

**PAULO ROBERTO SLUD BROFMAN**

**MONITORIZAÇÃO COMPUTADORIZADA NÃO INVASIVA  
DA REJEIÇÃO E INFECÇÃO EM PACIENTES COM  
TRANSPLANTE CARDÍACO.  
EVOLUÇÃO ATÉ 24 MESES.**

Trabalho acadêmico para Concurso de  
Professor Titular do Centro de Ciências  
Biológicas e da Saúde da Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná.

**1998**

# ILUSÕES DA VIDA

(Francisco Otaviano 1825-1889)

Quem passou pela vida em branca névem;  
E em plácido repouso adormeceu;  
Quem não sentiu o frio da desgraça;  
Quem passou pela vida e não sofreu;  
Foi espectro de homem, não foi homem;  
Só passou pela vida não viveu.

Dedico este trabalho aos Professores  
Doutores Domingo Marcolino Braile e  
Max Schaldach.

## ÍNDICE

• Sumário .....	1
• Introdução .....	2
• Casuística e Método .....	5
• Classificação dos graus de rejeição .....	8
• Equipamentos .....	9
• Protocolo de obtenção dos eletrogramas .....	15
• Procedimento da obtenção dos eletrogramas intramiocárdicos .....	15
• Processamento dos eletrogramas intramiocárdicos .....	15
• Extração dos parâmetros diagnósticos .....	19
• Geração do relatório .....	19
• Gravação dos eletrodoogramas intramiocárdicos .....	19
• Cálculo da qualidade do diagnóstico - Acuracia .....	21
• Resultados .....	22
• Discussão .....	39
• Conclusão .....	42
• Referências Bibliográficas .....	43

## **Monitorização computadorizada não invasiva da rejeição e infecção em pacientes com transplante cardíaco. Evolução até 24 meses.**

### **Sumário**

Um novo método para a monitorização da rejeição e infecção do coração transplantado é apresentado. Este baseia-se na análise de eletrogramas intramiocárdicos obtidos de batimentos cardíacos espontâneos e da resposta de ventrículos estimulados, usando a telemetria de marcapassos implantados.

A obtenção da resposta dos ventrículos estimulados é possível devido a eletrodos cardíacos com estrutura de superfície fractal.

Os eletrogramas intramiocárdicos são telemetricamente obtidos por uma estação de aquisição de dados, digitalizados através de um "notebook" e enviados via Internet a uma central de processamento de dados, onde é, automaticamente interpretados e retorna em forma de relatório com curva de tendências. Os parâmetros obtidos dos eletrogramas intramiocárdicos foram relacionados com rejeição de grau 2 ou mais confirmados com biopsia endomiocárdica.

Os resultados neste período de evolução relacionados a monitorização da rejeição e infecção e sua facilidade de aplicabilidade multicêntrica enfatizaram o potencial deste método, confirmados com uma sensibilidade de 80%, especificidade de 96,6% e uma qualidade de diagnóstico-acurácia de 92,3% para os eletrogramas intramiocárdicos obtidos dos batimentos cardíacos espontâneo e uma



sensibilidade de 81,8%, especificidade de 100% e uma qualidade de diagnóstico-accuracia de 94,9%, para os eletrogramas intramiocárdicos obtidos da resposta dos ventrículos estimulados.

## Introdução

Durante os últimos 13 anos um total de 30.000 corações foram foram transplantados de acordo com o Registro da Sociedade Internacional de Transplantes de Coração e Pulmão (1), no Brasil esta técnica é empregada em aproximadamente 80 pacientes ao ano (2).

Descreve-se uma possibilidade de sobrevivência de 80% em 3 anos e de 65% em 5 anos, com boa qualidade de vida, demonstrando ser uma ótima terapia quando comparados a história natural da doença em pacientes com cardiomiopatia em fase final (3). A boa evolução pós-operatória é relacionada com o efetivo controle, da rejeição da infecção e da terapêutica imunossupressora, entretanto algumas complicações ainda permanecem (4).

A rejeição aguda é observada principalmente durante o primeiro ano após o transplante. Tem sido encontrado também, ocasionalmente em biópsias de controle no pós-operatório tardio (5).

A rejeição em corações transplantados é diferente da observada em órgãos sólidos. Os sintomas quando clinicamente detectados, em geral são relacionados a função ventricular, traduzem um processo avançado de rejeição e esta pode determinar a falência do órgão em algumas horas, portanto é essencial a detecção da rejeição antes da necrose dos miócitos permitindo a reversão do processo (6).

A possibilidade de sobrevivência dos pacientes aumentou expressivamente após a instituição das biópsias do endocárdio (7).

Entretanto esta, não são isentas de riscos, são invasivas, determinam internamentos freqüentes do paciente, comprometendo a qualidade de vida, além de ser um procedimento caro (8).

Em geral a biópsia é realizada semanalmente durante o primeiro mês da operação, após, quinzenalmente por dois meses, mensalmente por mais 3 meses e a seguir a cada 2 a 3 meses, ou quando necessário. A biópsia é realizada em sala de hemodinâmica, sua obtenção e interpretação tem que ser por médicos experientes, uma vez que esta é subjetiva (9).

Outras técnicas tem sido utilizadas para a detecção da rejeição, principalmente as não invasivas. Métodos imunológicos como a monitorização cito-imunológica, (10), a monitorização da neopterin, (11) receptores da interleucina 2 (12), a da beta 2 microglobulina (13), e métodos de diagnóstico por imagem como ecodopplercardiografia (14), ressonância magnética (15) e a cintilografia (16). Estes interpretam contratilidade segmentar e/ou função ventricular, e quando demonstram disfunção já traduz rejeição em grau avançado.

Na primeira fase dos transplantes de coração a avaliação da amplitudes do QRS dos eletrocardiogramas, eram observadas e comparadas diariamente, um decréscimo da voltagem do sinal era relacionado a rejeição do órgão transplantado.

Nesta época a terapêutica imunossupressora era baseada na metilprednisolona e azotioprina. Em 1.982 um novo agente imunossupressor, a ciclosporina A, um específico agente supressor dos linfáticos T, foi introduzido na rotina clínica, modificando



significativamente para melhor a sobrevivência dos pacientes transplantados. A utilização desta droga mudou a fisiopatologia da rejeição tornando o edema do miocárdio menos pronunciado, com isto o eletrocardiograma convencional perdeu o valor diagnóstico (17).

Buscou-se ainda nos parâmetros eletrocardiográficos, obter avaliação da rejeição utilizando-se de métodos mais sofisticados, como a configuração ortogonal e análise de sinal de alta resolução, demonstrando moderada sensibilidade e especificidade, (18).

Com a possibilidade de obtenção de eletrocardiogramas intramiocárdicos de maneira não invasiva com boa reprodutibilidade através da tecnologia atual utilizada em marcapassos, muitas investigações experimentais e clínicas demonstraram forte influência da rejeição aguda naqueles, obtidos após batimentos cardíacos espontâneos (19, 20, 21).

Devido a uma não uniformização destes, buscou-se na resposta do ventrículo estimulado, as medidas necessárias para a correlação com a rejeição (22).

Inicialmente a obtenção destes sinais através da telemetria dos marcapassos não foi possível, porque a captação de sinais em milivolts de magnitude imediatamente após um estímulo, de muitos volts e o desequilíbrio entre o eletrodo (metálico, carregador de carga de elétrons) e o tecido (eletrolito, carregador de carga de íons), determinavam um artefato de polarização, causando distorções do sinal eletrofisiológico impedindo a sua análise (23).

Com o desenvolvimento de um eletrodo com estrutura de superfície fractal, que não determina este artefacto de polarização, conseguiu-se através do mesmo, estimular e sentir o coração obtendo-

se o eletrograma intramiocárdio e sinais eletrofisiológicos de baixa frequência, sendo isto importante na captação da atividade elétrica durante a fase de repolarização (24).

### **Casuística e Método**

Doze pacientes (10 masculinos e 2 femininos) submetidos a transplante de coração foram estudados prospectivamente entre junho de 1.996 e maio de 1.998. Na época do transplante a idade variou de 27 a 64 anos (com média de  $42.08 \pm 13.82$  anos). O tempo de evolução compreendeu de 18 dias a 24 meses. A indicação do transplante foi a cardiomiopatia dilatada em 10 pacientes e a cardiomiopatia isquêmica em 2 pacientes. As operações foram realizados nos Hospitais de Clínica da Universidade Federal do Paraná e na Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, usando a técnica operatória modificada de Lower e Shumway (25).

Foram implantados eletrodos endocavitários em 8 pacientes e epimiocárdicos em 4 pacientes.

Nos pacientes em que utilizou-se eletrodos endocavitários, posicionados em átrio direito e em ventrículo direito, foi devido aos pacientes terem sido transplantados entre 1 a 4 meses anteriormente.

Os implantes foram realizados na sala de hemodinâmica do Hospital Universitário Cajuru-PUC e os eletrodos foram posicionados naquelas cavidades através da veia cefálica esquerda, dissecada no sulco delto peitoral ou por punção de veia subclávia esquerda.



Os eletrodos atriais foram de fixação ativa (em saca-rolha) e os eletrodos ventriculares foram de fixação passiva (com aletas de silicone).

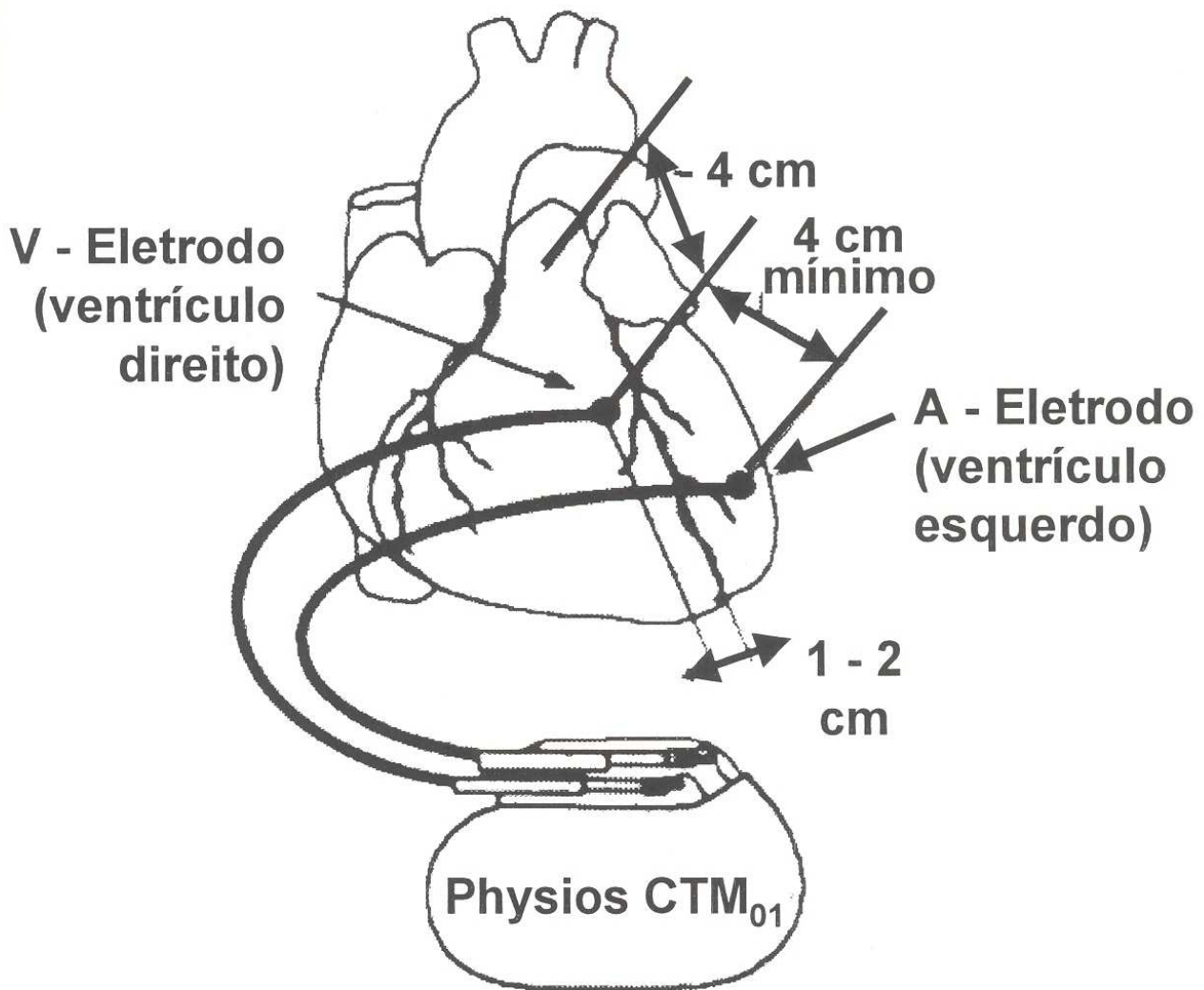
Após as medidas de limiar de comando, sensibilidade da onda P ou R e resistência do eletrodo, aqueles foram fixados, confeccionando-se bolsa subcutânea entre o tecido celular subcutâneo e o músculo peitoral esquerdo, conectaram-se os eletrodos ao gerador de marcapasso. Este foi posicionado na bolsa e a incisão operatória suturada por planos.

Os eletrodos epimiocárdicos foram implantados, um em ventrículo direito e outro em ventrículo esquerdo separados por 4 centímetros, durante a operação do transplante cardíaco, (figura 1). As medidas elétricas foram as mesmas obtidas com eletrodos endocavitários, a seguir foram tunelizados para região do hipocondrio esquerdo logo abaixo dos arcos costais confeccionando-se a bolsa entre o tecido celular subcutâneo e o músculo reto abdominal esquerdo, conectando-se o eletrodo do ventrículo esquerdo no canal atrial e o do ventrículo direito no canal ventricular do gerador de marcapasso sendo este posicionado na bolsa, o ato operatório foi completado com sutura por planos.

Os geradores de marcapasso apesar de serem de dupla câmara foram programadas em modo VVI com frequência de 40 estímulos por minuto, com exceção de 1 paciente que por apresentar importante bradicardia sinusal no pós-operatório o gerador foi programado em modo DDD com frequência mínima de 60 e máxima de 160 estímulos por minuto, com intervalo átrio ventricular de 175 milisegundos.



Figura 1



Na terapêutica imunossupressorica foram utilizados cyclosporina A, azatorina e metilprednisolona. Antibióticos de longo aspecto foram utilizados durante 10 dias de pós-operatório.

As rejeições foram tratadas com metilprednisolona, anticorpos linfócitos T ou bloqueadores da interleucina 2.

### **Classificação em graus da rejeição**

No protocolo de segmento, de ambos os hospitais as biópsias endocavitárias foram realizadas por punção percutânea transvenoso usando a técnica de Canes (7) com a freqüência já descrita anteriormente. Biópsias adicionais foram realizadas em caso de febre, infecção viral e mudanças no estado clínico do paciente.

Foram recolhidas 5 peças de miocárdio usando um biótomo 6,5 "French" (MKA-7, Fehling Surgical Instruments, Marietta, USA). O diagnóstico histológico foi realizado pelo mesmo grupo de patologistas e os resultados foram classificados de acordo com a nomenclatura da Internacional Society for Heart and Lung Transplantation.

Estandartização do grau de rejeição da biópsia cardíaca de acordo com a Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão.

<b>GRAU</b>	<b>NOMENCLATURA</b>
0	sem rejeição
1a	focal (Perivascular or Intersticial) infiltrado sem necrose
1b	difuso com escasso infiltrado sem necrose
2	focal somente com infiltrado generalizado e/ou lesão focal no miócito
3a	infiltrado multifocal generalizado e/ou lesão de miócito
3b	processo inflamatório difuso com necrose
4	polimorfos difusamente infiltrados, edema, hemorragia, vasculite, com necrose

## Equipamentos

O gerador de marcapasso utilizado é comercialmente disponível (Physios CTM 01, Biotronik, Berlin, Germany) com capacidade telemétrica que permite transmitir e receber sinais na frequência modulada analoga entre 0.3Hz a 200 Hz.

O circuito de telemetria tem a função de transmitir e receber informações do gerador de marcapasso para o programador e vice-versa. Esta telemetria de dupla via é chamada de telemetria bidimensional.

Os parâmetros programáveis do gerador, bem como dados armazenados em sua memória, podem ser interrogados e trazidos a tela do programador. Da mesma forma os dados selecionados podem ser transmitidos para o gerador implantado.

Essa interrogação/transmissão é realizada através de um acoplamento de rádio-frequência, cada gerador tem uma banda de frequência específica em que o sistema deve operar.

Os eletrodos com estrutura de superfície fractal, foram utilizados de maneira endocavitárias (TIR 60-BP, TIJ 53-BP, Biotronik, Berlin, Germany) e epimiocárdicos (ELC54 VP, Biotronik, Berlin, Germany).

