,2 - 7,2) † ‡	4,4 \pm 0,1 (4,0 - 4,7)	3,9 \pm 0,1 (3,6 - 4,3)
S anel médio-septal	6,1 \pm 0,3 (5,5; 6,8) † ‡	5,3 \pm 0,1 (5,0; 5,6)	5,0 \pm 0,2 (4,5; 5,5)
e' anel lateral	14,6 \pm 1,0 (12,6 - 16,6)	12,9 \pm 0,4 (12 - 13,6)	12,4 \pm 0,3 (11,3 - 13,7)
a' anel lateral	7,9 \pm 0,7 (6,6 - 9,2) † ‡	6,5 \pm 0,2 (6,2 - 6,9)	4,9 \pm 0,2 (4,6 - 5,3) *
Relação e'/a' anel lateral	1,8 \pm 0,2 (1,4 - 2,1) ‡	2,1 \pm 0,1 (1,9 - 2,3)	2,6 \pm 0,2 (2,3 - 3) *
e' mitral/ e' anel lateral	5,5 \pm 0,4 (4,8 - 6,1)	6,2 \pm 0,3 (5,8 - 6,8)	6,2 \pm 0,4 (5,4 - 7)
S anel lateral	9,3 \pm 0,6 (8,2 - 10,4)	9,2 \pm 0,2 (8,8 - 9,7)	8,3 \pm 0,3 (7,9 - 8,9) *
e' lateral basal	12,2 \pm 0,9 (5,4 - 7,3)	13,4 \pm 0,5 (12,5 - 14,3)	12,8 \pm 0,7 (11,4 - 14,3)
a' lateral basal	6,4 \pm 0,5 (7,1 - 8,3) † ‡	5,0 \pm 0,2 (4,7 - 5,3)	4,3 \pm 0,2 (4 - 4,7) *
S lateral basal	7,7 \pm 0,3 (7,1 - 8,3)	8,5 \pm 0,2 (8 - 8,9)	7,7 \pm 0,3 (7 - 8,4) *
e' médio-lateral	9,8 \pm 0,8 (8,4 - 11,4)	11,6 \pm 0,4 (10,8 - 12,5)	10,5 \pm 0,5 (9,6 - 11,5)
a' médio-lateral	5,6 \pm 0,4 (4,8 - 6,4) ‡	4,6 \pm 0,2 (4,3 - 5)	3,8 \pm 0,2 (3,5 - 4,2) *
S médio-lateral	7,1 \pm 0,3 (6,4 - 7,8)	7,7 \pm 0,2 (7,4 - 8,2)	7,0 \pm 0,3 (6,5 - 7,5) *

Velocidades são expressas como médias em cm/s \pm EP (IC95%); a' - velocidade diastólica tardia; e' - velocidade diastólica precoce; S - velocidade sistólica de pico; med - segmento médio; RC - rejeição cardíaca celular; TC - transplante cardíaco; p < 0,05: *, com rejeição versus sem rejeição; † controle versus sem rejeição; ‡ controle versus com rejeição.

ondas S eram significativamente menores em pacientes com RC \geq 3A no anel e na região basal do septo e parede lateral do VE. Nos outros segmentos, não havia diferenças significantes nas velocidades sistólicas.

Na análise univariada pela curva ROC, a melhor área foi obtida com as velocidades diastólicas tardias do anel lateral do VE (a'LAT) (Figura 1). Com um ponto de corte de 5,6 cm/s, foram observados acurácia de 74,6%, sensibilidade de 76,3%, especificidade de 73,8%, valor preditivo positivo de

58% e valor preditivo negativo de 86,8% para o diagnóstico de RC \geq 3A.

