

AVALIAÇÃO DE DOENÇA VASCULAR DO ENXERTO PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO POR MEIO DA TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO

ASSESSMENT OF CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY BY PERIPHERAL ARTERIAL TONOMETRY: AN EXPLORATORY STUDY

Título Resumido: AVALIAÇÃO DE DVE POR TECNOLOGIA PAT

Bruno Maciel Veiga^{1,2}, Marina da Silveira Lima², Rafael Camerino Morais de Fontes², Vinicius Augusto Serra de Lima², Beatriz de Andrade Lima Netto², Rafael de Melo Vianna Mostaert Lócio², Thainá de Gomes Figueiredo³, Ana Eugênia Vasconcelos do Rêgo Barros³, Bruna Thays Santana de Araújo⁴, Juliana Andrade Ferreira de Souza⁴, Evandro Cabral de Brito⁵, Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira⁵, Verônica Soares Monteiro⁵, Rodrigo Moreno Dias Carneiro⁵, Daniella Cunha Brandão⁶, Armele de Fátima Dornelas de Andrade⁶, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁷

Instituição:

¹ Aluno bolsista do Programa de Iniciação Científica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (PIBIC/IMIP), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife – PE, Brasil.

² Alunos de graduação em Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife – PE, Brasil.

³ Alunas de mestrado em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Recife – PE, Brasil.

⁴ Alunas de doutorado em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Recife – PE, Brasil.

⁵ Departamento de Cardiologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife – PE, Brasil.

⁶ Departamento de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco (LACAP-UFPE). Recife – PE, Brasil.

⁷ Docente e pesquisadora da pós-graduação do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife – PE, Brasil.

RESUMO

Título: Avaliação de Doença Vascular do Enxerto Pós-Transplante Cardíaco por Meio da Tonometria Arterial Periférica: Um Estudo Exploratório

Autores: Bruno M. Veiga, Marina S. Lima, Rafael C. Fontes, Vinícius A. Lima, Beatriz A. Netto, Rafael M. Lócio, Thainá G. Figueiredo, Ana E. Barros, Bruna T. Araújo, Juliana A. Souza, Evandro C. Brito, Fernando A. Figueira, Verônica S. Monteiro, Rodrigo M. Carneiro, Daniella C. Brandão, Armele D. Andrade, Maria Júlia G. Mello.

Introdução: A doença vascular do enxerto (DVE) é a principal causa de rejeição crônica em pacientes transplantados cardíacos e desempenha um papel significativo na morbimortalidade geral da população pós-transplantada. Apesar dos muitos exames disponíveis atualmente capazes de detectar o desenvolvimento subclínico de DVE, eles geralmente detêm limitações clínicas importantes e não apresentam sensibilidade diagnóstica precoce. Portanto, a investigação de tecnologias alternativas é essencial para o melhor reconhecimento e prevenção dessa condição. **Objetivo:** Avaliar a capacidade de detecção da tonometria arterial periférica a respeito do grau de anormalidade endotelial e DVE em pacientes transplantados cardíacos. **Métodos:** Estudo exploratório sobre a utilização da tonometria arterial periférica (PAT) como avaliação da saúde endotelial de pacientes pós-transplantados. Os pacientes foram inscritos no terceiro maior centro terciário de transplante cardíaco do Brasil, o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), e posteriormente avaliados com EndoPAT2000 entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020, quando a pandemia de COVID-19 concluiu prematuramente o estudo. Os pacientes elegíveis tinham ao menos 2 anos pós-transplante e eram monitorados regularmente no hospital supracitado. Os laudos hemodinâmicos dos pacientes foram coletados para uma comparação mais precisa com os resultados endoteliais. Medicamentos, doenças preexistentes e informações clínicas foram adquiridos de prontuários médicos. **Resultados:** Amostra de 22 pacientes (idade média 50,9, sendo 90,9% homens) submetidos ao exame EndoPAT2000. Destes, 14 tinham registro de cateterismo prévio (3 apresentavam DVE confirmado, 2 fistulas coronárias, e 9 sem anormalidades) e 9 não tinham os laudos. Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre a população cateterizada ($1,89 \pm 0,56$; $0,60 \pm 0,28$; $0,72 \pm 10,78$; $8,54 \pm 12,69$) ou não cateterizada ($2,25 \pm 0,41$; $0,80 \pm 0,19$; $8,13 \pm 12,21$; $16,49 \pm 13,87$) e RHI, lnRHI, AI e AI @ 75 respectivamente (valor-p: 0,518; 0,504; 0,595; 0,111). Similarmente, subpopulações de cateterismo, incluindo DVE, fistulas coronárias e pacientes sem alterações hemodinâmicas, não foram relacionadas com os marcadores endoteliais (valor-p: 0,518; 0,504; 0,595; 0,111). **Conclusão:** Os achados deste estudo sugerem que a detecção da função endotelial por meio da tecnologia PAT pode não ser adequada no cenário de pós-transplante cardíaco tardio.