Os eletrodos com estrutura de superfície fractal, tem como característica, a extremidade ser revestida por pequenas hemi-esferas, o aumento dessas, revela cada uma das hemi-esferas, são novamente cobertas por hemi-esferas cada vez menores. Cada duplicação, resulta em aumento de área de superfície ativa por um fator de 2, dando origem a um aumento total na área da superfície ativa por um fator  $2^N$



Este resulta em um aumento significativo da área de superfície ativa e capacitância de Helmholtz por um fator de mais de 1000. Este aumento da área da superfície, obtida pela estrutura de superfície fractal, sem que haja aumento do diâmetro da ponta do eletrodo, acarreta na interface eletrodo-coração, uma baixa tensão de polarização. (figuras 2 e 3)

Sendo assim, estes eletrodos têm como objetivo proporcionar uma redução significativa do limiar de estimulação bem como uma maior estabilidade na detecção de potenciais intracardíacos a longo prazo, tendo como princípio o aumento da área de superfície eletroquímica e evitar o artefato de polarização comum aos eletrodos convencionais. (figura 4)

Os eletrogramas intramiocárdicos obtidos durante os batimentos cardíacos espontâneos e dos ventrículos estimulados, são transmitidos telemetricamente e adquiridos em uma unidade de aquisição de dados (CTM 1.001, Berlin, Germany) e digitalizadas através de "notebook" (T 2130CS / 520 Toshiba, Japan). (figura 5)

Este mesmo sistema é usado para agregar dados relevantes (resultados das biópsias endocárdicas, quadro infeccioso, medicação, etc), e serve como terminal de comunicação com a Internet.

Esta conexão providencia a troca de dados entre o hospital e a estação central de processamento da Universidade de Graz na Áustria, uma senha é usada para a segurança da transmissão.

Esta estação central de processamento de dados (DEC station 5000/240, Ultrix 4.2, Digital, Maynard, MA, USA) com um "software" especialmente desenvolvido, baseado no matlab (the mathWorks, Inc, Natick, MA, USA) tem a característica de gerenciar e processar os

## Figura 2

### Princípio Fractal





**Figura 3**

**Eletrodos com Estrutura de Superfície Fractal**  
**Microfotografias**

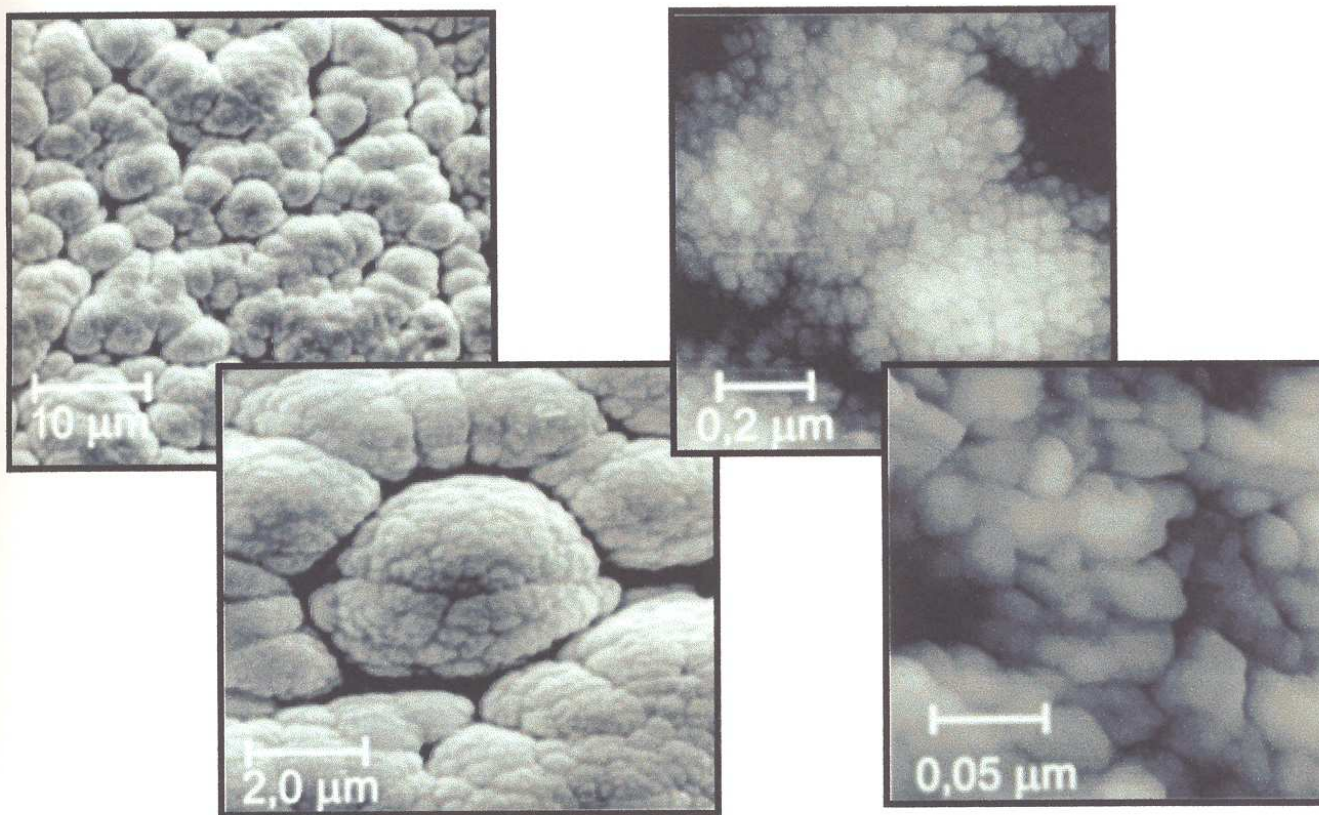
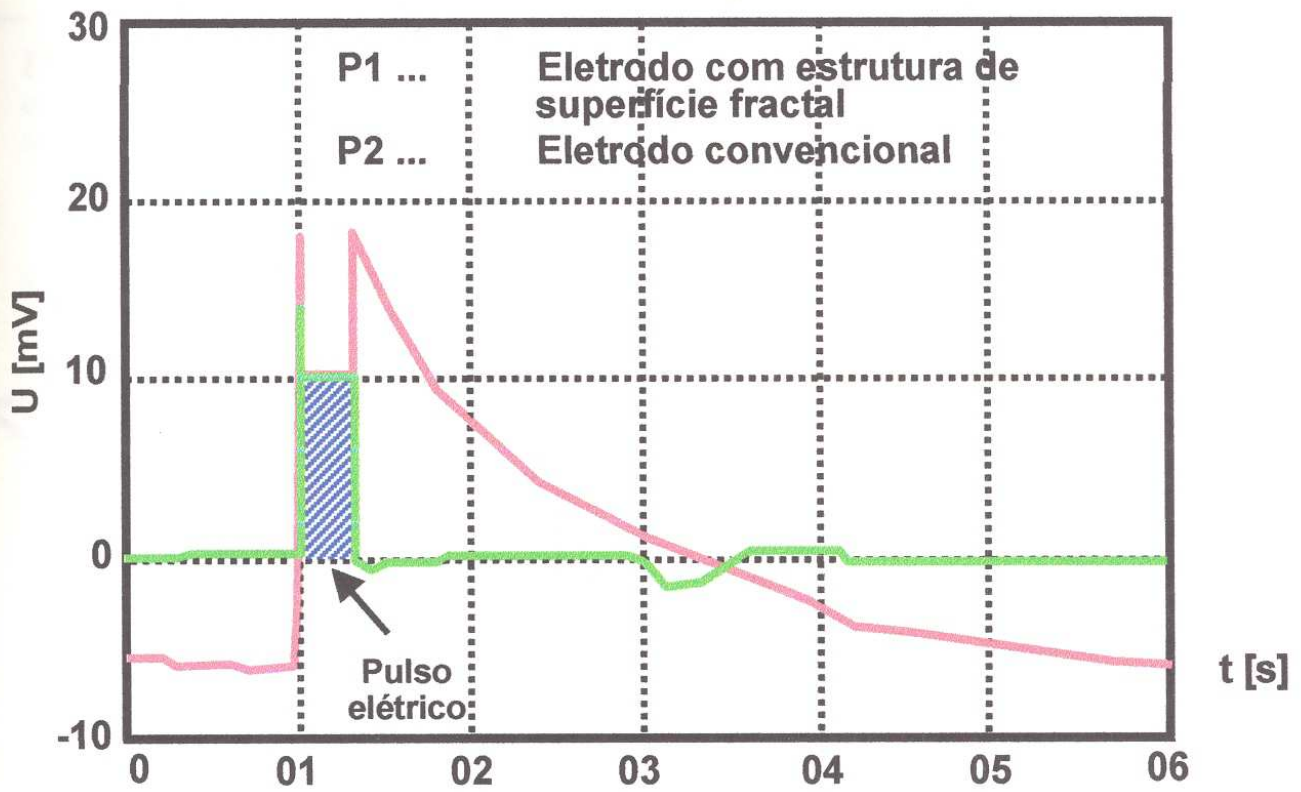
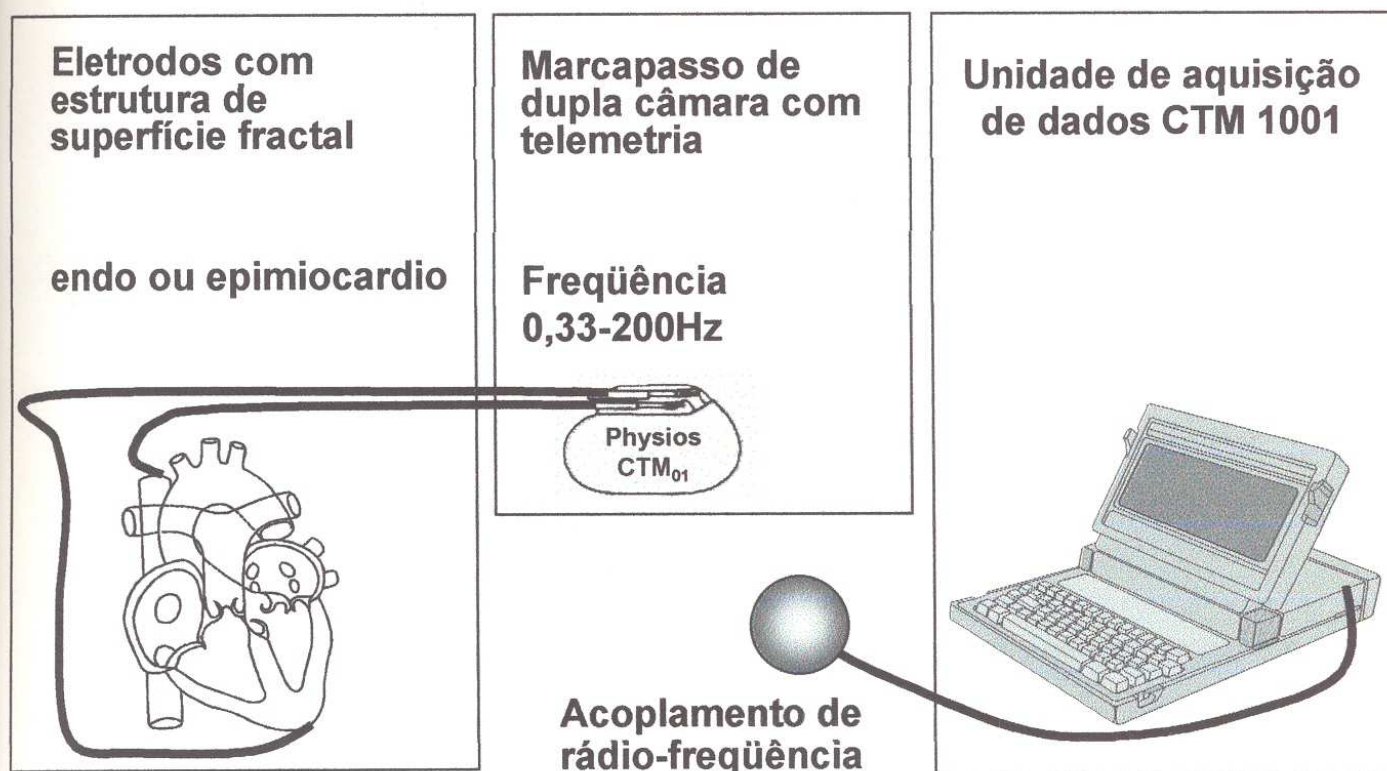


Figura 4

Comparação entre Diferentes Eletrodos



**Figura 5**  
**Equipamentos**





eletrogramas intramiocárdicos e os dados recebidos, gerando um relatório em forma de curva de tendências.

O processamento dos sinais inicia-se automaticamente após o recebimento dos eletrogramas intramiocárdicos.

A curva de tendências é retornada usando as mesmas vias da Internet, com os devidos símbolos de alertamento de evolução. (figura 6)

### **Protocolo de obtenção dos eletrogramas intramiocárdicos:**

Durante a 1ª semana os sinais são captados diariamente, após 2 vezes por semana até completar o 1º mês, a seguir semanalmente até completar o 2º mês e a partir daí mensalmente, ou quando necessário.

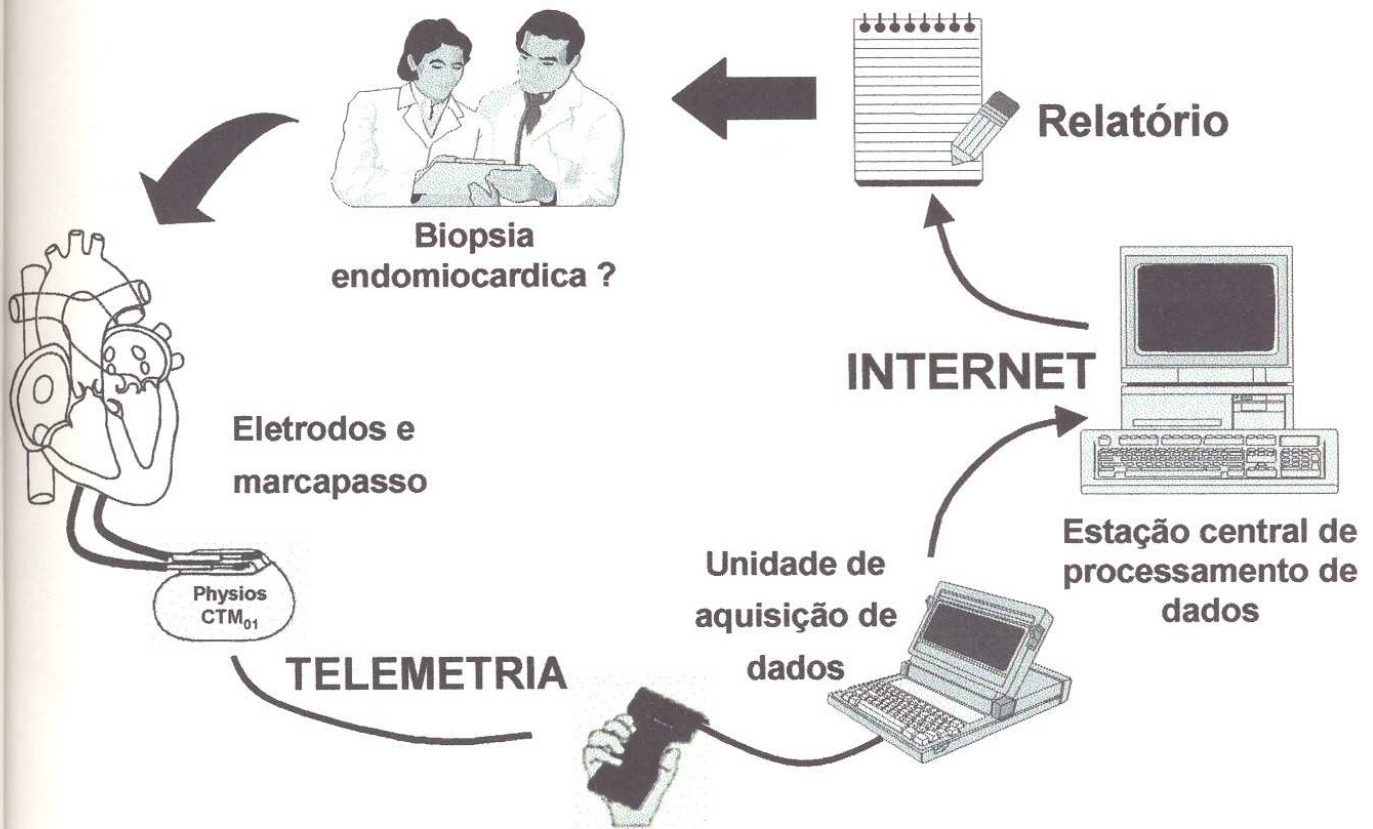
### **Procedimento da obtenção dos eletrogramas intramiocárdicos:**

- a) O paciente deve descansar por 15 minutos e que não ter comido na última hora;
- b) paciente deve permanecer em decúbito dorsal, não movimentar-se e nem falar durante as medidas;
- c) o horário de avaliação é realizado entre às 09:00 horas e 11:00 horas da manhã;
- d) a frequência de estimulação, voltagem de saída do gerador e o tempo de captação dos eletrogramas são sempre constantes.

### **Processamento dos Eletrogramas Intramiocárdicos**

A seqüência dos eletrocardiogramas obtidos são processadas automaticamente de acordo com:

Figura 6



Símbolos de alertamento de evolução  
(! atenção, \* infecção, O terapêutica Imunosupressora)



### 1) Detecção do batimento cardíaco.

A detecção é baseada na comparação de sinais e se estão dentro de um limiar de captação. Um período refratário de 350 milisegundos é usado para impedir a multiplicidade de detecção do mesmo evento.