Análise multivariada

Usando regressão logística, um modelo com seis parâmetros preditivos foi obtido para prever RC \geq 3A: a velocidade tardia do anel lateral (ALAtan) e septal do VE (a' SEP), a velocidade sistólica do anel inferior (SINF), a velocidade diastólica precoce do segmento médio-lateral (e'LATmed),

Tabela 4 - Parâmetros de IDT TDI no anel inferior e anterior e segmentos das paredes do VE no grupo controle e em pacientes submetidos à TC com e sem RC ≥ 3A

Parâmetro	Controle	Sem RC ≥ 3A	Com RC ≥ 3A
e' anel inferior	12,0 ± 0,7 (10,6 - 13,2)	11,3 ± 0,3 (10,7 - 11,9)	10,5 ± 0,4 (9,7 - 11,4)
a' anel inferior	9,5 ± 0,6 (8,4 - 10,6) † ‡	7,6 ± 0,2 (7,2 - 8,1)	5,9 ± 0,2 (5,4 - 6,3) *
Relação e'/ a' anel inferior	1,3 ± 0,1 (1,0 - 1,6)	1,5 ± 0,1 (1,4 - 1,7)	1,9 ± 0,1 (1,6 - 2,1) *
S anel inferior	8,5 ± 0,3 (8,0 - 9,0)	8,6 ± 0,2 (8,2 - 9,0)	8,2 ± 0,3 (7,7 - 8,7)
S inferior basal	7,5 ± 0,2 (7,2 - 7,9)	7,8 ± 0,2 (7,4 - 8,2)	7,3 ± 0,3 (6,8 - 7,7)
e' médio-inferior	9,3 ± 0,6 (8,0 - 10,5)	9,1 ± 0,4 (8,4 - 9,8)	9,1 ± 0,5 (8,1 - 10,0)
a' médio-inferior	6,0 ± 0,4 (5,1 - 6,8) ‡	5,4 ± 0,2 (5,1 - 5,8)	4,7 ± 0,2 (4,2 - 5,1) *
S médio-inferior	6,4 ± 0,3 (5,9 - 6,8)	6,3 ± 0,2 (6 - 6,6)	6,2 ± 0,3 (5,7 - 6,7)
e' anel anterior	12,1 ± 0,7 (10,7 - 13,7) † ‡	9,9 ± 0,3 (9,4 - 10,4)	9,4 ± 0,5 (9,4 - 10,4)
a' anel anterior	8,3 ± 0,6 (7,0 - 9,7) † ‡	6,3 ± 0,2 (6 - 6,7)	5,2 ± 0,2 (4,8 - 5,7) *
Relação e'/A anel anterior	1,6 ± 0,2 (1,2 - 1,9)	1,6 ± 0,1 (1,5 - 1,7)	1,9 ± 0,1 (1,6 - 2,2) *
S anel anterior	8,2 ± 0,4 (7,4 - 9,0)	7,9 ± 0,2 (7,6 - 8,3)	7,5 ± 0,3 (6,9 - 8,0)
S anterior basal	6,9 ± 0,1 (6,4 - 7,5)	6,9 ± 0,2 (6,5 - 7,3)	6,4 ± 0,2 (6 - 6,8)
e' médio-anterior	8,1 ± 0,6 (6,9 - 9,4)	8,4 ± 0,3 (7,9 - 8,9)	8,0 ± 0,4 (7,2 - 8,7)
a' médio-anterior	5,1 ± 0,3 (4,4 - 5,8) † ‡	3,8 ± 0,1 (3,6 - 4,1)	3,4 ± 0,1 (3,2 - 3,7) *
S médio-anterior	6,0 ± 0,3 (5,4 - 6,6)	6,4 ± 0,2 (6 - 6,8)	5,8 ± 0,2 (5,4 - 6,2)

IDT - imagens por Doppler tecidual; Velocidades são expressas como médias em cm/s ± EP (IC95%); a' - velocidade diastólica tardia; e' - velocidade diastólica precoce; S - velocidade sistólica de pico; mid - segmento médio; RC - rejeição cardíaca celular; TC - transplante cardíaco; p < 0,05: *, com rejeição versus sem rejeição; † controle versus sem rejeição; ‡ controle versus com rejeição.