Descritores: Transplante Cardíaco. Endotélio Vascular. Rejeição de Enxerto. Técnicas de Diagnóstico Cardiovascular.

ABSTRACT

Title: Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy by Peripheral Arterial Tonometry: An Exploratory Study

Autores: Bruno M. Veiga, Marina S. Lima, Rafael C. Fontes, Vinícius A. Lima, Beatriz A. Netto, Rafael M. Lócio, Thainá G. Figueiredo, Ana E. Barros, Bruna T. Araújo, Juliana A. Souza, Evandro C. Brito, Fernando A. Figueira, Verônica S. Monteiro, Rodrigo M. Carneiro, Daniella C. Brandão, Armele D. Andrade, Maria Júlia G. Mello.

Introduction: Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main cause of chronic graft failure in cardiac transplant patients and plays a significant role in overall morbimortality of the post-transplantation population. In spite of the many available exams currently able to detect CAV subclinical development, they generally display important clinical limitations and lack early diagnosis sensibility. Therefore, the investigation of alternative technologies is essential for the better recognition and prevention of such condition. **Objective:** Assess peripheral arterial tonometry detection capability of endothelial abnormality degree and CAV in cardiac transplant patients. **Methods:** Exploratory study on the use of peripheral arterial tonometry (PAT) as assessment of endothelial health of post-transplant patients. Patients were enrolled from Brazil's 3rd largest heart transplant tertiary center, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), and subsequently evaluated with EndoPAT2000 between August 2019 and February 2020, when COVID-19 pandemic prematurely concluded the study. Eligible patients had at least 2 years of transplant afterlife and were regularly hospital monitored. The patients' cardiac catheterism records were collected for more accurate comparison with endothelial results. Medications, preexisting conditions, and clinical information were acquired from medical records. **Results:** Sample size of 22 patients (mean age 50.9, of whom 90.9% were men) submitted for EndoPAT2000 exam. Of these, 14 had prior catheterism records (3 had confirmed CAV, 2 coronary fistulas, 9 no abnormalities) and 9 who didn't. No statistically significant relation was found between catheterism ($1,89 \pm 0,56$; $0,60 \pm 0,28$; $0,72 \pm 10,78$; $8,54 \pm 12,69$) or non catheterism population ($2,25 \pm 0,41$; $0,80 \pm 0,19$; $8,13 \pm 12,21$; $16,49 \pm 13,87$) and RHI, lnRHI, AI, and AI@75 respectively (p-value: 0,518; 0,504; 0,595; 0,111). Likewise, catheterism subpopulations, including CAV, coronary fistulas and reasonably vascular preserved patients, were not related with endothelial markers (p-value: 0,518; 0,504; 0,595; 0,111). **Conclusion:** The findings of this study suggest that endothelial function detection via PAT technology might not be adequate in the late cardiac post-transplant setting.

Keywords: Heart Transplantation. Endothelium, Vascular. Graft Rejection. Diagnostic Techniques, Cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A doença vascular do enxerto (DVE) é uma condição fibroproliferativa vascular difusa e é reconhecida como a principal responsável pela morbimortalidade da rejeição crônica no cenário de transplante cardíaco.^{1,2} Dados recentes apontam que até 8% dos pacientes 1 ano após transplante, 30% em 5 anos, e 50% em 10 anos desenvolvem essa doença,³ responsável pelo total de 1 a cada 8 mortes após 1 ano de transplante.³ No Brasil, onde apenas em 2019 foram realizados 380 transplantes cardíacos,⁴ essa doença se torna particularmente relevante pelo elevado custo financeiro e principalmente humanitário para a medicina cardíaca.