### 2) Classificação dos batimentos.

A análise do sinal é realizada para cada batimento cardíaco, evitando-se erros subseqüentes para cálculo do parâmetro que podem ser causados por batimentos aberrantes (fusão de sinais de batimentos ectópicos durante o ritmo espontâneo, etc).

O processamento se faz em duas partes. A classificação grosseira que checa durante cada batimento uma série de características específicas de morfologia (diferenciação entre batimentos espontâneos e o ventrículo estimulado) e a técnica de correção cruzada, com refinamento de selecionar todos os eventos identificados na classificação anterior, dividindo-os em subgrupos.

### 3) Análise do ritmo.

Basea-se no acoplamento, do intervalo, do tipo de evento e da variabilidade da frequência cardíaca.

### 4) Média dos batimentos cardíacos.

Este procedimento é executado para suprir as variações fisiológicas de batimento a batimento (principalmente devido a respiração). O resultado da média dos eletrogramas intramiocárdicos consiste de todos os batimentos de cada subgrupo. O tempo até o extremo negativo para o batimento espontâneo e o tempo do declive negativo dos batimentos estimulados são usados como pontos de confiança para um alinhamento temporal. (figura 7)

Figura 7

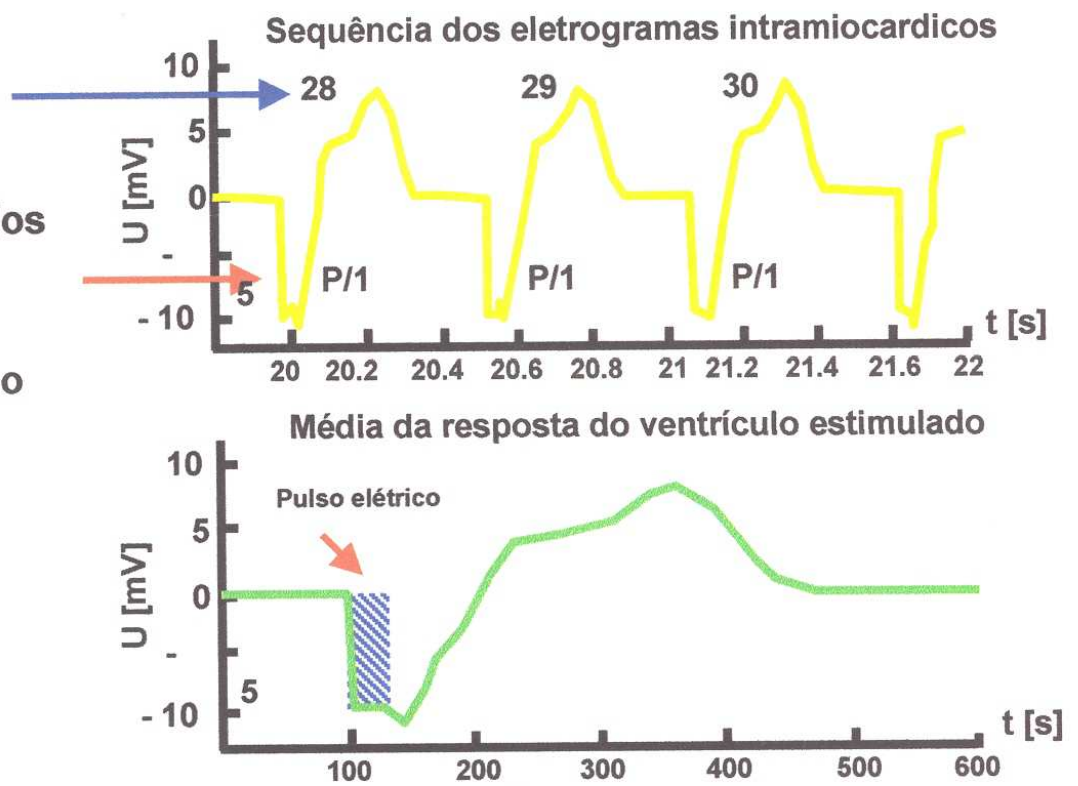
# Processamento dos Eletrogramas Intramiocárdicos

1. Detecção dos batimentos cardíacos

2. Classificação dos batimentos

3. Análise do ritmo

4. Média



## **Extração dos parâmetros diagnósticos**

Na análise dos eletrogramas intracavitários, identificam-se os parâmetros sensitivos de rejeição e de infecção, através da amplitude do QRS dos batimentos espontâneos e da relação máxima (slew rate) entre a amplitude da parte descendente da fase de repolarização e tempo, na resposta do ventrículo estimulado para a rejeição e a duração desta medida do início do estímulo à intersecção da curva de repolarização com a linha de base, para a infecção. (figura 8)

## **Geração do Relatório**

Apresenta-se em forma de curva de tendências sendo uma adição aos resultados da análise dos sinais das últimas gravações. O relatório contém os indicativos dos parâmetros sensitivos, relacionados com dados importantes do paciente (resultado das biópsias, quadro infeccioso, terapia medicamentosa) apoiando a interpretação da curva.

O relatório é arquivado na central de dados e retornado ao hospital através da Internet.

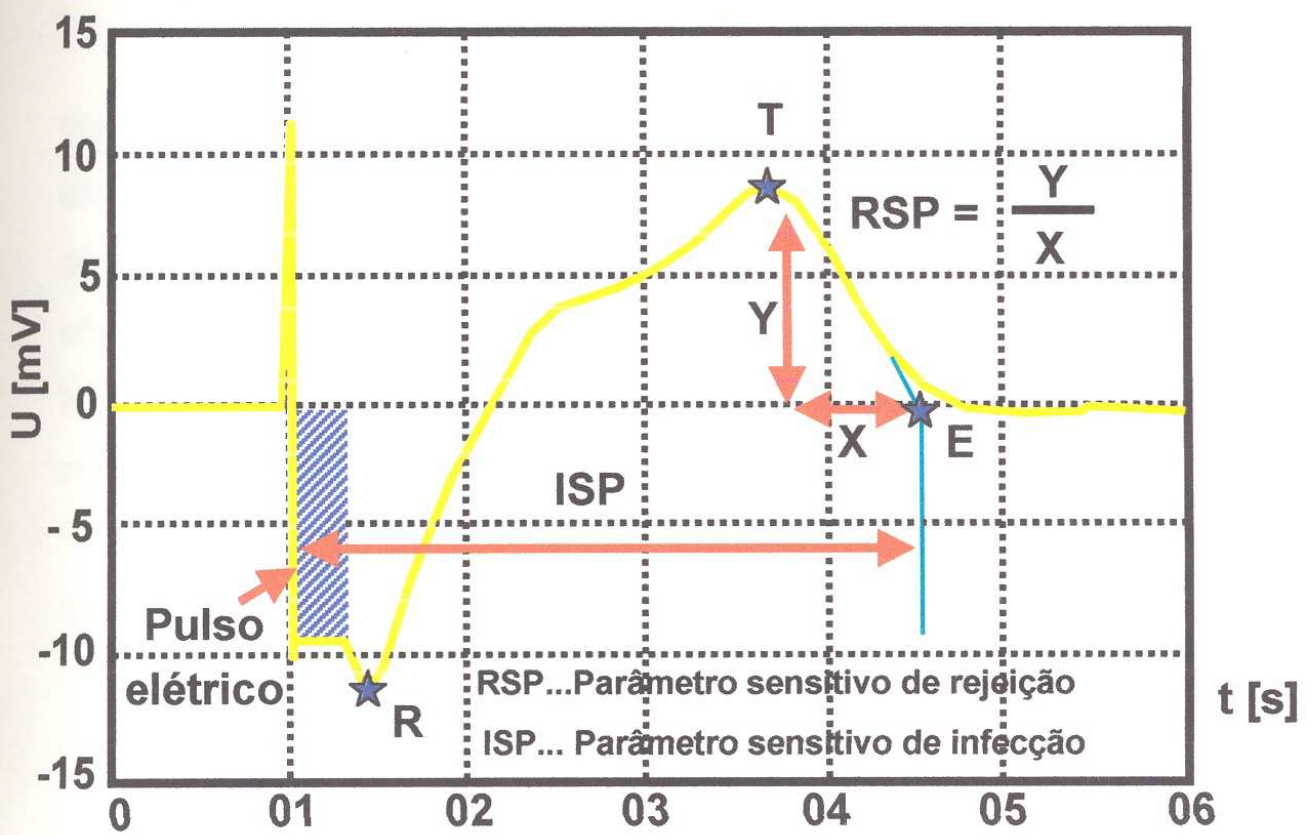
## **Gravação dos eletrogramas intramiocárdicos**

Os eletrogramas intramiocárdicos dos ventrículos estimulados são obtidos com o marcapasso intramiocárdicos estimulando de forma unipolar a uma frequência de 100 estímulos por minuto, amplitude de pulso de 4.8 volts e duração de pulso de 0.5 milisegundos. O marcapasso transmite um pulso elétrico calibrado de - 10 milivolts com



Figura 8

Extração dos Parâmetros Diagnósticos



uma duração de 30 milisegundos, permitindo uma padronização constante de resposta.

Os eletrogramas intramiocárdicos dos batimentos cardíacos espontâneos são obtidos em cada eletrodo, por 1 minuto.

### **Cálculo da qualidade do diagnóstico - Acuracia**

Nos pacientes em que foram implantados eletrodos epimiocárdicos durante o transplante cardíaco, as análises dos eletrogramas intramiocárdicos das duas primeiras semanas não foram consideradas devido a possíveis alterações pós-isquêmicas e os efeitos agudos da interface eletrodo-tecido comumente encontradas. Nos eletrodos endocárdicos as análises dos cinco primeiros dias de segmento de pós-operatório, também não foram consideradas.

Este cálculo é usado como um modelo retrospectivo de diagnóstico. Calculam-se a sensibilidade (SENS), especificidade (SPEC), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) obtendo-se a qualidade do diagnóstico-acuracia (DQI), de acordo com as seguintes fórmulas:

$$A) \quad SENS = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$B) \quad SPEC = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$C) \quad VPP = \frac{TP}{TN + EP}$$

$$D) \quad VPN = \frac{TN}{TN + FN}$$

$$E) \quad DQI = \sqrt{SENS \times SPEC}$$



DEFINIÇÕES	
TP	Número de registros verdadeiro-positivo
FP	Número de registros falso-positivo
TN	Número de registros verdadeiro-negativo
FN	Número de registros falso-negativo

TP	Número de registros verdadeiro-positivo
FP	Número de registros falso-positivo
TN	Número de registros verdadeiro-negativo
FN	Número de registros falso-negativo

## Resultados

Quatro pacientes faleceram no seguimento, sendo 1 no pós-operatório imediato (18 dias) por rejeição aguda e três no pós-operatório tardio (2, 23 e 24 meses) por infecção viral, sepsis por doença inflamatório pélvica aguda, e por rejeição (quadro 1). Não foram relatados problemas em nenhum dos marcapassos implantados, com exceção de um caso de migração do eletrodo atrial para o ventrículo. Esta situação detectou-se durante um exame e foi baseado na mudança da morfologia do sinal no respectivo eletrodo, não resultando em nenhum prejuízo ao paciente.

Foram obtidos no seguimento 776 gravações durante 214 exames, com média de 64,  $66 \pm 31.2$  (16-120) gravações por paciente durante  $17,83 \pm 7.36$  (4-30) exames por pacientes. Em contra-partida foram realizadas 39 biópsias endomiocárdicas, perfazendo uma média de  $3,21 \pm 1.44$  por paciente. (quadro 2)

Foram detectadas 11 episódios de rejeição em 7 diferentes pacientes e 1 episódio de infecção em 1 paciente. Em 6 episódios a terapêutica para rejeição foi iniciada baseando-se exclusivamente na análise do eletrograma.

**Quadro 1 - Dados dos pacientes submetidos a implantes de marcapasso para avaliação de rejeição no transplante cardíaco**

	S.G.R. ## CWB01	J.L.T. CWB02	L.H.P.## CWB03	D.S. CWB04	O.L.S. CWB05	J.L. CWB06
Idade	27	32	45	22	64	50
Sexo	f	m	f	m	m	m
Data do transpl.	07/03/96	12/04/96	01/02/96	20/04/96	21/08/96	10/11/96
Data do impl.	25/06/96	25/06/96	25/06/96	25/06/96	22/10/96	17/12/96
N. avaliações	20	19	22	30	25	24
N. biópsias	5	5	1	7	4	4

## óbitos:

CWB01 05/1998 sepsis devido doença inflamatória pélvica aguda  
 CWB03 12/1997 rejeição

	P.P.O. CWB07	A.L. CWB08	E.T.## CWB09	J.A.S. CWB10	D.S.## CWB11	J.V.S. CWB12
Idade	28	54	60	31	45	47
Sexo	m	m	m	m	m	m
Data do transpl.	07/11/96	16/04/97	22/06/97	23/07/97	26/04/98	07/05/98
Data do impl.	17/12/96	15/05/97	22/06/97	23/07/97	26/04/98	07/05/98
N. avaliações	18	9	4	17	16	10
N. biópsias	4	2	1	3	1	2

## óbitos:

CWB09 07/1997 rejeição aguda  
 CWB11 06/1998 infecção viral

## Quadro 2

### Grupo de pacientes avaliados

	Média	Mín.	Máx.
Pacientes	12 (2 feminino)	-	-
Pacientes vivos	8	-	-
Idade no implante	42,08 ± 13,82 anos	22	64
Total de exames	214	-	-
Exames/paciente	17,83 ± 7,36	4	30
Total de gravações	776	-	-
Gravações/paciente	64,66 ± 31,21	16	120
Total de biópsias	39	-	-
Biópsias/paciente	3,21 ± 1,44	1	7

26/06/98



A maioria dos episódios de rejeição foram detectadas pela análise dos eletrogramas intramiocárdicos e confirmados, pelas biópsias endocárdicas. Uma paciente que apresentou grave alteração psíquica após a operação de transplante, recusou após o implante do marcapasso a realizar as biópsias endomiocárdicas, com uma exceção, sendo acompanhada apenas pelos eletrogramas intramiocárdico, foram detectados 2 episódios de rejeição, iniciado a terapêutica, sendo o último fatal para paciente.

Nos dois pacientes que faleceram por infecção a curva de tendências do parâmetro de sensibilidade para infecção foi demonstrado em um deles, no outro não foi realizado nenhum exame durante o período de infecção, por estar internada em outro hospital para realizar apendicectomia supurada que generalizou em sepsis.

As curvas de tendências dos doze pacientes, com as respectivas biópsias endocárdicas são apresentadas nos gráficos (1 a 12).

A análise do cálculo de qualidade de diagnóstico ou acuracia apresentou uma sensibilidade de 80%, de especificidade de 96,6% valor predictivo positivo de 88,9% valor predictivo negativo de 93,3%, com uma acuracia de 92,3% para a análise dos eletrogramas intracavitários obtidos dos batimentos cardíacos espontâneos e uma sensibilidade de 81,8% de especificidade de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 93,3%, com uma acuracia de 94,9% para a análise dos eletrogramas intramiocárdicos obtidos da resposta dos ventrículos estimulados (quadro 3).