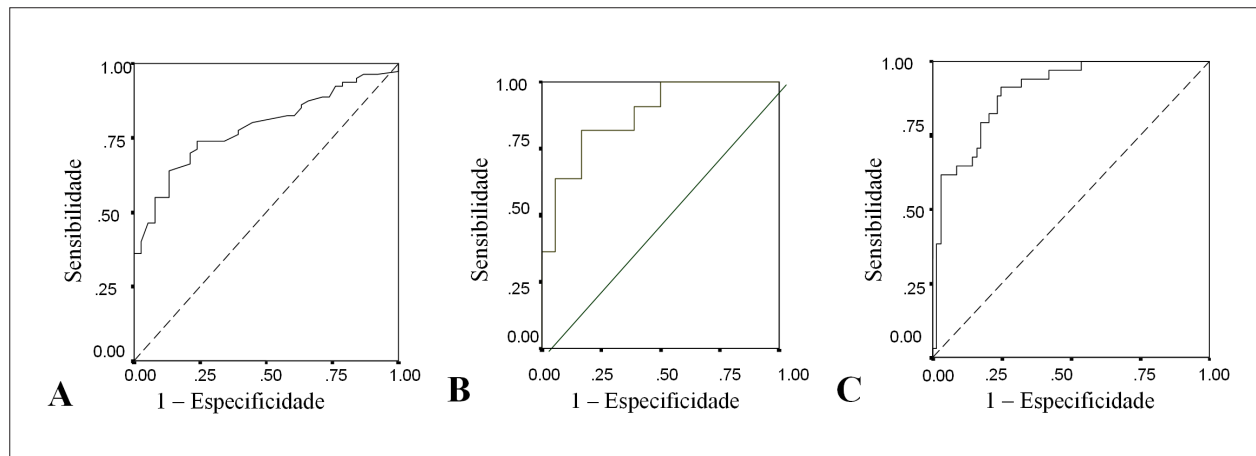


Fig. 1 - Análise das curvas ROC (receiver operating characteristic) para separação da presença ou ausência da rejeição celular (RC) aguda em pacientes submetidos a transplante de coração. A) Curva ROC para diagnóstico de velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE (aLAT), B) curva ROC para ALAT e queda de 70% em pacientes inicialmente sem RC e C) curva ROC para o modelo multivariado.

a relação e'/a' LAT e a relação e'mitral/e'LAT quando todas as variáveis foram analisadas conjuntamente (Tabela 5). O seguinte escore preditivo foi adotado:

$$\text{Escore} = 16,923 - (1,068 \times a'\text{SEP} - 1,118 \times a'\text{LAT} - 1,508 \times \text{Relação } e'/a'\text{LAT} - 0,488 \times \text{Relação } e' \text{ Mitral}/e'\text{LAT} + 0,570 \times \text{SINF} - 0,264 \times e' \text{ LAT med}).$$

O ponto de corte obtido pela análise da curva ROC foi igual à 0,619039.

A distribuição das variáveis na análise multivariada mostraram uma sensibilidade de 88,2%, especificidade de 75,4%, acurácia de 79,6%, valor preditivo positivo de 63,8% e valor preditivo negativo de 92,9% para o diagnóstico de RC ≥ 3A.

Fase prospectiva do estudo

Considerando os pacientes submetidos a mais de uma BEM, estabelecemos os dois grupos: 1) grupo de 29 pacientes,

Tabela 5 - Parâmetros de imagens por Doppler tecidual (IDT) na análise multivariada

Parâmetro	Coefficiente	Erro padrão	p	Odds ratio
Constante	16,923	4,194	<0,001	-
a' anel septal	-1,068	0,3113	0,001	0,344
a' anel lateral	-1,118	0,37	0,002	0,327
Relação e'/a' anel lateral	-1,508	0,549	0,006	0,221
Relação E-mitral/ e'LAT anel	-0,488	0,199	0,014	0,614
S anel inferior	0,57	0,218	0,009	1,768
E parede médio-lateral	-0,264	0,13	0,042	0,768

IDT - imagem por Doppler tecidual; a' - velocidade diastólica tardia; e' - velocidade diastólica precoce; E-mitral - velocidade diastólica precoce no fluxo mitral; S - velocidade sistólica de pico; LAT - parede lateral do VE.

inicialmente não apresentando $RC \geq 3A$ à primeira BEM; 2) grupo de 25 pacientes, que apresentavam $RC \geq 3A$ à época da primeira BEM. Observamos o comportamento de (a'LAT) nesses grupos e encontramos variações significantes na evolução da variável de acordo com as alterações histológicas (Tabela 6), (Figura 2).