A DVE tem como essência a incompatibilidade entre o sistema imune do receptor e as proteínas de superfície celular do enxerto, expressas pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que são identificadas como aloantígenos pelos linfócitos circulantes do paciente.^{5,6} Há uma robusta mobilização imune resultante dessa interação, promovendo um persistente estado de ativação endotelial,⁷⁻⁹ e como consequência, estimulações contínuas de proliferação muscular lisa, aglomeração inflamatória, e distúrbios coagulatórios e vasomotores,¹⁰⁻¹⁴ que combinados caracterizam uma patologia vascular difusa progressivamente obstrutiva de alto potencial letal ao paciente transplantado.

Entretanto, apesar da gravidade, a DVE clinicamente se desenvolve de maneira silenciosa devido a desnervação do enxerto transplantado, frequentemente se manifestando apenas tardiamente como arritmias, insuficiência cardíaca, ou morte súbita.^{2,15} Além disso, exames diagnósticos atuais apresentam fortes limitações como invasividade, acessibilidade, ou baixa sensibilidade precoce.^{16,17} Nesse contexto, a tonometria arterial periférica (PAT) se mostra uma possível alternativa. A tecnologia PAT vem ganhando espaço no cenário cardiovascular como detector não invasivo de disfunção endotelial, interpretando os graus de vasorreatividade motora através da amplitude de ondas de pulso na vasculatura periférica em resposta a estímulos oclusivos. A PAT foi validada em diversas condições e fatores de risco cardiovasculares,¹⁸⁻²² demonstra razoável reprodutibilidade a curto^{23,24} e longo prazo,²⁵ permite fácil aplicação, e é viável no ambiente ambulatorial.^{26,27}

O objetivo primário desse estudo é avaliar se a disfunção endotelial da DVE é detectável pela tecnologia PAT. Os objetivos secundários consistem em correlacionar o grau de disfunção endotelial com a DVE e identificar os níveis de saúde endotelial em pacientes pós-transplantados cardíacos.

MÉTODOS

Estudo exploratório prospectivo realizado entre Agosto de 2019 e Fevereiro de 2020, concluído precocemente devido a pandemia do COVID-19. A amostra é constituída por 22 pacientes de ambos os sexos que são regularmente acompanhados ambulatorialmente no centro de referência, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Inclusão ao estudo foi definida por realização de transplante cardíaco há no mínimo 2 anos e maiores de 18 anos. Os critérios de exclusão abrangeram as incapacidades mecânicas de pacientes realizarem o estudo, como alergia

ao látex do equipamento, deformidade física em membros superiores, e fístulas artério-venosas de hemodiálise.

O equipamento EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel) de tecnologia PAT foi utilizado para avaliação endotelial dos pacientes. Esse exame foi realizado uma única vez por paciente no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco (LACAP-UFPE). Todos os exames foram realizados durante o turno da manhã, na mesma sala com controle térmico, luminoso, e sonoro, pela mesma equipe treinada para o uso do equipamento. Os pacientes foram orientados a permanecer em jejum por ao menos 4 horas, a aparar as unhas, a usarem roupas soltas não restritivas e a interromper atividade física, consumo de álcool ou fumo, e consumo de energéticos, chá-preto ou derivados de cafeína no dia da realização do exame, visando minimizar a interferência nos resultados. Uso de medicamentos rotineiros foi permitido e devidamente registrado.

Os pacientes tiveram suas informações antropométricas coletadas e pressão arterial aferida em braço dominante antes de repousarem por 15 min para estabilização vascular necessária. O sensor PAT foi inserido nos dedos indicadores do paciente, configurados com pressão padrão de 50 mmHg, e em sequência realizada a leitura basal da fase pré-oclusiva por 5 min. Após essa etapa, na fase oclusiva, o esfigmomanômetro em braço não dominante foi inflado a uma pressão de 60 mmHg acima da pressão sistólica do paciente, mínimo de 200 mmHg e máximo de 300 mmHg, por ao menos 5 min. Por fim, na fase pós-oclusiva, a pressão foi desinflada e a reação vascular do paciente captada pelo equipamento por um período de 5 min. Os dados calculados e emitidos pelo software do EndoPAT 2000 foram os índices de hiperemia reativa RHI e lnRHI, medições de saúde endotelial baseados na variação da amplitude de ondas de pulso proporcionalizadas com o braço controle, e os índices de incremento AI e AI@75, medições de rigidez arterial baseado na velocidade da transmissão de ondas de pulso ao início e fim da sístole, não corrigidos ou corrigidos a uma frequência cardíaca de 75 bpm, respectivamente. Valores de RHI > 2,0 foram considerados saudáveis, RHI ≤ 1,67 disfuncionais, e RHI entre ambas categorias uma zona de transição.^{28,29} Similarmente, valores de lnRHI > 0,69 foram considerados normais, e lnRHI ≤ 0,51 disfuncionais, com uma zona de transição entre ambos. Por outro lado, valores de AI e AI@75 variam em função da idade, usualmente a negatividade indica melhor elasticidade e saúde vascular.²⁹ O procedimento foi seguido de acordo com as instruções do fabricante.^{29,30} Terminada a realização do exame, informações medicamentosas e sobre hábitos de vida foram coletadas por entrevista com o paciente. Dados clínicos foram adquiridos diretamente dos prontuários hospitalares. Laudos hemodinâmicos hospitalares de cateterismo cardíaco foram obtidos para comparação vascular com os resultados do PAT.