GRÁFICO - 1

REPORT / PAGE 1

"CWB01"

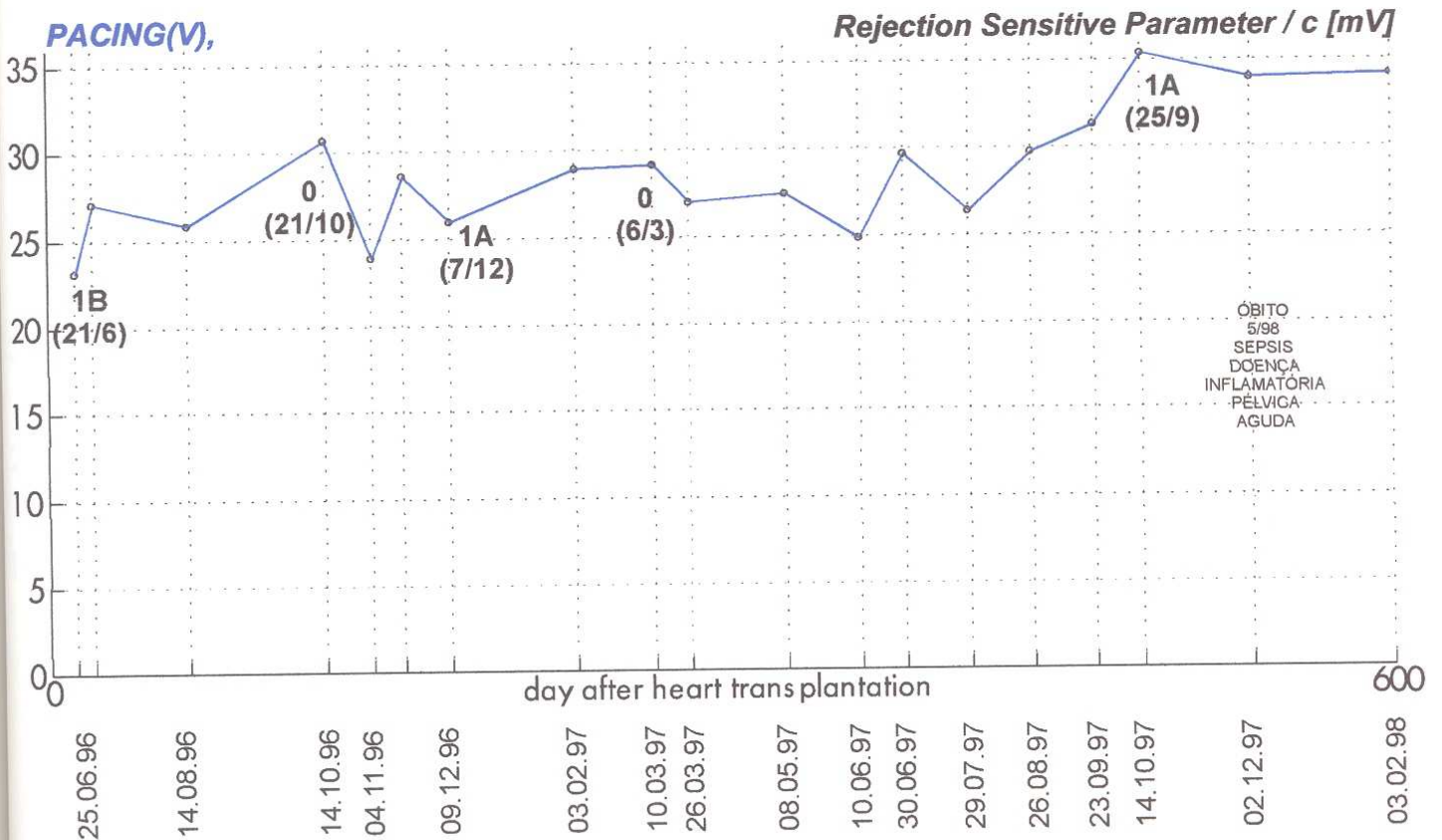
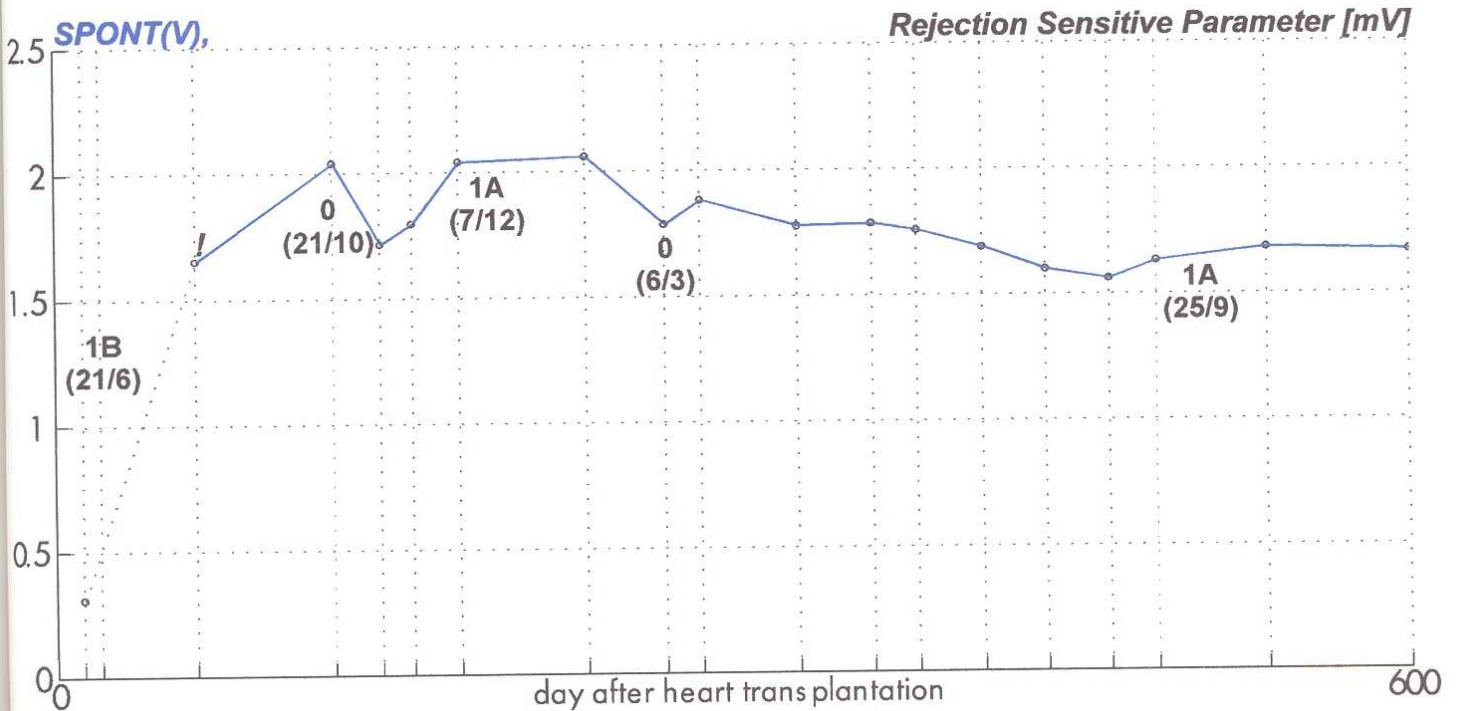
Suely Romualdo

04.11.1998 / 10:18:10

20.03.1969

NOTE: *transvenous leads, no recordings from today*

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm 85  34.032	03.02.1998	14:28:00	std	85 bpm	spont	100%
ctm 85  34.033	03.02.1998	14:33:00	std	110 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 27.06.1998



GRÁFICO - 2

REPORT / PAGE 1

"cwb02"

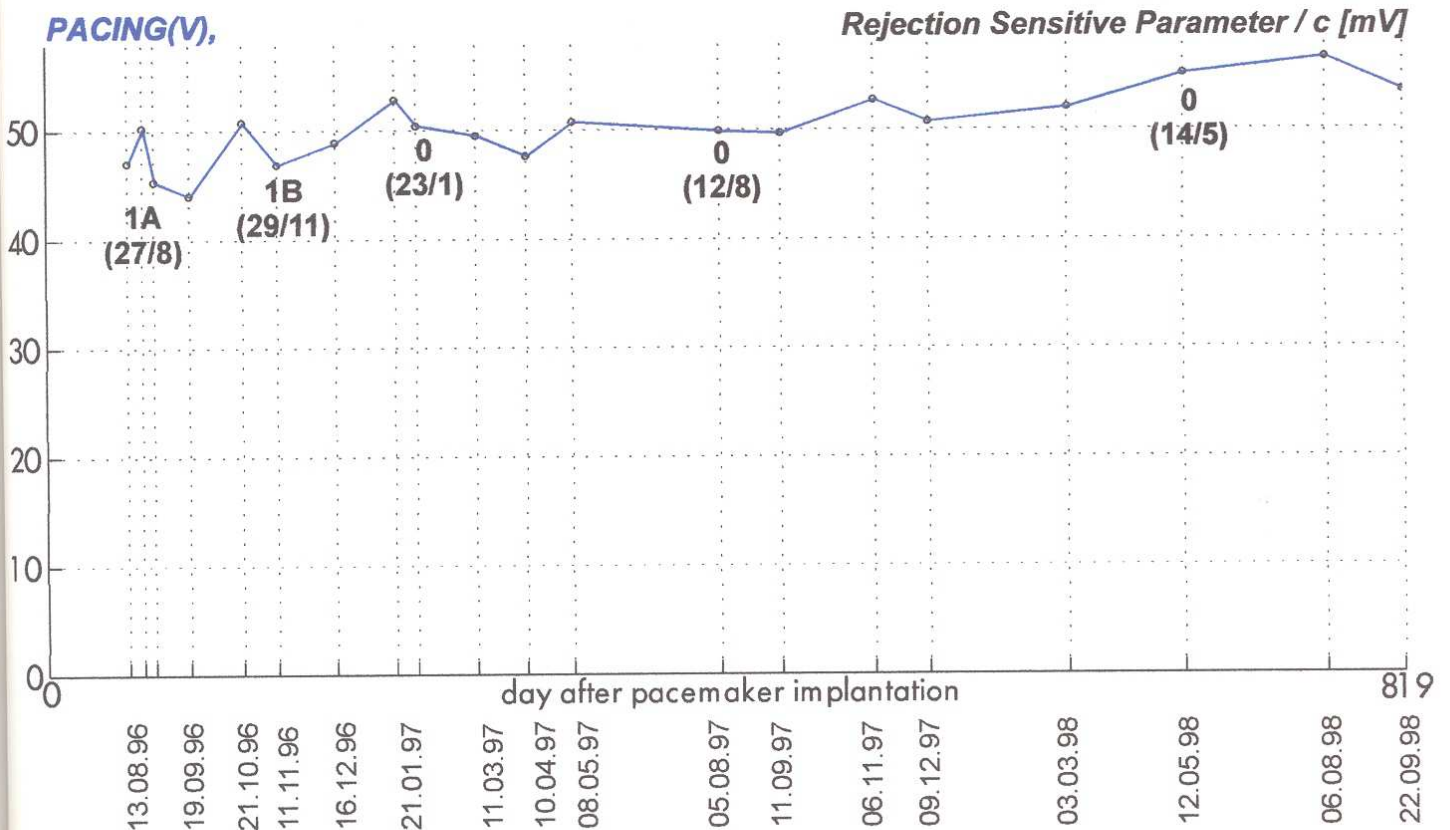
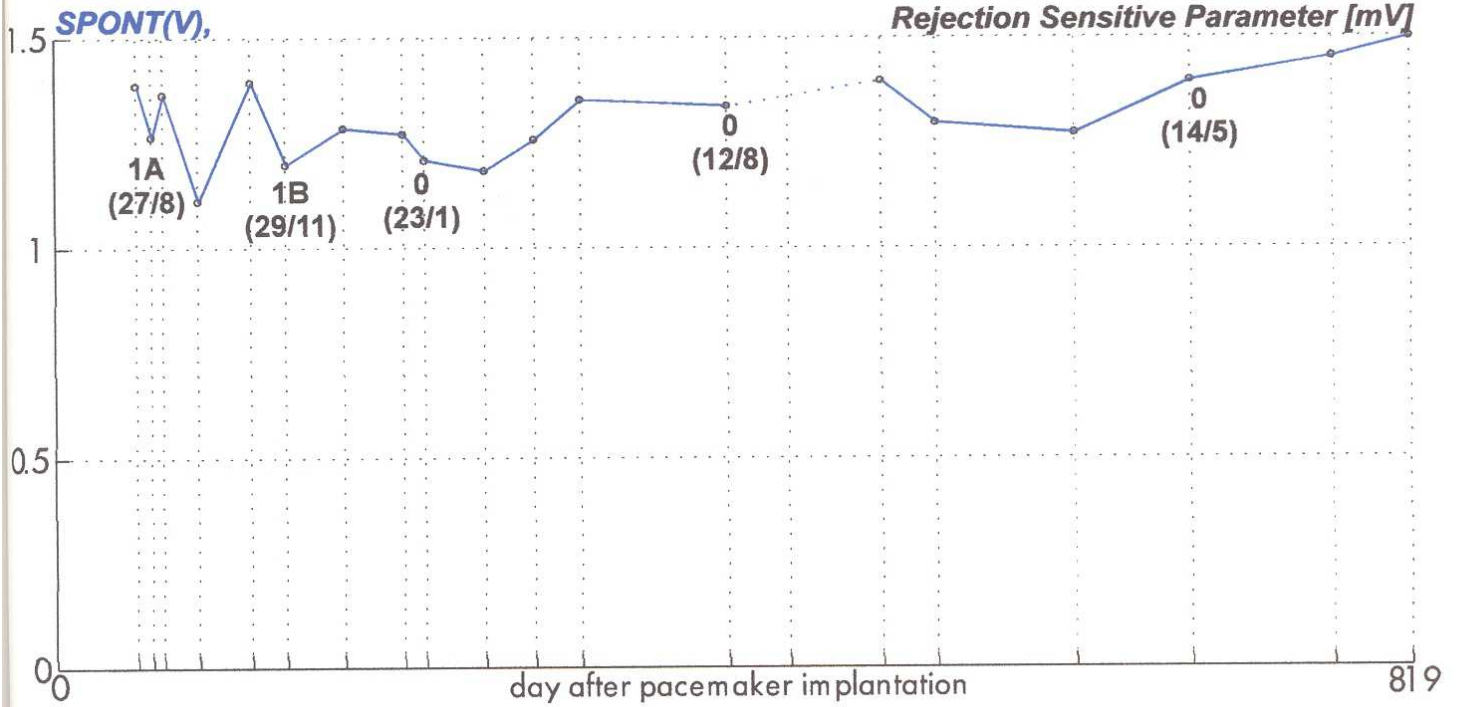
Jose Telma

04.11.1998 / 10:19:14

26.10.1964

NOTE: *transvenous leads, no recordings from today*

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm851 35.050	22.09.1998	11:09:00	std	73 bpm	spont	100%
ctm851 35.051	22.09.1998	11:12:00	std	73 bpm	spont	100%
ctm851 35.052	22.09.1998	11:14:00	std	-		
ctm851 35.053	22.09.1998	11:17:00	std	100 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998



GRÁFICO - 3

REPORT / PAGE 1

"cwb03"

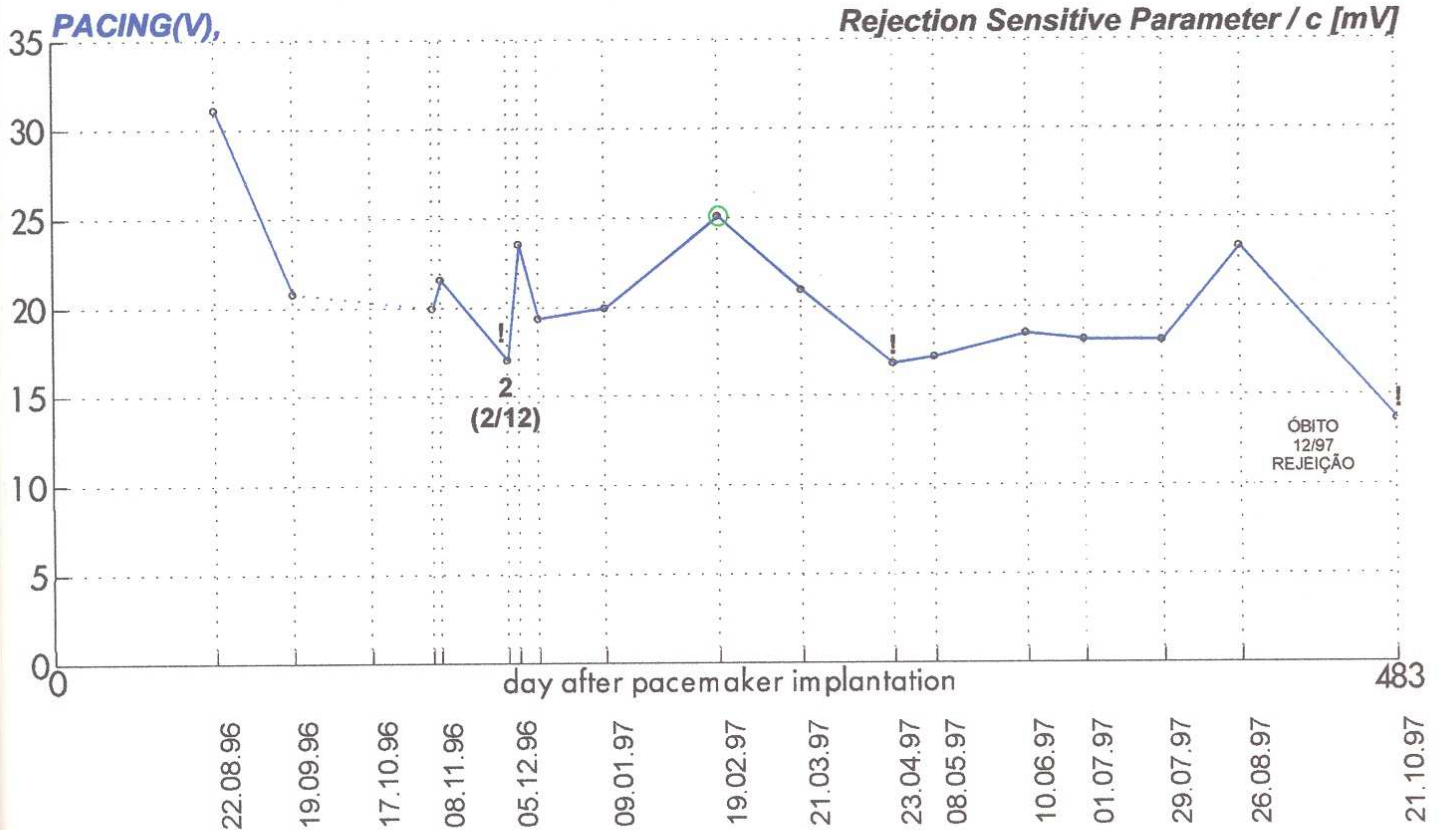
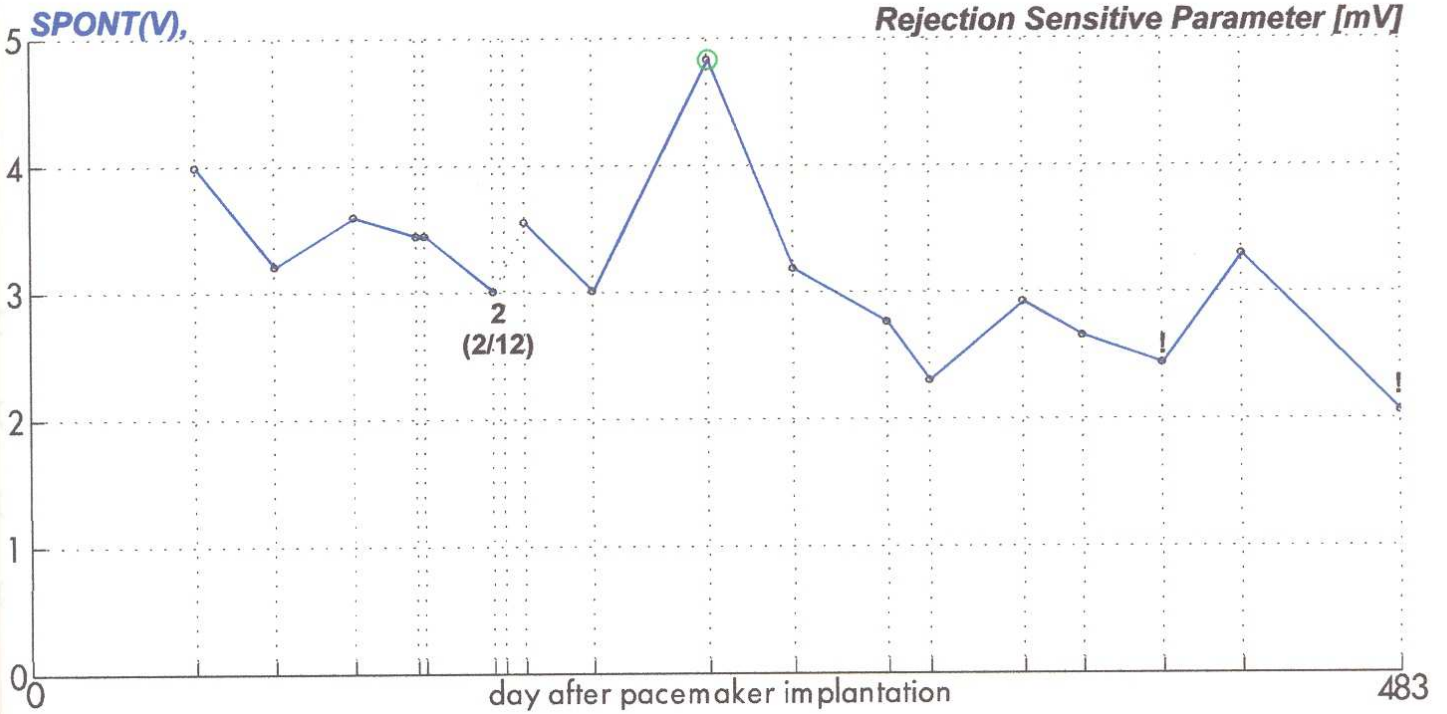
Paula Lenita