Levando em consideração todos os pacientes sem $RC \geq 3A$ à época da primeira BEM, estabelecemos, com a curva ROC, que uma queda de 7% no valor inicial da a'LAT apresentava

Tabela 6 - Fase prospectiva do estudo. Variação da velocidade diastólica tardia do anel lateral (ALATan) de acordo com a evolução da BEM. Grupos 1 e 2, pacientes inicialmente sem $RC \geq 3A$. Grupos 3 e 4, pacientes inicialmente com $RC \geq 3A$

Grupo	Pacientes (n)	1º Eco ALATan (cm/s)	2º Eco ALATan (cm/s)	p
1. Sem $RC \geq 3A$	18	6,26 ± 0,4	6,76 ± 0,37	0,2
2. Desenvolvimento de $RC \geq 3A$	11	6,83 ± 0,38	5,23 ± 0,39	0,001
3. $RC \geq 3A$ com regressão após o tratamento	19	4,94 ± 0,26	6,59 ± 0,27	<0,001
4. Persistência da $RC \geq 3A$	6	5 ± 0,5	4,97 ± 0,31	0,95

RC - rejeição celular cardíaca; ALATan - velocidade diastólica tardia do anel lateral do VE.

uma acurácia de 79%, sensibilidade de 81,8%, especificidade de 77,8%, valor preditivo positivo de 69,2% e valor preditivo negativo de 87,5% para o diagnóstico de $RC \geq 3A$ (Figura 1).

Discussão

Nossos resultados mostraram a viabilidade do estudo através de IDT para o diagnóstico precoce de rejeição celular significativa e que a IDT agregou informações diagnósticas em relação ao ecocardiograma convencional para essa questão. Observamos variações regionais no VE em pacientes com RC