Esse estudo seguiu os postulados da Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2013, como também a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IMIP com CAAE nº66851517.7.0000.5201) e autorizado para a utilização dos locais da pesquisa. Todos os pacientes interessados no estudo precisavam ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de sua participação na pesquisa.

Observações Estatísticas

As variáveis contínuas de distribuição normal são apresentadas com média, desvio padrão e mediana, enquanto as variáveis categóricas são expostas com números absolutos e percentagens, todos os testes foram bilaterais e aplicados com 95% de confiança. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. O Teste de Normalidade de Shapiro-Wilk foi empregado para variáveis quantitativas. A comparação com dois grupos foi realizada pelo Teste de T Student (Distribuição Normal) e a comparação com mais de dois grupos pelo ANOVA (Distribuição Normal). Os dados em questão foram digitalizados no programa Microsoft Excel versão 2010 e utilizados no software Stata SE versão 12 para análise estatística.

RESULTADO

População do Estudo

Foram identificados 58 indivíduos nos bancos de dados hospitalares elegíveis para inclusão no presente estudo. Desses pacientes 1 foi excluído por apresentar transplante renal concomitante, e 1 por receber tratamento hemodialítico. Adicionalmente, 6 pacientes negaram participação, e não foi possível a coleta de outros 28 pacientes devido a pandemia da COVID-19, resultando em uma amostra de 22 pacientes. A amostra é composta por 20 (90,9%) homens e 2 (9,1%) mulheres com idades entre 24 e 64 anos, média de $50,9 \pm 9,0$ anos. Em relação aos hábitos de vida, 11 (50%) pacientes afirmaram nunca ter fumado, 2 (9,1%) fumar passivamente, 1 (4,5%) ainda fumar ativamente, e 8 (36,4%) ser ex-fumantes. Apenas 1 (4,5%) afirmou fazer uso de álcool, enquanto 21 (95,5%) negaram ingestão. Exercício físico foi relatado sendo praticado semanalmente por 6 (27,3%) pacientes e 16 (72,7%) não o realizavam regularmente.

Tonometria Arterial Periférica

Do total de pacientes, 14 (63,6%) haviam laudos de cateterismo cardíaco hospitalar, enquanto 8 (36,4%) não apresentavam registros. Dentre os pacientes com dados hemodinâmicos, 9 (64,3%) não exibiam quaisquer anormalidades, 3 (21,4%) eram diagnósticos de DVE, e 2 (14,3%) tinham fistulas coronarianas. Os dados antropométricos, pressóricos e endoteliais da população do estudo, estes últimos expressos pelos índices RHI, LnRHI, AI, e AI@75, são expostos na Tabela 1.

A Tabela 2 apresenta os índices endoteliais de acordo com os diferentes grupos, comparando valores entre pacientes cateterizados e os ausentes de dados hemodinâmicos, como também entre os subgrupos diagnósticos do cateterismo, os sem anormalidades, DVE, e fistulas coronarianas.

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que não houve relação estatística significativa entre medidas de RHI ou LnRHI, e DVE. As subpopulações do cateterismo também não tiveram relação com os índices endoteliais, indicado pelos valores de $p > 0,05$.