04.11.1998 / 15:08:35

02.07.1951

NOTE: transvenous leads, no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
CTM 851 36.01 5	21.10.1997	14:18:00	std	104 bpm	spont	100%
ctm 851 36.01 6	21.10.1997	14:22:00	std	115 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

GRÁFICO - 4

REPORT / PAGE 1

"CWB04"

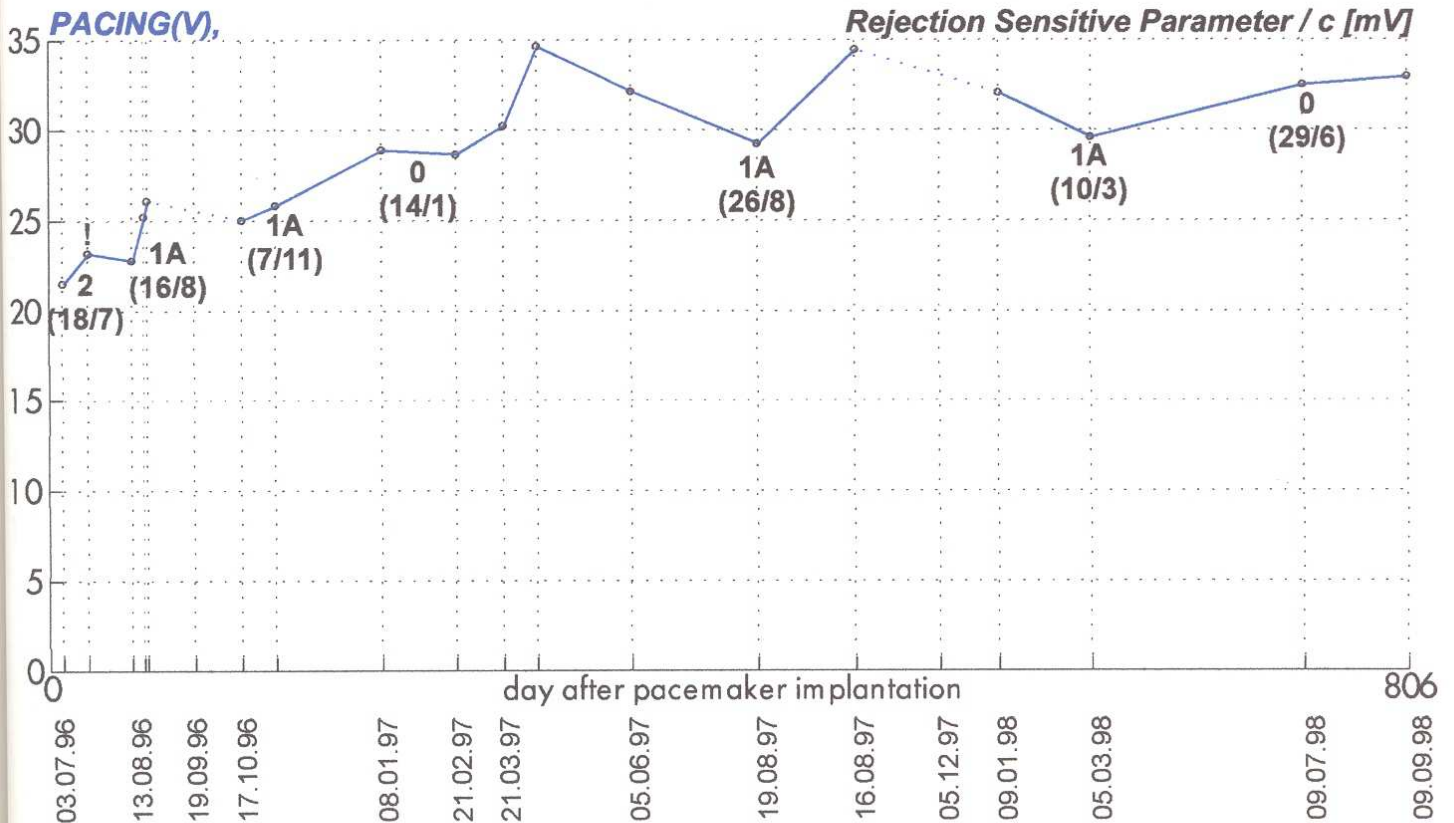
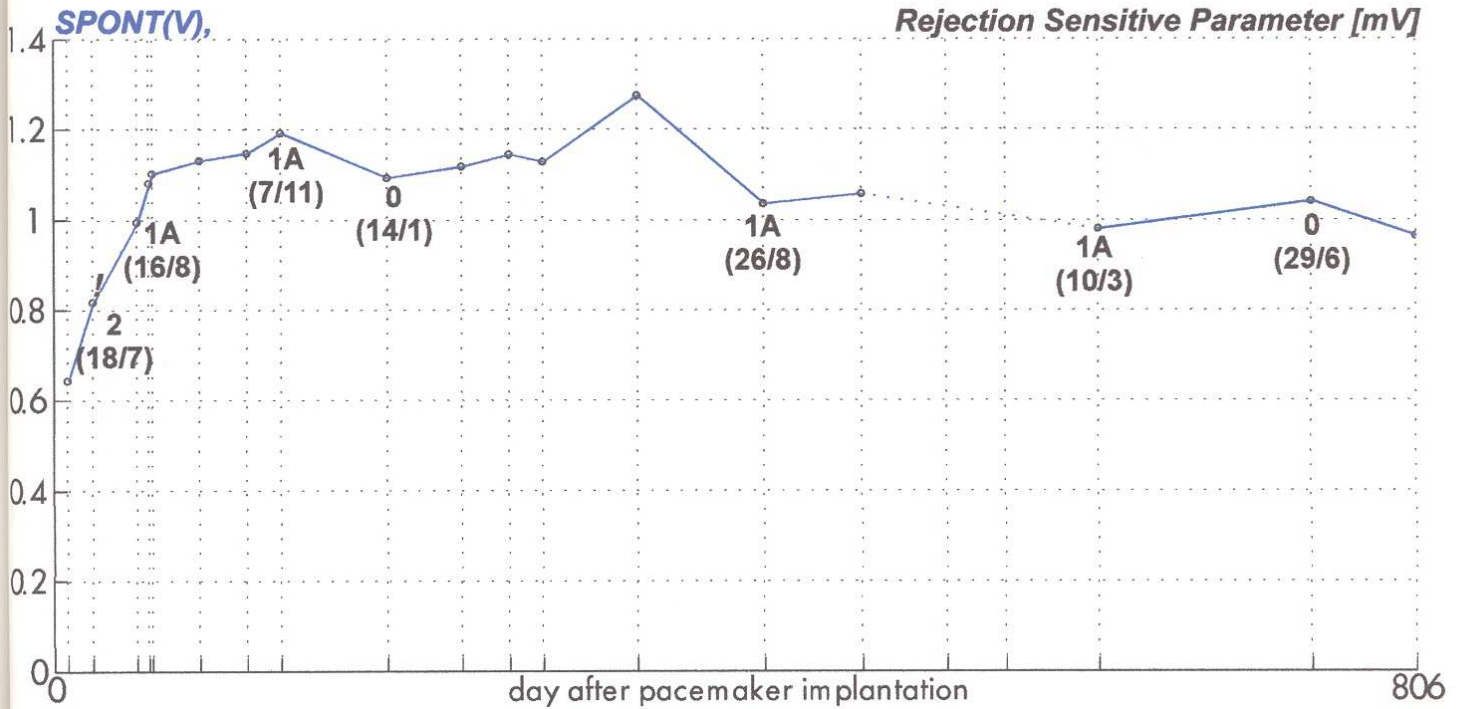
Dionizio Senkio

04.11.1998 / 10:20:37

15.10.1974

NOTE: *transvenous leads, no recordings from today*

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm851 37.042	09.09.1998	10:49:00	std	85 bpm	spont	100%
ctm851 37.043	09.09.1998	10:51:00	std	83 bpm	spont	100%
ctm851 37.044	09.09.1998	10:53:00	std	100 bpm	evoked	100%
ctm851 37.045	09.09.1998	10:55:00	std	100 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

GRÁFICO - 5

REPORT / PAGE 1

"CWB05"

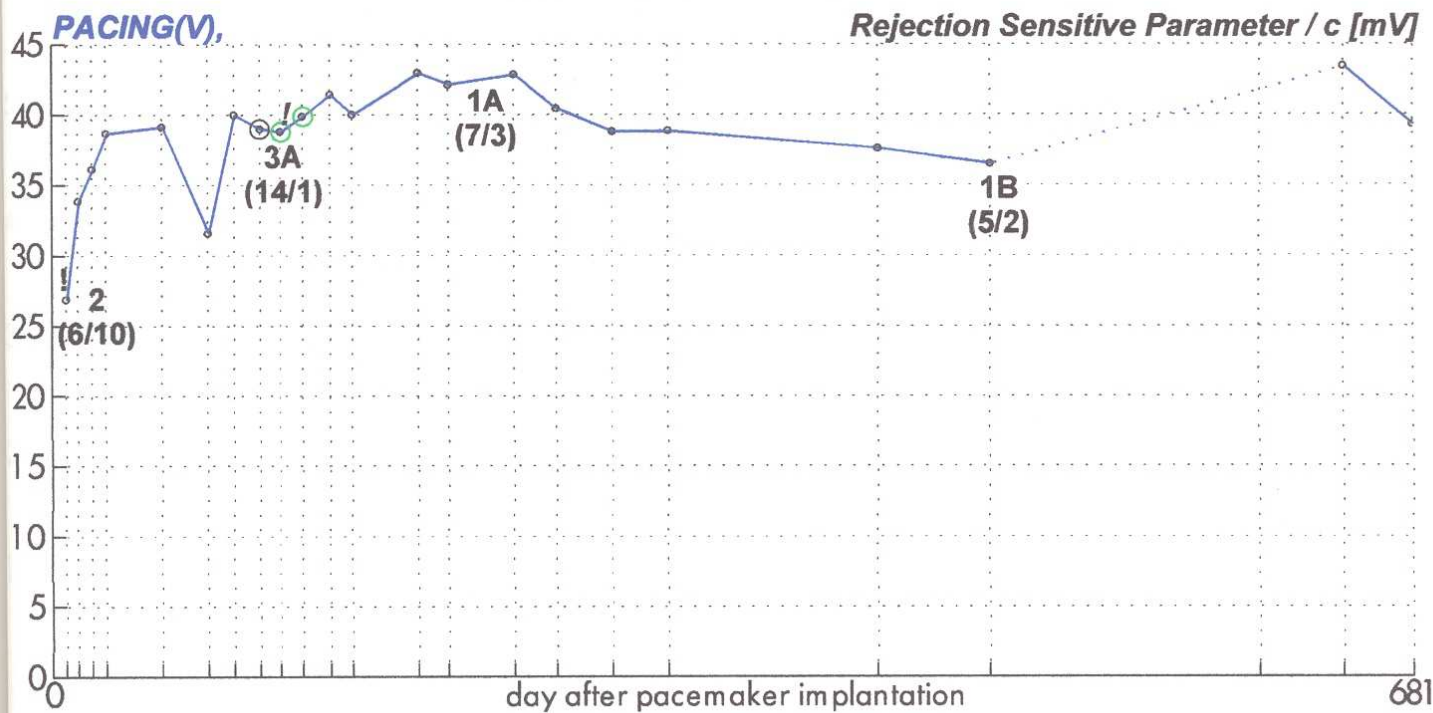
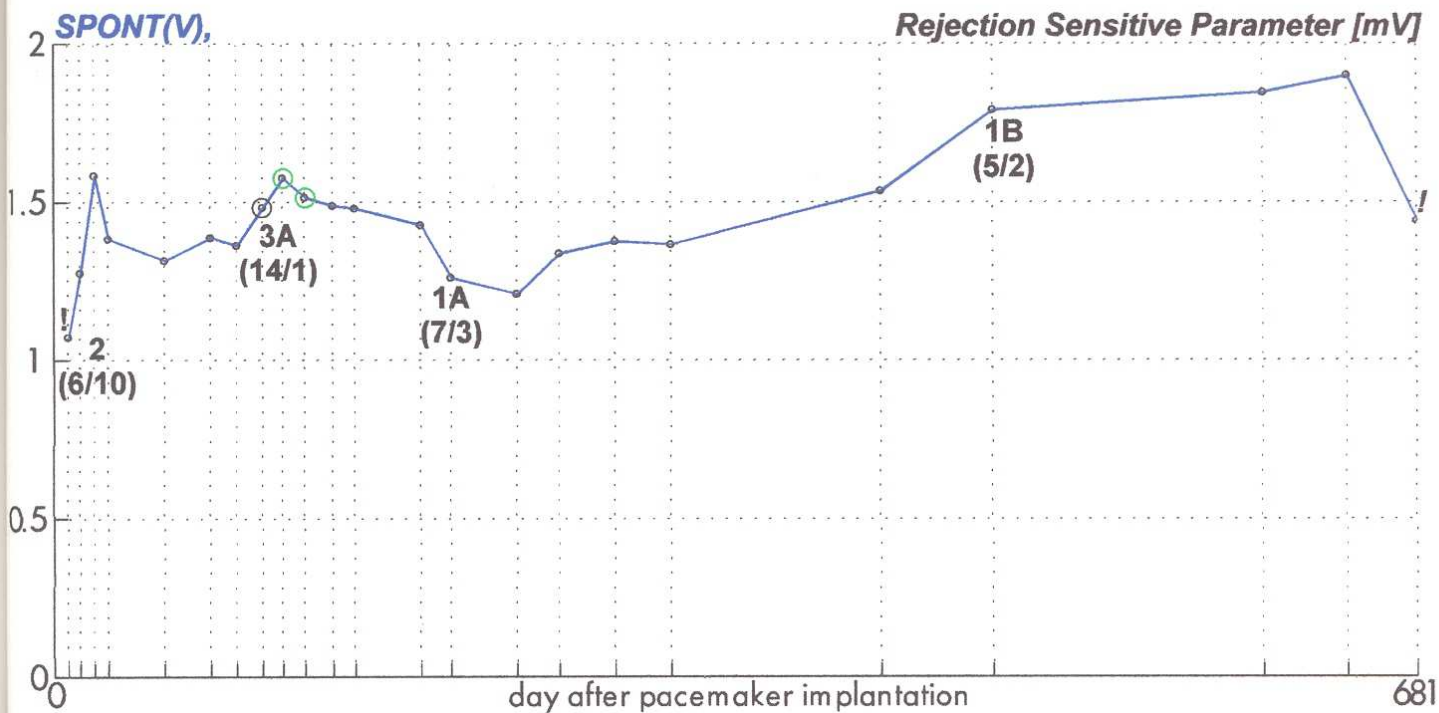
Octaviano Santos