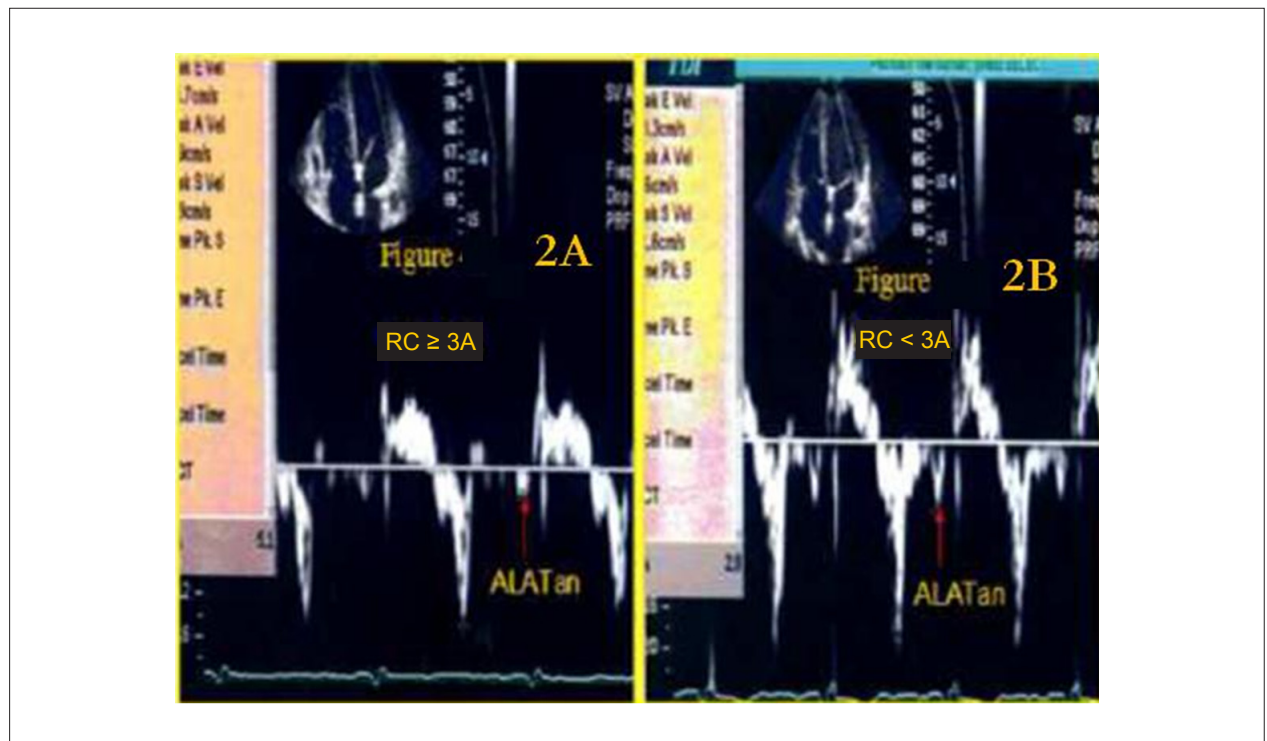


Fig. 2 - Estudos com IDT consecutivos em paciente com RC aguda ($RC \geq 3A$). Esquerda (2A)- Baixa velocidade diastólica tardia do anel lateral (a'LAT) (seta) durante a fase aguda da $RC \geq 3A$. Direita (2B)- Significante aumento na a'LAT (seta), após a resolução da $RC \geq 3A$.

$\geq 3A$, o que pode sugerir deficiência do processo infeccioso no enxerto. Além disso, a análise seriada do estudo por IDT mostrou boa acurácia diagnóstica na detecção de $RC \geq 3A$, demonstrando diferentes comportamentos das velocidades a'LAT de acordo com as alterações histológicas.

Grupo transplante cardíaco versus grupo normal no Doppler tecidual

Pelo que sabemos, esse é o primeiro relato de estudo através de IDT que caracterizou quantitativamente vários segmentos do enxerto pareado com um grupo normal. Em relação à função sistólica do VD, nossos dados sugerem a presença de alteração contrátil, o que está em desacordo com um relato anterior¹⁶. O aumento no volume e espessura do VD do enxerto, logo após o TC, é um mecanismo de adaptação à hipertensão pulmonar, geralmente presente no receptor. A regressão de tais alterações com o tempo já é conhecida. Entretanto, a função sistólica do VD parece estar preservada em pacientes estáveis sem RC. A evidência de insuficiência tricúspide, comum em pacientes submetidos à TC, pode superestimar os parâmetros funcionais na ecocardiografia convencional^{17,18}. O estudo por IDT não parece ser afetado por essa influência, como pode ser observado em nossa série, com velocidades sistólicas muito baixas do anel tricúspide em pacientes transplantados.

Levando em consideração a função diastólica do VD, observamos que a redução das velocidades das ondas e' e a' no anel tricúspide pode sugerir um grau mais avançado de deficiência da função diastólica do VD o grupo com TC. Em acordo com nosso estudo, Valantine e cols.¹⁹ mostraram alterações na função diastólica do VD em pacientes pós-TC no Doppler convencional, com redução nas velocidades de onda a' do fluxo tricúspide em pacientes transplantados.

No estudo da função sistólica do VE, nossos resultados indicaram acentuadas alterações regionais no septo interventricular relativas ao grupo controle, o que não foi observado em dados ecocardiográficos convencionais reportados anteriormente²⁰. A disfunção diastólica ventricular esquerda foi confirmada pela redução nas velocidades de onda e' e a' em relação ao grupo controle, especialmente nas regiões septal e anterior. Essas velocidades são inversamente proporcionais ao grau de disfunção diastólica²¹.

É sabido que as alterações na função diastólica ocorrem em pacientes pós-TC e nossos achados estão de acordo com aqueles demonstrados anteriormente, nos quais foi observada a ocorrência precoce de padrão fisiológico restritivo, nas primeiras semanas após o implante do enxerto, com regressão parcial no período de acompanhamento²².

Doppler pulsado e diagnóstico de rejeição celular $\geq 3A$

A falta de relevância estatística dos parâmetros ecocardiográficos convencionais estudados na análise multivariada para prever $RC \geq 3A$ pode ser entendida levando-se em consideração a influência hemodinâmica em tais questões. Esses achados estão em acordo com estudos anteriores^{22,23}.

Acreditamos que a falta de utilidade do uso do Doppler Pulsado para prever a $RC \geq 3A$ pode estar relacionada à

algumas razões, como anteriormente citado por Stengel e cols.⁹: primeiramente, o Doppler pulsado poderia sofrer certas influências importantes tais como idade, frequência cardíaca e condições de carga; segundo, a denervação de pacientes transplantados poderia levar à algum padrão restritivo de enchimento, o que poderia estar relacionado à disfunção diastólica sem evidência de rejeição cardíaca.