Adicionalmente, a realização ou não do cateterismo não obteve relação com RHI ou lnRHI. Esses dados contrariam as expectativas iniciais de que populações cateterizadas teriam índices piores pela maior tendência de gravidade patológica e prejuízo vascular em pacientes candidatos a procedimentos hemodinâmicos invasivos. Similarmente, era esperado que pacientes diagnosticados com DVE via angiografia coronariana já teriam RHI e lnRHI baixos ou ao menos reduzidos em relação aos pacientes sem alterações hemodinâmicas, considerando que quando detectada macroscopicamente ao cateterismo a doença já estaria em fase avançada com plena disfunção endotelial. Os achados desse estudo, entretanto, sugerem que o PAT não é eficaz na avaliação de saúde endotelial no cenário de pós-transplante tardio e particularmente na detecção de DVE. Isso pode ser consequência de algumas considerações. Primeiro, apesar da equipe ter tentado ao máximo limitar fatores de confusão, muitos aspectos como medicamentos dislipidêmicos, antiplaquetários, e imunossupressores, sedentarismo, IMC, desproporção entre gêneros, fumo, e comorbidades, não conseguiram ser restritos seja por imposições da terapêutica pós-transplante, seja pelo tamanho e heterogeneidade da amostra, possivelmente gerando interferências. Outro ponto é que como o procedimento de rotina empregado no nosso centro é a angiografia coronariana, é possível que pacientes em estágios iniciais de rejeição ou DVE tenham passados despercebidos pela pior sensibilidade do método em relação ao ultrassom intravascular (IVUS)¹⁶, e assim, impactando a amostra estatisticamente. Entretanto, não se pode deixar de considerar que avaliações endoteliais muito tardiamente no curso do pós-transplante sejam inadequadas por mecanismos fisiopatológicos de desgaste vascular gradativo nessa população.

Semelhante aos índices endoteliais, as medidas de AI e AI@75 também não se relacionaram com populações submetidas ou não ao cateterismo, ou com qualquer subpopulação diagnóstica da angiografia coronariana. Nürnbergger *et al*³¹ demonstrou em seu estudo que pacientes com e sem doenças ateroscleróticas estratificados pelos escores ESC, SMART e EPOZ obtiveram forte correlação entre risco cardiovascular crescente e AI maiores via tonometria de aplanção. Nesse mesmo estudo, os pacientes coronariopatas tinham tendência a índices maiores de acordo com pressão sanguínea sistólica ou diastólica, frequência cardíaca e altura. Considerando que a DVE é uma doença fibroproliferativa vascular associada a limitação vasorreativa, e se assemelha patologicamente a uma doença aterosclerótica difusa, parece improvável, embora fatores de confusão possivelmente estejam presentes, que haja grandes variações e falta de correlação estatística nos graus de elasticidade arterial nessa condição, como pode ocorrer com a saúde endotelial. Esse estudo sugere que medições de AI via PAT não são adequadas para pacientes pós-transplantados, sendo encorajado a utilização de outras tecnologias para futuros estudos de índice de incremento nessa população.

Esse é o primeiro estudo que utilizou tecnologia PAT para avaliação de doença vascular do enxerto no contexto de transplante cardíaco. Porém, outros exames de avaliação endotelial não invasiva, particularmente a dilatação fluxo-mediada (FMD) na medicina recente, têm sido empregados no cenário de transplante cardíaco para múltiplos fins. Um estudo com FMD evidenciou que pacientes transplantados por miocardiopatia isquêmica tinham endotélio prejudicado após o transplante, enquanto transplantados por miocardiopatias não isquêmicas demonstraram melhora na saúde endotelial com o procedimento.³² Roig *et al*³³ acompanhou pacientes no primeiro ano após transplante cardíaco com realizações de FMD periódicas conjuntamente com IVUS

e angiografia coronariana ao fim do período de estudo. Foi evidenciado pelas técnicas invasivas que pacientes com maior espessura intimal tinham retrospectivamente piores índices ao primeiro mês, e que pacientes com FMD precoces melhores tinham menos risco de desenvolver DVE. Ademais, outros estudos com essa tecnologia também têm sido direcionados para avaliação de treinamentos aeróbicos na população pós-transplantada.^{34,35}

Comparativamente, a tecnologia PAT tem apresentado significativa correlação com prognóstico de eventos cardiovasculares em relação ao FMD nas meta-análises,^{36,37} apesar de haver controvérsias, como determinado por alguns estudos.³⁸⁻⁴¹ Como o FMD é uma tecnologia baseada nas variações vasodilatadoras no diâmetro da artéria braquial em resposta a aumentos de fluxo sanguíneo, é um método mais direcionado para avaliação de grandes vasos do que o endoPAT, que avalia amplitudes de onda de pulso na microvasculatura, e portanto observa fenômenos diferentes, porém importantes, em patologias cardiovasculares. Além disso, a tecnologia PAT não depende de operador, possui medidas de controle no braço contralateral ao exame, e tem valores pré-determinados de saúde endotelial, ao contrário do FMD que esbarra em muitos desses obstáculos. Em um cenário de DVE, em que a doença é caracteristicamente difusa com impactos microvasculares ocorrendo antes de notáveis alterações macrovasculares, e onde há uma maior necessidade de padronização e controle clínico pela quantidade de fatores de confusão, é natural que o PAT se adéque mais a esse contexto.