04.11.1998 / 10:20:58

13.01.1932

NOTE: transvenous leads, no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm 851 33.056	03.09.1998	13:41:00	std	106 bpm	spont	91%
ctm 851 33.057	03.09.1998	13:43:00	std	105 bpm	spont	98%
ctm 851 33.058	03.09.1998	13:45:00	std	110 bpm	evoked	91%
ctm 851 33.059	03.09.1998	13:47:00	std	110 bpm	evoked	100%



29.10.96 18.11.96 16.12.96 08.01.97 03.02.97 24.02.97 21.03.97 23.04.97 10.06.97 01.07.97 29.07.97 26.08.97 09.12.97 03.02.98 18.06.98 30.07.98 03.09.98

LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998



GRÁFICO - 6

REPORT / PAGE 1

"CWB06"

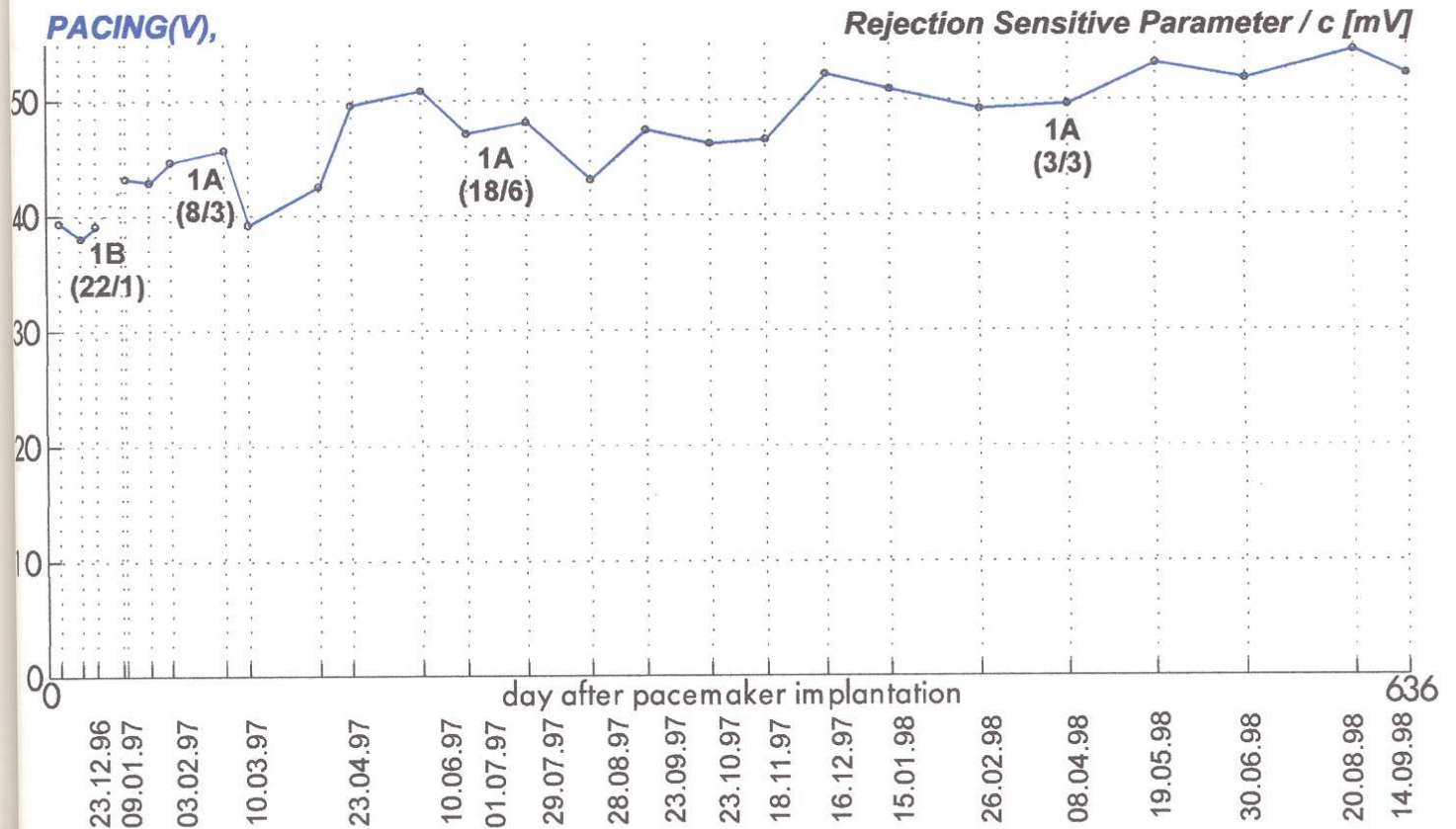
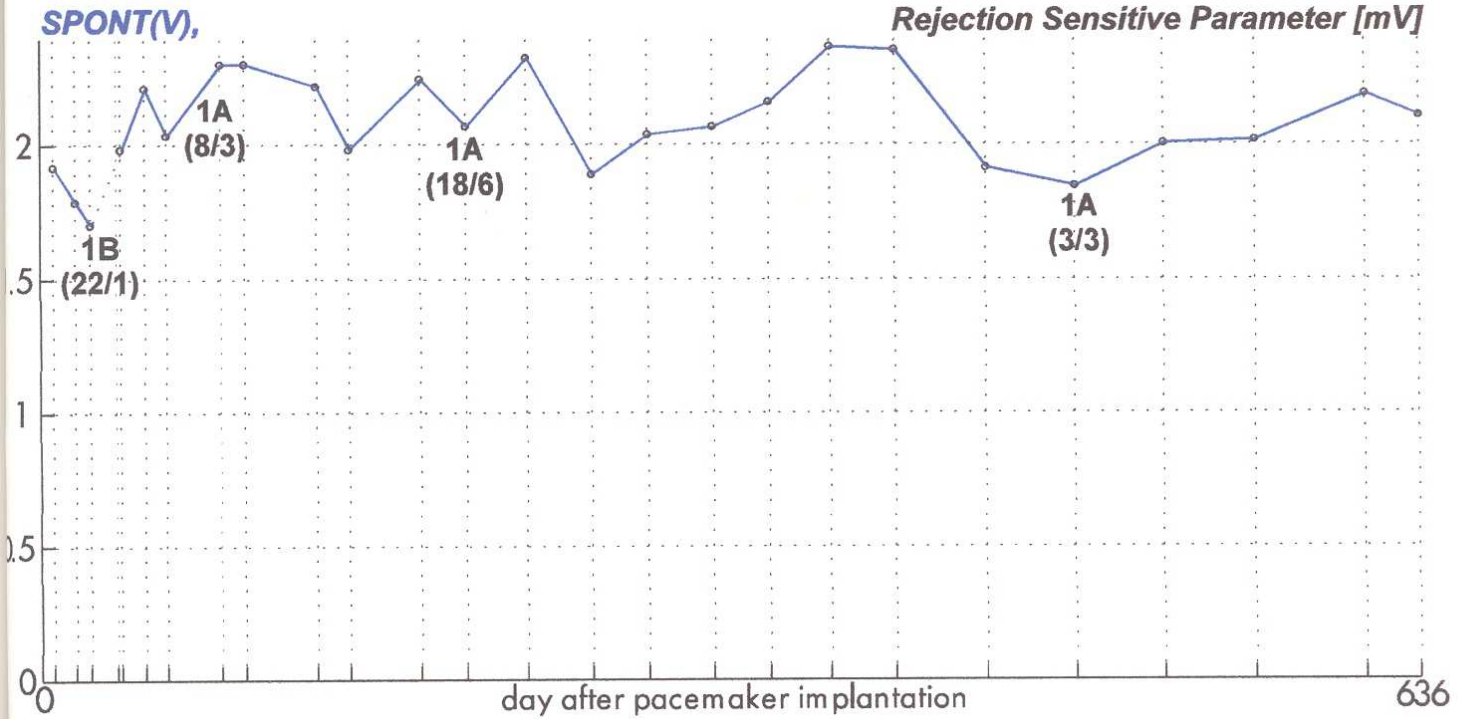
Joao Luiz

04.11.1998 / 10:23:01

17.05.1946

NOTE: *transvenous leads, no recordings from today*

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm851 39.076	14.09.1998	16:40:00	std	91 bpm	spont	100%
ctm851 39.077	14.09.1998	16:43:00	std	100 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

GRÁFICO - 7

REPORT / PAGE 1  
04.11.1998 / 10:24:37

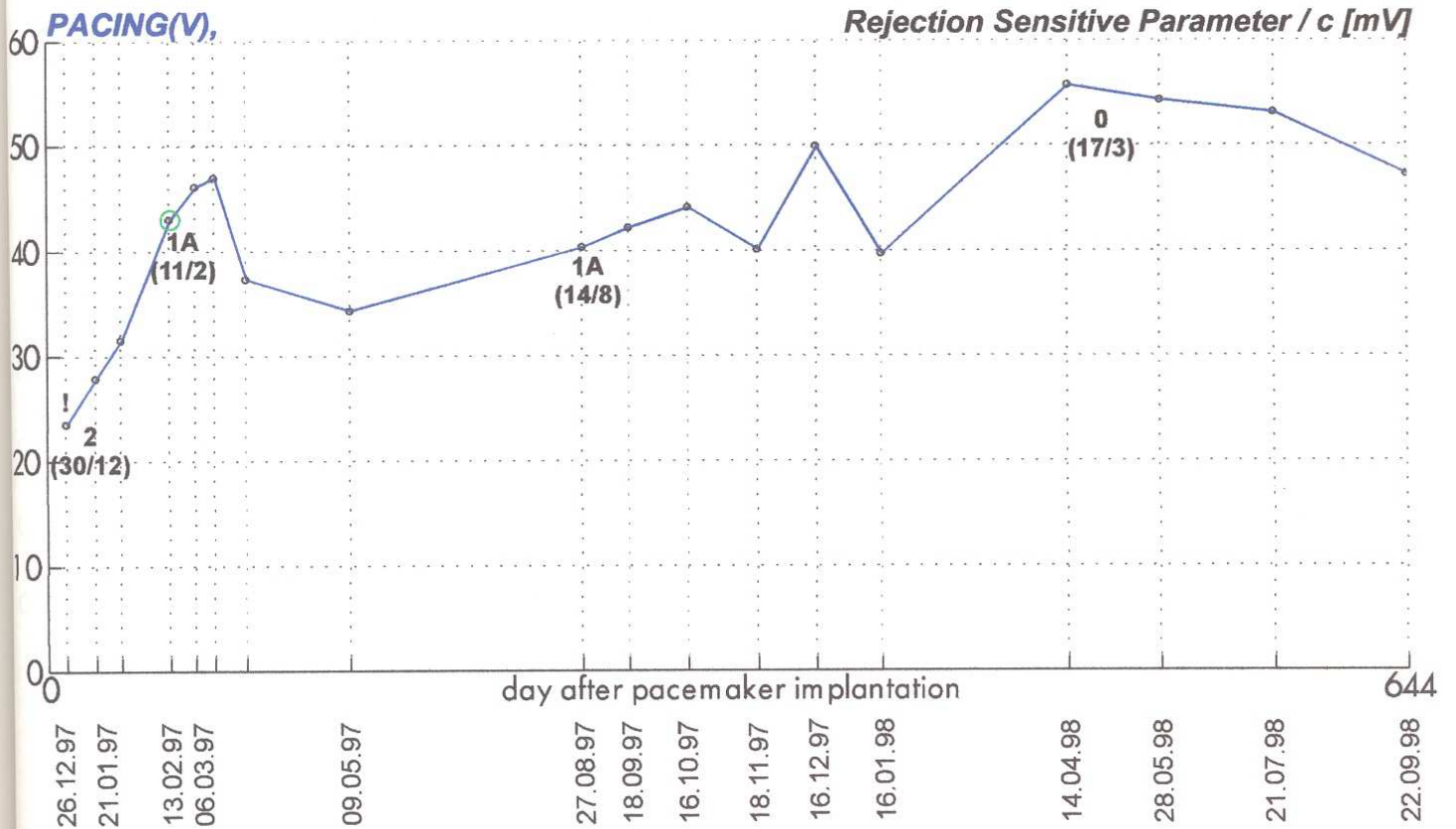
"CWB07"

Paulo Oliveira  
10.12.1968

NOTE: *transvenous leads, no recordings from today*

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat evoked	sigcheck
ctm 851 40.028	22.09.1998	00:10:00	std	100 bpm	evoked	100%

Not enough valid observations for:  
SPONT(V) Rejection Sensitive Parameter



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

GRÁFICO - 8

REPORT / PAGE 1

"CWB08"

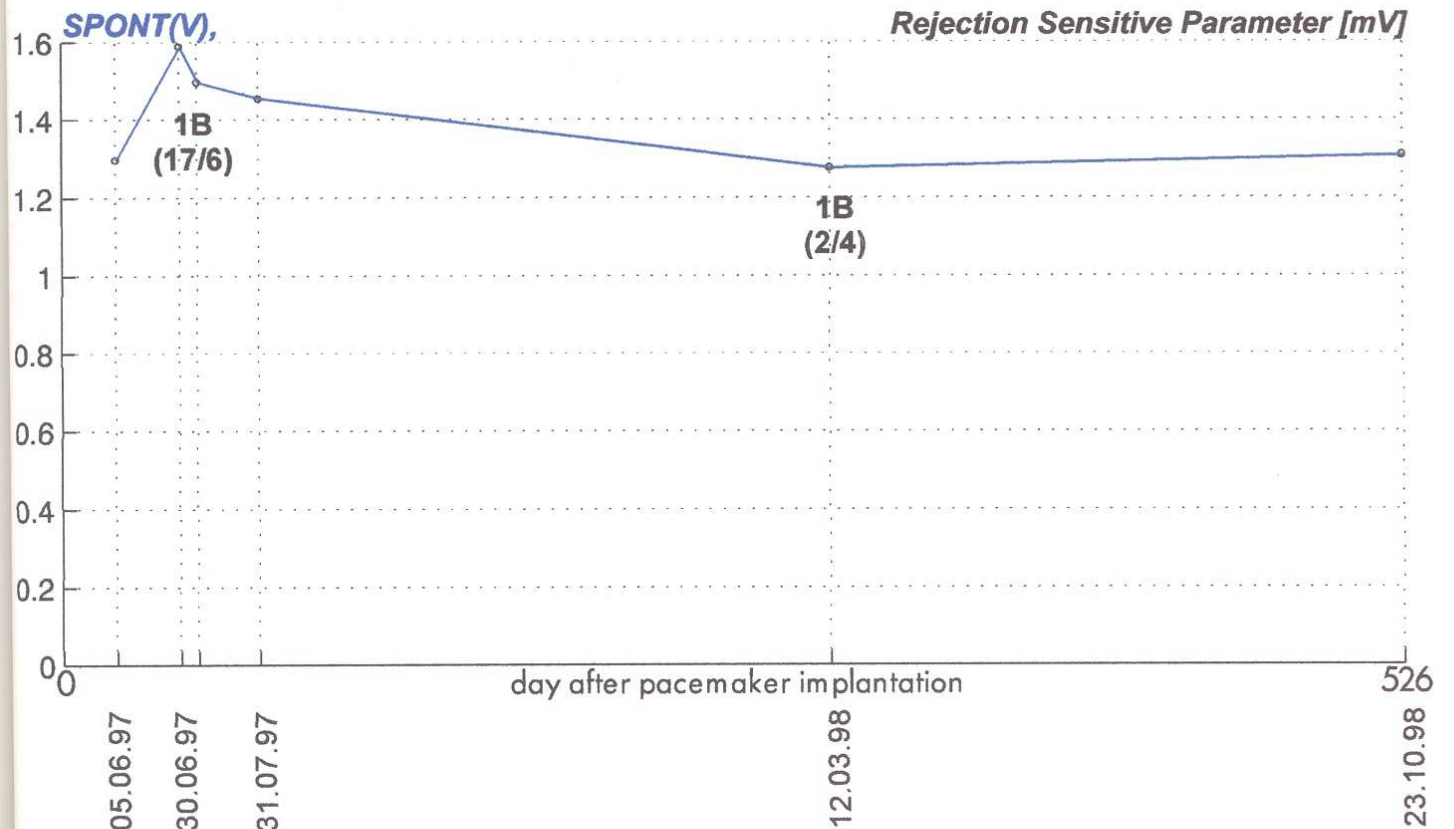
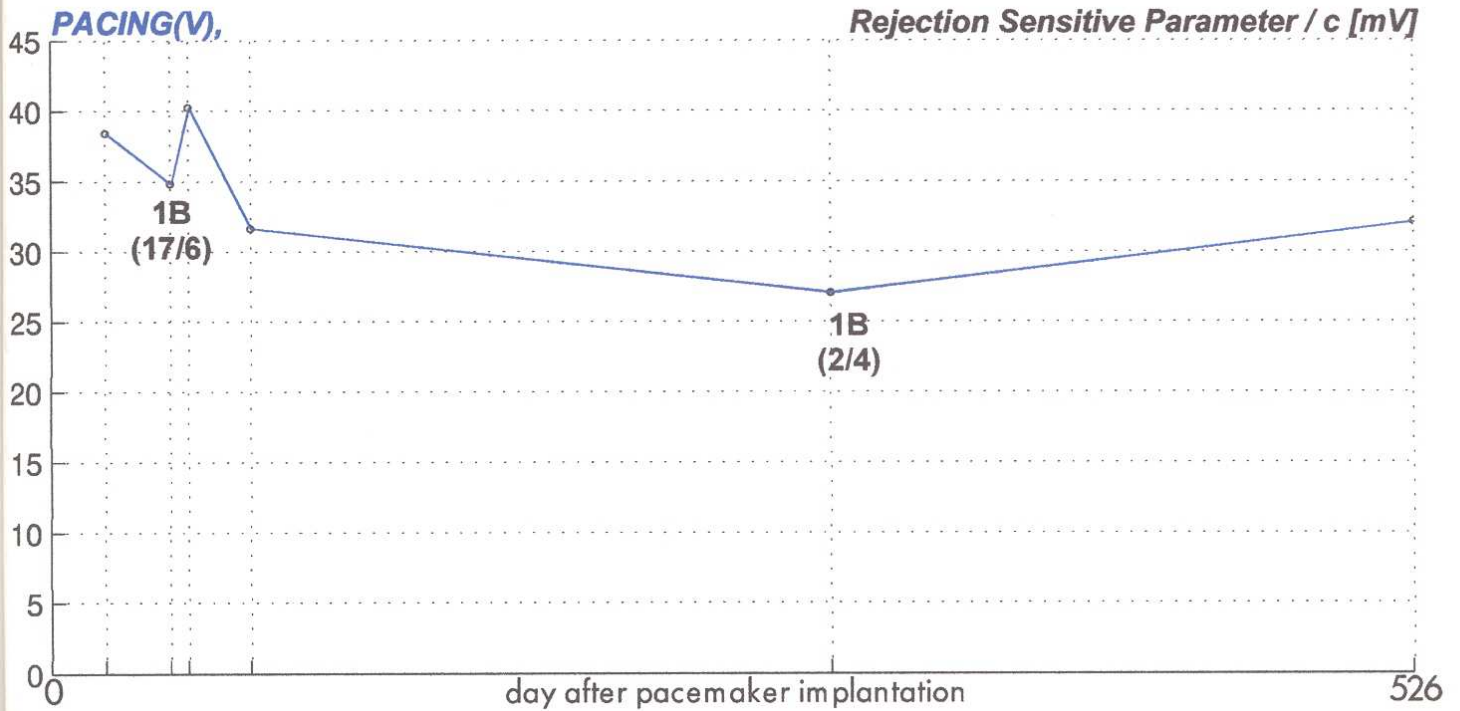
Adelson Lima