Doppler tecidual e diagnóstico de rejeição celular $\geq 3A$

Esse é o primeiro estudo, que seja de nosso conhecimento, que avaliou o diagnóstico de $RC \geq 3A$ usando um modelo multiregional de IDT, incluindo os segmentos médio e basal das paredes do VE. A importância da IDT para prever $RC \geq 3A$ é enfatizada pela súbita redução da velocidade de onda a' em 12 regiões, bem como pela diminuição da velocidade da onda S em 5 regiões, da velocidade da onda e' em 1 região e pela definição de 6 preditores independentes no modelo multivariado.

No VE, cerca de 75% dos pacientes no grupo com $RC \geq 3A$ apresentavam velocidades a'SEP e a'LAT abaixo do nível do limite superior do primeiro quartil no grupo de pacientes com RC. Nossos resultados estão de acordo com um estudo publicado mais recentemente⁹, que foi o primeiro a demonstrar o benefício da velocidade de onda diastólica tardia (a') no diagnóstico de $RC \geq 3A$. Em outro estudo, as velocidades de onda a' no anel mitral foram significativamente menores no grupo de pacientes com RC, em concordância com nosso estudo²³. Assim, acreditamos que a disfunção atrial no enxerto pode ser observada ao estudarmos as velocidades de onda a' na IDT e também que a disfunção atrial no enxerto pode ser considerada uma das principais consequências funcionais de agressão ao miocárdio em RC significativa.

A despeito de relatos anteriores, observamos uma menor importância da velocidade de onda diastólica precoce (e') para o diagnóstico de $RC \geq 3A$, o que pode ser explicado pela ênfase no movimento radial do coração ou técnica unidimensional da IDT utilizada em tais estudos^{24,25}.

Em relação à função sistólica durante a $RC \geq 3A$, diferenças regionais encontradas em nosso estudo podem sugerir uma forma heterogênea de deficiência muscular nesse tipo de lesão cardíaca. Nenhum estudo publicado até hoje mostrou uma maior importância das variáveis sistólicas, comparadas aos parâmetros diastólicos, para prever a RC. Nosso modelo multiregional chegou a um escore que compreende características sistólicas e diastólicas, o que poderia levar a um melhor entendimento de uma situação complexa tal como a RC.

Fase evolutiva do estudo

Esse é o primeiro estudo, que seja de nosso conhecimento, que envolve IDT pulsado e o uso da onda (a') para o diagnóstico de $RC \geq 3A$, que sequencialmente avaliou pacientes transplantados de acordo com a evolução histológica. Em relação ao nosso estudo, poderíamos supor que a variável a'LAT seria útil para estabelecer a ocorrência de $RC \geq 3A$, e esse parâmetro não parece estar sob a influência de alterações anteriores na função diastólica. Outros estudos observacionais não analisaram as ondas a' e encontraram

variações significantes nas ondas S e e' ^{8,26}. Os parâmetros de Doppler tecidual (relações e'/e' mitral e tricúspide) tem sido reportados como medidas não-invasivas para eliminar a rejeição em pacientes pediátricos recipientes de transplante cardíacos²⁶. Eventualmente, a análise ecocardiográfica similar pode ser útil para excluir a rejeição do transplante na população adulta.

Estudos anteriores que utilizaram ecocardiografia analisaram a rejeição aguda de aloenxerto²⁷. Entretanto, pode haver algum tipo de viés em relação a tais dados. Por exemplo, alguns estudos tem pequenos tamanhos de amostra, outros definem de forma deficiente as informações demográficas ou técnicas cirúrgicas ou demonstram comparações não-cegas²⁸. Outro ponto importante é a apresentação de dados técnicos ecocardiográficos de forma clínica abrangente. Em nosso estudo, em relação a estudos de Doppler tecidual repetitivos, uma redução de 7% no valor inicial da a'LAT mostrou alta sensibilidade (81,8%), bem como alto valor preditivo negativo (87,5%) para o diagnóstico de RC \geq 3A.

O escore do ecocardiograma derivado desse estudo, que compreende informações de diferentes segmentos do VE combinando parâmetros diastólicos e sistólicos, pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de RC \geq 3A. Seu uso demonstrou altos valores em relação à sensibilidade (88,2%) e valor preditivo negativo (92,9%) para excluir a rejeição cardíaca grave. Além disso, o uso de tal escore agregou informação diagnóstica (valores mais altos de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo) quando comparado ao melhor parâmetro univariado derivado da IDT (a'LAT) para detectar a RC \geq 3A. Estamos absolutamente conscientes da complexidade do

formato de tal escore, mas talvez ele apenas reflita o processo complexo da rejeição cardíaca no TC.