Diante desse contexto, apesar dos índices PAT não terem sido associados às diferentes populações do pós-transplante cardíaco tardio, considerando a baixa quantidade de estudos no tema e problemas relacionados a invasividade, acessibilidade, e sensibilidade precoce dos métodos diagnósticos usuais de DVE ou de acompanhamento pós-transplante, é necessário a contínua investigação por meios diagnósticos não invasivos. Ressaltamos a importância de maiores estudos para reafirmação dos achados aqui presentes e melhor aprofundamento da medicina cardíaca.

Limitações

O estudo apresenta limitações referentes ao tamanho e heterogeneidade da amostra, em boa parte derivado do impacto da COVID-19. Não há dados pressóricos, antropométricos, medicamentosos, e sobre comorbidades para cada variável hemodinâmica, o que diminui a identificação da influência de fatores de confusão na interpretação dos grupos. Além disso, pela própria natureza exploratória do estudo, foi realizada apenas uma coleta de endoPAT por paciente, o que restringe a avaliação endotelial para informações estáticas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o estudo não observou relação entre disfunção endotelial detectada pelo endoPAT e doença vascular do enxerto. Também não foi observada relação entre RHI, lnRHI, AI, e AI@75, e a população pós-transplantada do estudo, sejam pacientes cateterizados ou não. Avaliação endotelial via PAT pode ter baixa sensibilidade em pacientes no pós-transplante cardíaco.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Iniciação Científica PIBIC/IMIP pelo apoio ao projeto de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. SPARTALIS M., SPARTALIS E., TZATZAKI E., TSILIMIGRAS D.I., MORIS D., KONTOGIANNIS C., ILIOPOULOS D.C., VOUDRIS V., SIASOS G. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation:: current prevention and treatment strategies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019 Jan 23:303-311.
2. Chih Sharon, Chong Aun Yeong, Mielniczuk Lisa M., Bhatt Deepak L., Beanlands Rob S.B. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2016 Jul 05:80-91.
3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):951-64.
4. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019) [bibliography]. [Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos]; 2019.
5. Merola Jonathan, Jane-wit Daniel D., Pober Jordan S. Recent advances in allograft vasculopathy. *Wolters Kluwer Health*. 2017 Feb 01:1-7.
6. Khan U. A., Williams S. G., Fildes J. E., Shaw S. M. The Pathophysiology of Chronic Graft Failure in the Cardiac Transplant Patient. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009 Jul 16:2211-2216.
7. Lee Jang Hoon, Okada Kozo, Khush Kiran, Kobayashi Yuhei, Sinha Seema, Luikart Helen, Et al. Coronary Endothelial Dysfunction and the Index of Microcirculatory Resistance as a Marker of Subsequent Development of Cardiac Allograft Vasculopathy. *AHA*. 2017 Mar 14:1093-1095.
8. Davis Stacy F., Yeung Alan C., Meredith Ian T., Charbonneau François, Ganz Peter, Selwyn Andrew P., et al. Early Endothelial Dysfunction Predicts the Development of Transplant Coronary Artery Disease at 1 Year Posttransplant. *AHA*. 1996 Feb 01:1-11.
9. Hollenberg Steven M., Klein Lloyd W., Parrillo Joseph E., Scherer Markus, Burns Durand, Tamburro Paul, et al. Coronary Endothelial Dysfunction After Heart Transplantation Predicts Allograft Vasculopathy and Cardiac Death. *AHA*. 2001 Dec 18:3091-3096.
10. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):325-33.