04.11.1998 / 10:24:56

11.05.1943

NOTE: **transvenous leads, no recordings from today**

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm85141.030	23.10.1998	12:54:00	std	108 bpm	spont	97%
ctm85141.031	23.10.1998	12:57:00	std	107 bpm	spont	97%
ctm85141.032	23.10.1998	12:58:00	std	108 bpm	spont	100%
ctm85141.033	23.10.1998	13:01:00	std	110 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 20.11.1998



GRÁFICO - 9

REPORT / PAGE 1

"CWB09"

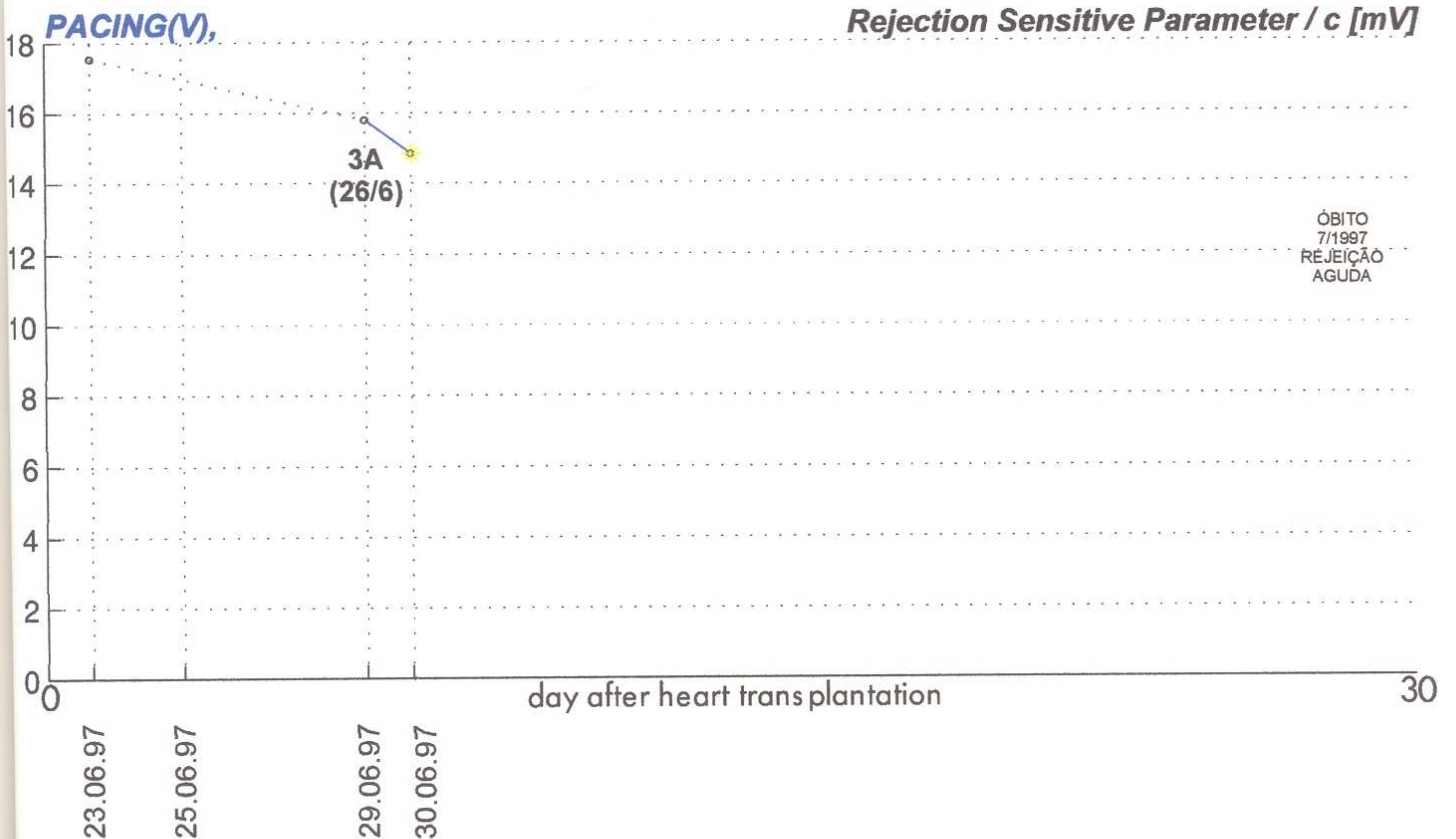
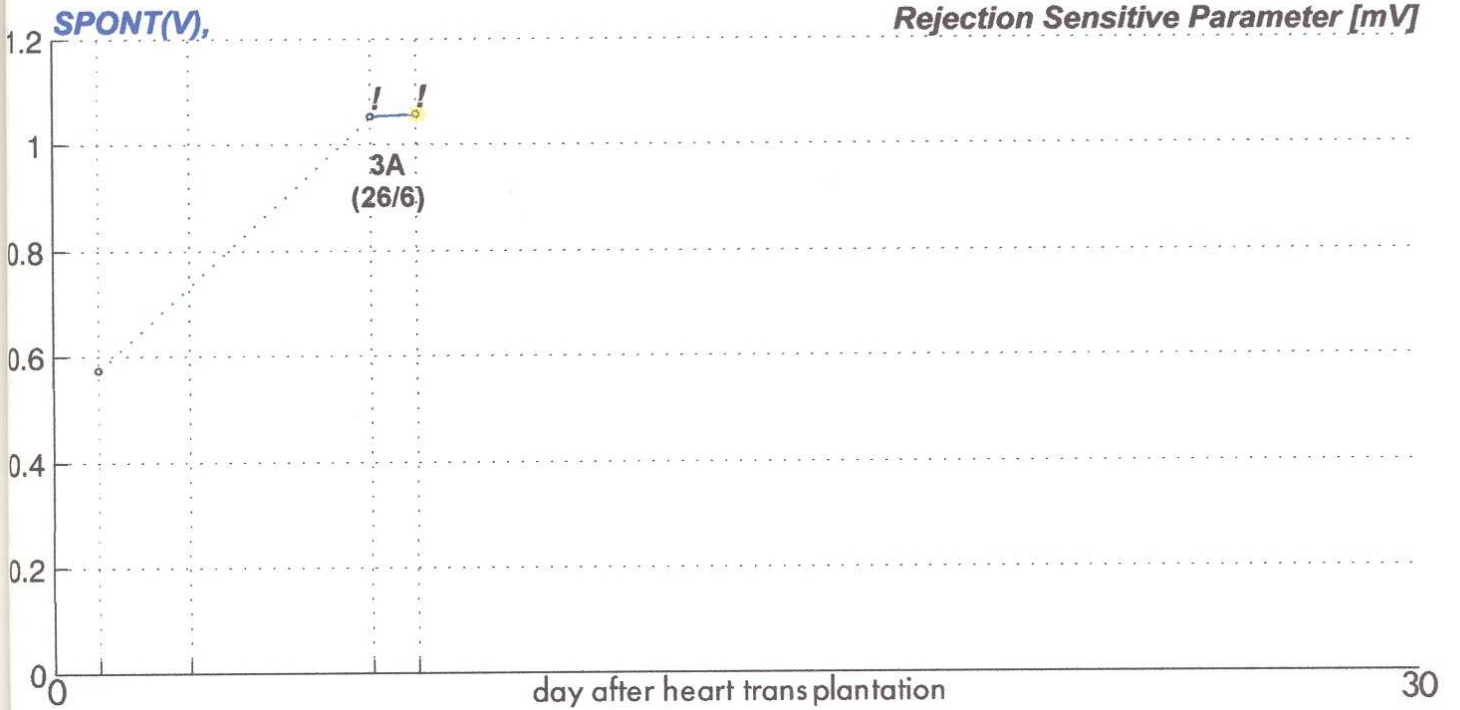
Ernesto Tabora

04.11.1998 / 10:25:42

19.05.1937

NOTE: no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm85164.013	30.06.1997	17:30:00	std	117 bpm	spont	95%
ctm85164.014	30.06.1997	17:32:00	std	118 bpm	spont	93%
ctm85164.015	30.06.1997	17:36:00	std	126 bpm	evoked	100%
ctm85164.016	30.06.1997	17:39:00	std	124 bpm	evoked	99%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

GRÁFICO - 10

REPORT / PAGE 1

"CWB10"

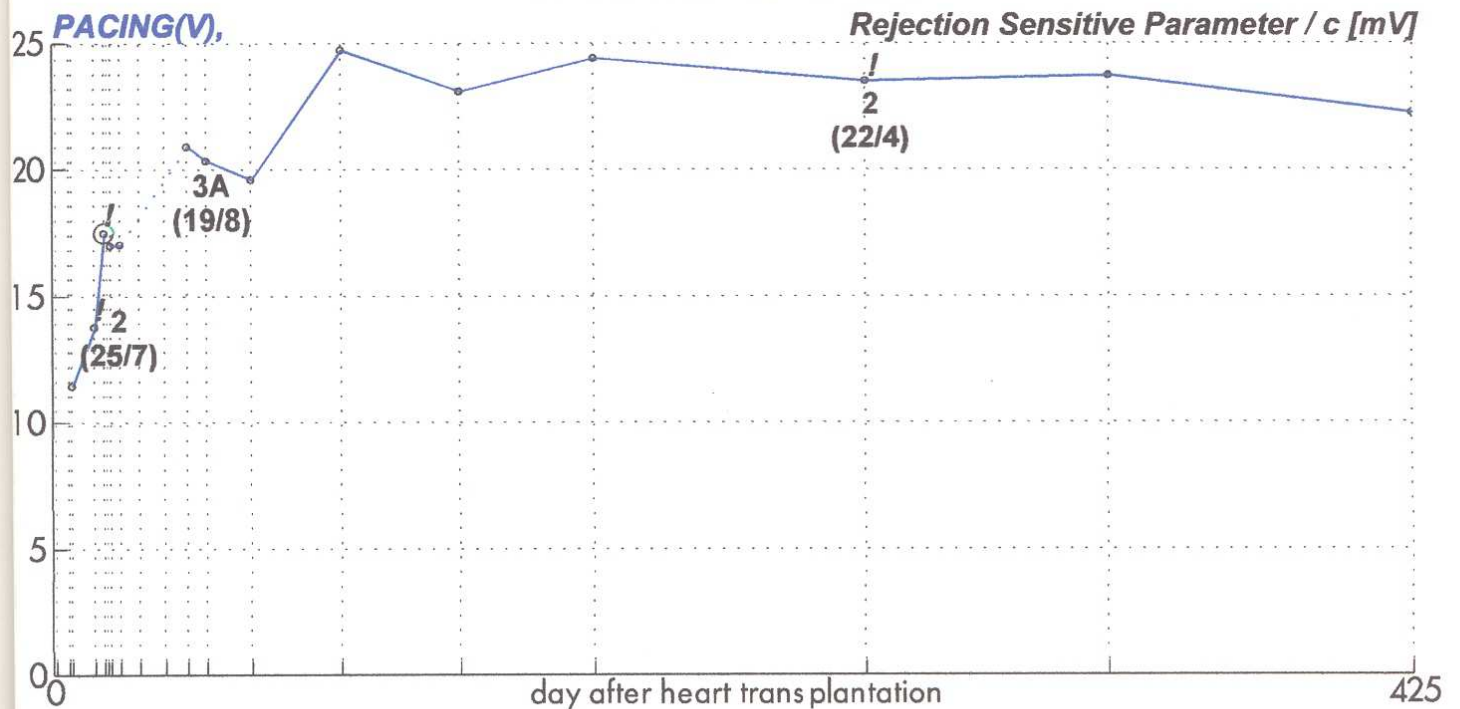
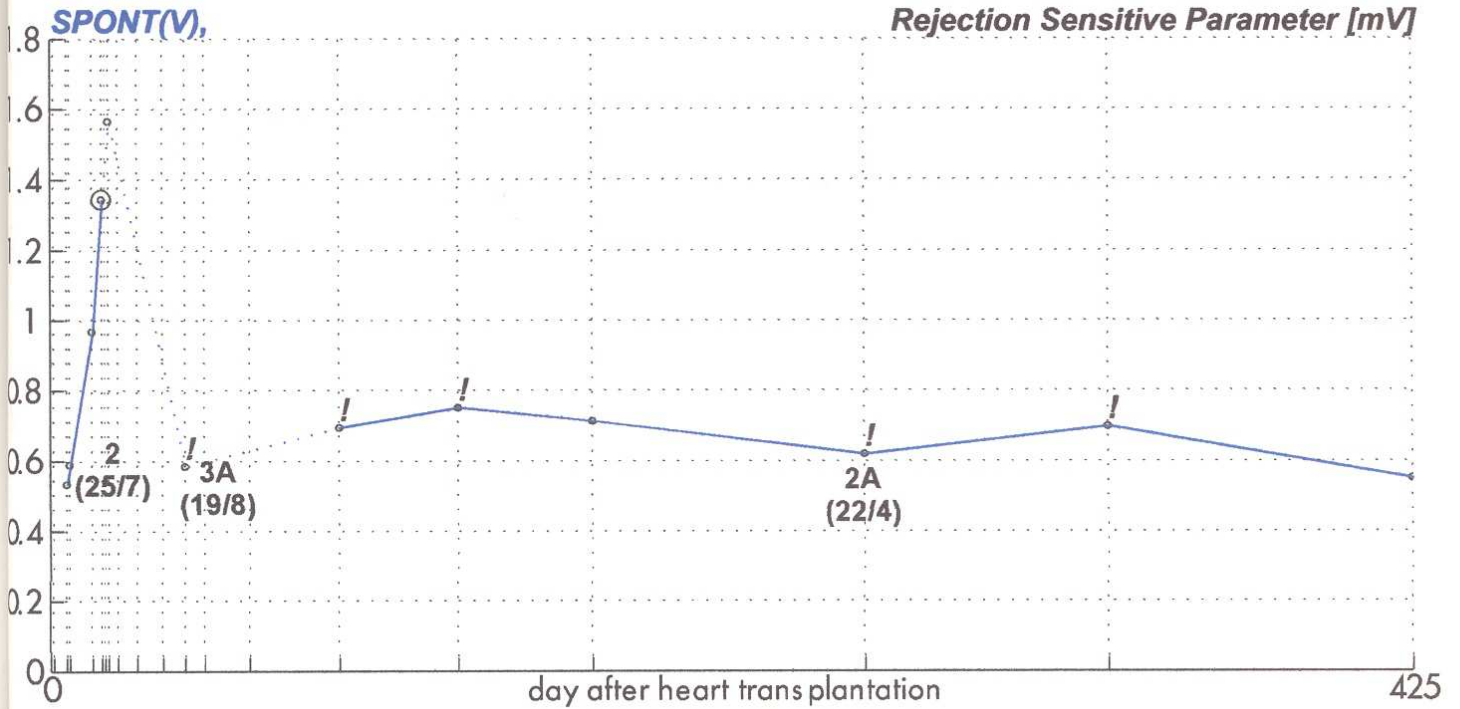
Joao Alves Santos