Limitações

Há limitações específicas da técnica de IDT, tais como as resultantes do ângulo de inclinação do estudo Doppler e os movimentos complexos do coração, o que pode interferir com o registro da velocidade miocárdica.

Entretanto, movimentos longitudinais, como estudados em nossa série, podem resultar em menor interferência. Outra limitação dessa investigação pode estar relacionada à presença de anormalidades de movimento de parede regional em pacientes transplantados, o que levou à exclusão desse tipo de paciente de nosso estudo.

Uma nova técnica ecocardiográfica que poderia ser utilizada para superar algumas das limitações da IDT, tais como a dependência do ângulo, poderia ser o emprego do *strain* e do *strain rate*, o que certamente adicionaria alguma informação ao diagnóstico de rejeição cardíaca.

Conclusão

Esse estudo baseado em IDT multiregional provou ser clinicamente viável e adicionou informações diagnósticas para prever a RC \geq 3A, quando comparado ao Doppler convencional. O modelo multivariado apresenta melhor acurácia do que os parâmetros isolados de IDT para o diagnóstico de RC \geq 3A. O uso do escore de IDT multiregional pode ser uma nova opção diagnóstica não-invasiva para a identificação de RC \geq 3A, o que pode levar à diminuição nos custos e riscos relacionados aos procedimentos da biópsia endomiocárdica.

Referências

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first. Official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(7):796-803.
2. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry for the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventh official pediatric report-2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(8):933-47.
3. Bocchi EA, Mocelin AV, Moraes AV, Menegheti C, Higuchi ML, Bacal F. Comparison between two strategies for rejection detection after heart transplantation: routine endomyocardial biopsy versus Gallium-67 cardiac imaging. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):586-8.
4. Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Park MH, Scott RL. Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17(2):131-6.
5. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002;105(10):1195-201.
6. St Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valentine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation.* 1990;82(3):872-8.
7. Fabregas RI, Crespo-leiro MG, Muniz J, Regueiro M, Rodrigues JA, Alvarez N, et al. Usefulness of pulsed Doppler tissue imaging for noninvasive detection of cardiac rejection after heart transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(6):2545-7.
8. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, Cintron C, French M, Clark L. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(2):176-84.
9. Stengel SM, Alleman Y, Zimmerli M, Lipp E, Kutcher N, Mohacs P, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001;86(4):432-7.
10. Miller WM, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 5: Complications. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(1):41-54.
11. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9(6):587-93.
12. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67.
13. Apleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function; a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(3):271-97.
14. Tabata T, Oki T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Thomas JD. Subendocardial motion in hypertrophic cardiomyopathy: assessment from long- and

- short-axis views by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(2):108-15.
15. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-33.
 16. Gorcsan J 3rd, Snow FR, Paulsen W, Arrowood JA, Thompson JA, Nixon JV. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(1 Pt 1):80-9.
 17. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Left ventricular contractility and contractible reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation.* 1985;71(5):866-72.
 18. Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation.* 1987;76(4):819-26.
 19. Valentine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients: etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation.* 1989;79(1):66-75.
 20. Tischler MD, Lee RT, Plappert T, Mudge GH, St John Sutton M, Parker JD. Serial assessment of the left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a 4-year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(1):60-6.
 21. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):865-75.
 22. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G, et al. Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(5):1156-61.
 23. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popovic ZB, Taylor DO, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(2):160-5.
 24. Mankad S, Murali S, Kormos RL, Mandarino WA, Gorcsan J 3rd. Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):721-30.
 25. Derumeaux G, Douillet R, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Soyer R, Cribier A, et al. Détection du rejet aigu myocardique après transplantation cardiaque par Doppler couleur tissulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998;91(10):1255-62.
 26. Dandel M, Hummel M, Muller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation.* 2001;104 (Suppl 1):1184-91.
 27. Behera SK, Trang J, Feeley BT, Levi DS, Alejos JC, Drant S. The use of Doppler tissue imaging to predict cellular and antibody-mediated rejection in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008;12(2):207-14.
 28. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(10):1295-300.