- 11.** Le Brocq M, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Sep;10(9):1631-74.
- 12.** Vane John R., Angaard Erik E., Botting Regina M. Mechanisms of Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1990 Jul 05:27-36.
- 13.** Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95.
- 14.** Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):753-67.
- 15.** Freeman R, Koerner E, Clark C, Halabicky K. Cardiac Transplant Postoperative Management and Care. *Crit Care Nurs Q*. 2016 Jul-Sep;39(3):214-26.
- 16.** Skorić Boško, Čikeš Maja, Maček Jana Ljubas, Baričević Željko, Škorak Ivan, Gašparović Hrvoje, Biočina Bojan, Miličić Davor. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. *Croatian medical journal*. 2014 Dec 20:562-575.
- 17.** Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, Colafranceschi AS, Lavagnoli CFR, Gelape CL, Almeida DR, Gaiotto FA, Atik FA, Figueira FAMS, Souza GEC, Rodrigues H, Campos IW, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Gasparetto J, Goldraich LA, Benvenuti LA, Seguro LFBC, Ulhôa Júnior MB, Moreira MDCV, Ávila MS, Carneiro R, Mangini S, Ferreira SMA, Strabelli TM. 3^a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):230-289. Portuguese.
- 18.** Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2137-41.
- 19.** Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Hashimoto Y, Yoshida K, Yoshida M. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):36-40.
- 20.** Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010 May;31(9):1142-8.
- 21.** Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of digital vascular

function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2467-74.

22. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):168-74.

23. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1984-90.

24. Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men. *Clin Cardiol*. 2009 Dec;32(12):700-4.

25. McCrea CE, Skulas-Ray AC, Chow M, West SG. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: implications for clinical trial design. *Vasc Med*. 2012 Feb;17(1):29-36.

26. Truschel Elisabeth, Jarczok Marc N., Fischer Joachim E., Terris Darcey D. High-throughput ambulatory assessment of digital reactive hyperemia:: Concurrent validity with known cardiovascular risk factors and potential confounding. *Prev Med*. 2009 Dec 01:468-472.

27. Kuvin Jeffrey T, Mammen Anish, Mooney Paula, Alsheikh-Ali Alawi A, Karas Richard H Karas. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vascular Medicine*. 2007 Jan 12:13-16.

28. Vizzard E, Gavazzoni M, Della Pina P, Bonadei I, Regazzoni V, Sciatti E, Trichaki E, Raddino R, Metra M. Noninvasive assessment of endothelial function: the classic methods and the new peripheral arterial tonometry. *J Investig Med*. 2014 Aug;62(6):856-64.

29. Endo PAT2000 Device User Manual [bibliography]. [Itama Medical]; 2016.

30. Axtell Andrea L., Gomari Fatemeh A., Cooke John P. Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000. *Journal of Visualized Experiments*. 2010 Mar 10:1-5.

31. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2407-14.

32. Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, Konstam MA, Karas RH. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):195-200.

- 33.** Roig E, Cuppoletti A, Masotti M, Kianco R, Vallejos I, Sitges M, Ortiz J, Pérez-Villa F. Assessment of peripheral endothelial-dependent vasodilatation within the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Apr;28(4):299-304.
- 34.** Braith RW, Schofield RS, Hill JA, Casey DP, Pierce GL. Exercise training attenuates progressive decline in brachial artery reactivity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Jan;27(1):52-9.
- 35.** Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, Goetze JP, Prescott E, Gustafsson F. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011 Mar;11(3):536-41.
- 36.** Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015 Nov 13;4(11):e002270.
- 37.** Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, Rigatto C, Komenda P, Sood MM, Tangri N. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;15(7):736-46.
- 38.** Lee CR, Bass A, Ellis K, Tran B, Steele S, Caughey M, Stouffer GA, Hinderliter AL. Relation between digital peripheral arterial tonometry and brachial artery ultrasound measures of vascular function in patients with coronary artery disease and in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 1;109(5):651-7.
- 39.** Allan RB, Delaney CL, Miller MD, Spark JI. A comparison of flow-mediated dilatation and peripheral artery tonometry for measurement of endothelial function in healthy individuals and patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Mar;45(3):263-9.
- 40.** Martin BJ, Gurtu V, Chan S, Anderson TJ. The relationship between peripheral arterial tonometry and classic measures of endothelial function. *Vasc Med.* 2013 Feb;18(1):13-8.
- 41.** Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension.* 2011 Mar;57(3):390-6.

TABELAS, GRÁFICOS E LEGENDAS

Tabela 1 – Dados Antropométricos, Pressóricos, e Endoteliais da População Pós-Transplantada

	Média ± DP	Mediana (Q1; Q3)	Mínimo – Máximo
Idade	50,9 ± 9,0	52,0(44,5; 55,8)	24,0 – 64,0
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7(1,6; 1,8)	1,6 – 1,9
Peso (kg)	77,0 ± 17,1	75,2(64,0; 86,7)	54,7 – 121,2
IMC	26,4 ± 4,2	25,6(23,2; 29,4)	20,1 – 34,7
Pressão Sistólica (mmHg)	126,8 ± 12,4	125,0(120,0; 130,0)	110,0 – 160,0
Pressão Diastólica (mmHg)	80,9 ± 9,6	80,0(70,0; 90,0)	60,0 – 100,0
RHI	2,0 ± 0,5	1,9(1,5; 2,5)	1,2 – 2,9
LNRHI	0,7 ± 0,3	0,6(0,4; 0,9)	0,2 – 1,1
AI	3,4 ± 11,6	2,0(-4,9; 9,9)	-16,0 – 33,0
AI@75	11,4 ± 13,4	11,1(0,0; 21,5)	-12,6 – 36,0

Tabela 2 – Comparação Entre Valores PAT e os Diferentes Grupos de Pacientes Pós-Transplantados

Variáveis	RHI Média ± DP	LNRHI Média ± DP	AI Média ± DP	AI@75 Média ± DP
Cateterismo				
Sim	1,89 ± 0,56	0,60 ± 0,28	0,72 ± 10,78	8,54 ± 12,69
Não	2,25 ± 0,41	0,80 ± 0,19	8,13 ± 12,21	16,49 ± 13,87
<i>p-valor</i> *	0,128	0,090	0,154	0,187
Resultados do Cateterismo				
Pacientes Sem Alterações	1,95 ± 0,57	0,63 ± 0,29	2,94 ± 12,97	13,22 ± 12,42
DVE	1,99 ± 0,69	0,65 ± 0,34	-2,07 ± 3,72	4,40 ± 6,74
Fístulas	1,45 ± 0,04	0,37 ± 0,03	-5,13 ± 1,24	-6,31 ± 8,92
<i>p-valor</i> †	0,518	0,504	0,595	0,111

(*) Teste t Student (†) ANOVA

Abreviaturas e Siglas

DVE	Doença Vascular do Enxerto
PAT	Tonometria Arterial Periférica
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Principal
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
LACAP-UFPE	Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco
RHI	Índice de Hiperemia Reativa
AI	Índice de Incremento
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
IVUS	Ultrassom Intravascular
FMD	Dilatação Fluxo-Mediada

Artigo formatado segundo normas dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Site: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/normas_para_publicacao.asp

ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

• Idioma:

A ABC Cardiol é uma publicação bilíngue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será cancelado. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível. Informações para a tradução ([clique aqui para saber mais](#)).

• Ordenação:

Importante: Os textos devem ser editados em processador de texto (exemplo: Word da Microsoft®, Google Docs®, Writer®).

ARTIGO ORIGINAL

1- Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as *keywords* (*descriptors*). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.
- Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

2- Resumo

- Resumo de até 250 palavras.
- Estruturado em cinco seções:
Fundamento (racional para o estudo);
Objetivos;
Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
Resultados (apenas os principais e mais significativos);
Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).
- Solicita-se não citar referências no resumo.
- Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância estatística devidamente comprovada, por exemplo: "a medida aumentou, diminuiu" etc.).

3- Corpo do artigo:

Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

- Introdução: Sugerimos não ultrapassar 350 palavras.
Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê.
No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.

• **Métodos:** Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados. Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística). Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012. Descreva os métodos estatísticos ([clique aqui para informações sobre análise estatística](#)) utilizados para obtenção dos resultados e justifique.

• **Resultados:** Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas. É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.

• **Discussão:** Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

• **Conclusões:** Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados.

• **[Clique aqui para informações sobre artigo original de pesquisas clínicas/ensaios clínicos.](#)**

4- Agradecimentos

- Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.
- Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.
- Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

5- Figuras e Tabelas

- O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o [quadro resumido](#).

- Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar.

Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT.

Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.

- Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.

É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de imagens.

As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.

- Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

6- Referências bibliográficas

- A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal* (www.icmje.org).

- As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.

- Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

- Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

- As referências devem ser alinhadas à esquerda.

- Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

- Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.

- As abreviações da revista devem estar em conformidade com o *Index Medicus/Medline* – na publicação *List of Journals Indexed in Index Medicus* ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.

- Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (*International Standard Book Number*).

- Resumos apresentados em congressos (*abstracts*) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “*abstract*”.

- O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no [quadro resumido](#).

- Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.