04.11.1998 /10:26:49

31.08.1966

NOTE: 2nd epimyocardial lead at atrium, no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm 851 32.072	21.09.1998	16:35:00	std	124 bpm	spont	99%
ctm 851 32.073	21.09.1998	16:38:00	std	123 bpm	spont	98%
ctm 851 32.074	21.09.1998	16:43:00	std	128 bpm	evoked	100%
ctm 851 32.075	21.09.1998	16:46:00	std	128 bpm	evoked	100%



24.07.97 05.08.97 19.08.97 03.09.97 23.09.97 21.10.97 27.11.97 08.01.98 03.04.98 18.06.98 21.09.98

LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

GRÁFICO - 11

REPORT / PAGE 1

"cwb11"

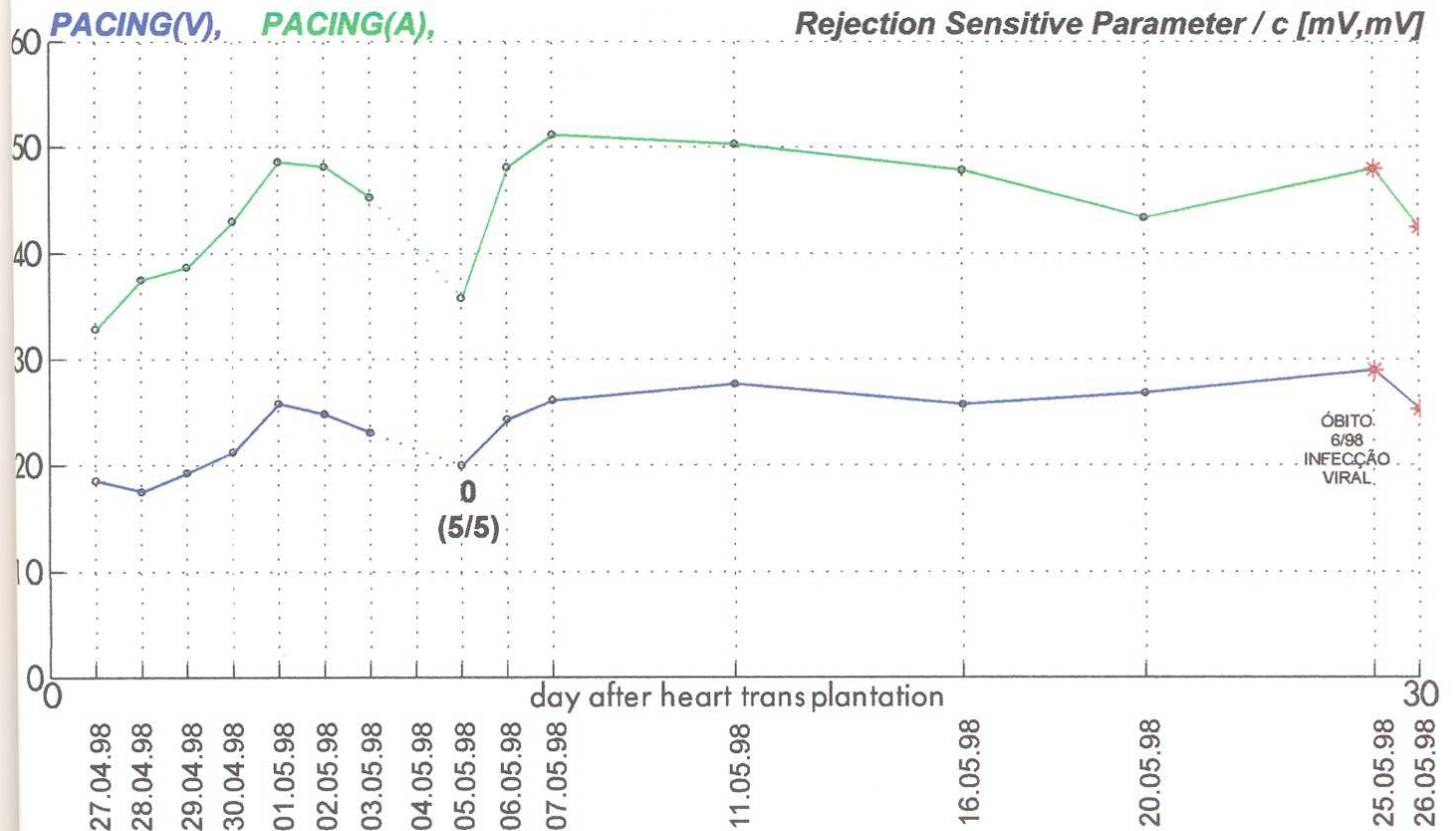
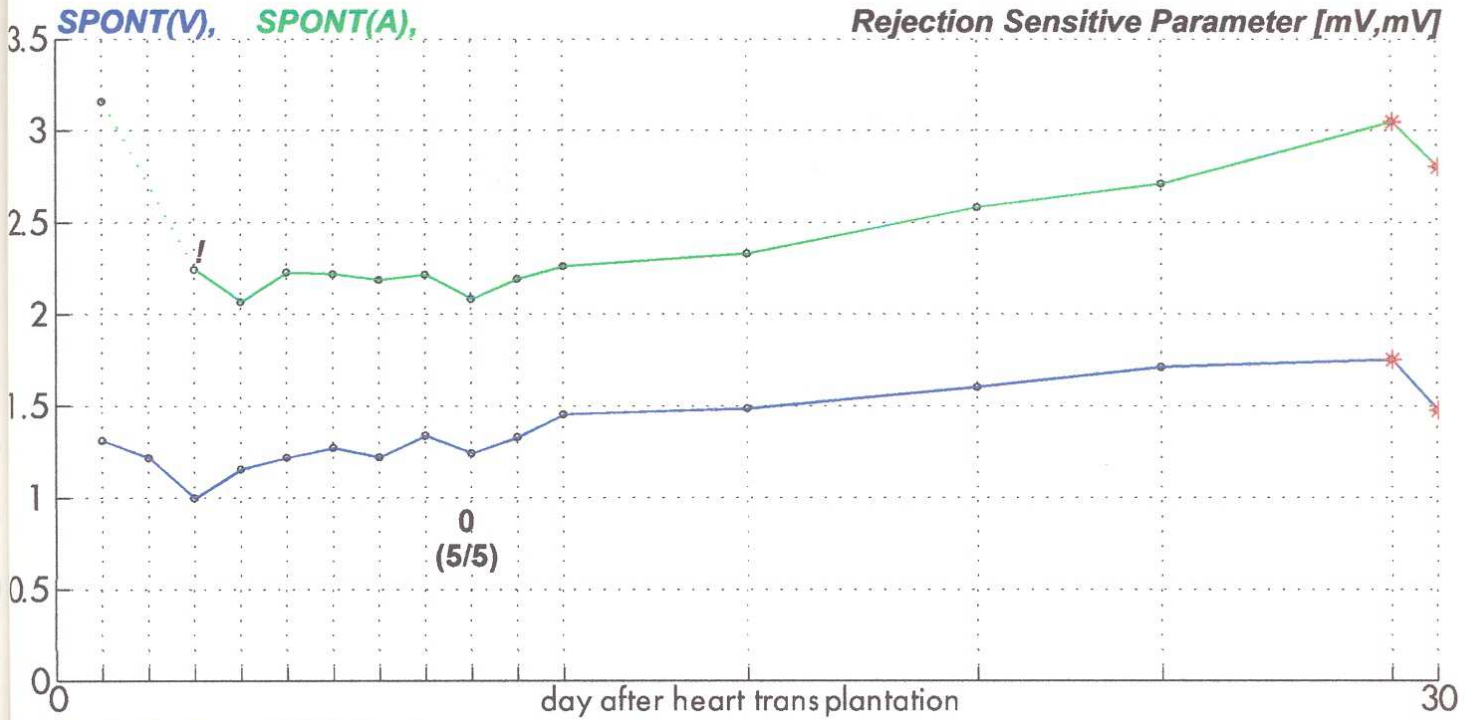
Deivo dos Santos

04.11.1998 / 10:28:07

18.02.1953

NOTE: no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm851 66.062	26.05.1998	13:15:00	std	92 bpm	spont	99%
ctm851 66.063	26.05.1998	13:17:00	std	92 bpm	spont	100%
ctm851 66.064	26.05.1998	13:20:00	std	100 bpm	evoked	100%
ctm851 66.065	26.05.1998	13:22:00	std	100 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998



GRÁFICO - 12

REPORT / PAGE 1

"CWB12"

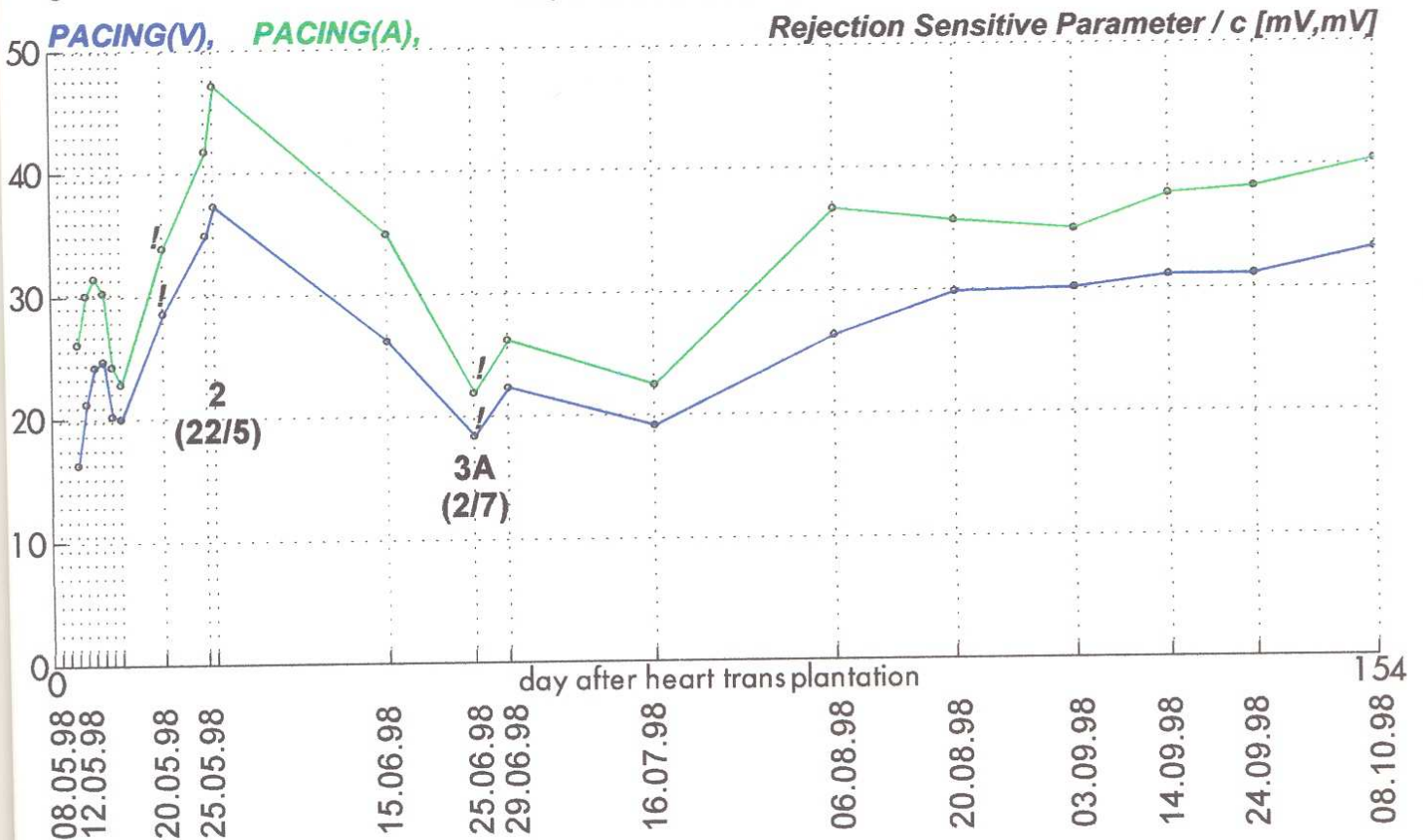
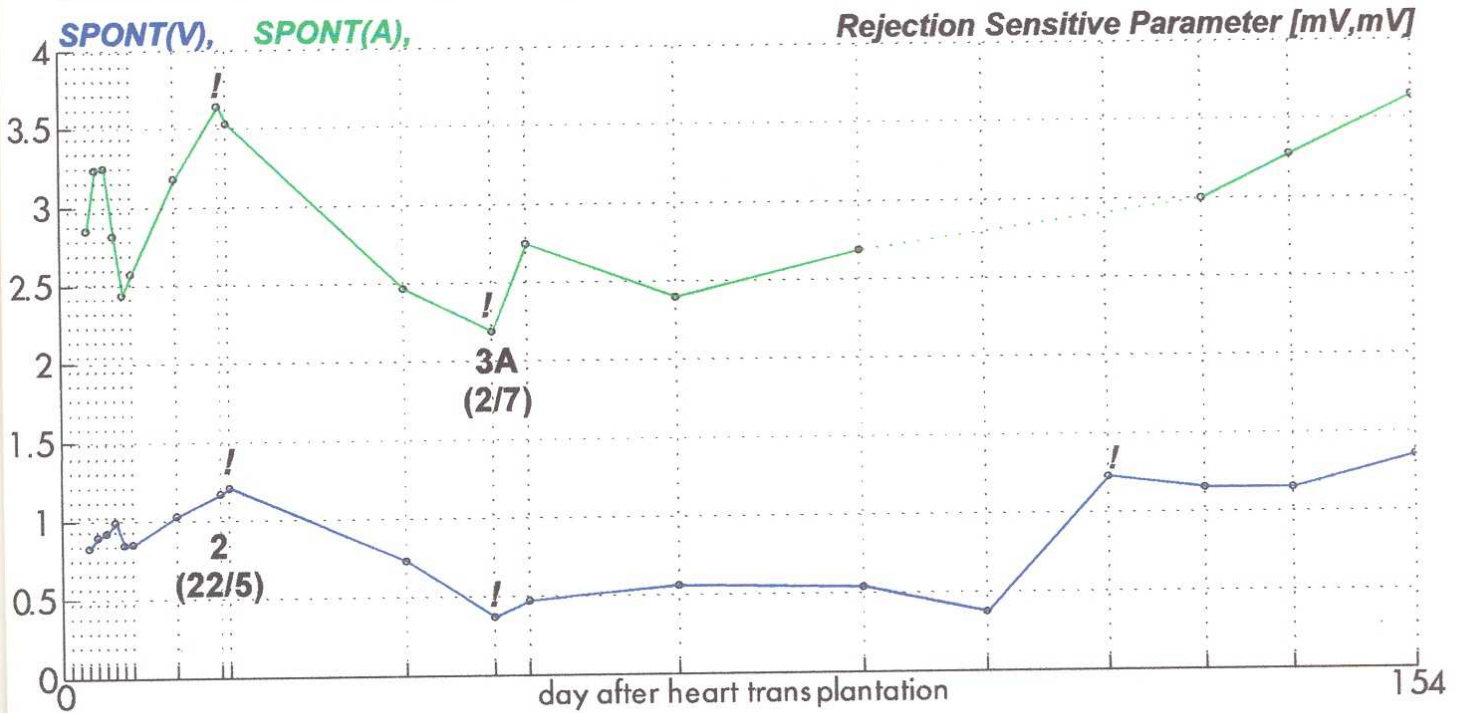
Josi Valentim Skroch

04.11.1998 / 10:54:10

05.09.1998

NOTE: no recordings from today

last IEGMs	date	time	type	heart rate	beat	sigcheck
ctm851 64.106	08.10.1998	16:19:00	std	83 bpm	spont	100%
ctm851 64.107	08.10.1998	16:21:00	std	82 bpm	spont	100%
ctm851 64.108	08.10.1998	16:24:00	std	100 bpm	evoked	100%
ctm851 64.109	08.10.1998	16:27:00	std	100 bpm	evoked	100%



LEGEND: ? EMB result missing, ! caution, \* infection, o enhanced immunosuppression

NEXT RECORDING: not later than 05.11.1998

### Quadro 3

## Cálculo de qualidade de diagnóstico - ACURACIA

	BCE	RVE
SENS	80%	81.8%
ESPE	96.6%	100%
VPP	88.9%	100%
VPN	93.3%	93.3%
ACUR	92.3%	94.9%

*BCE = Batimento cardíaco espontâneo*

*RVE = Resposta do ventrículo estimulado*

## Discussão

Este trabalho, faz parte de um estudo multicêntrico, denominado Monitorização Computadorizada da Rejeição Aguda de Corações Transplantados (CHARM), que participam 8 centros (5 nos Estados Unidos, 1 na Alemanha, 1 na Áustria e 1 no Brasil), são acompanhados 177 pacientes em que foram realizados 5.213 exames obtendo-se 19.940 eletrogramas intramiocárdicos (figura 9).

O objetivo principal tem sido confrontar os resultados obtidos com eletrogramas intracavitários comparando-se com as biópsias endocavitárias.

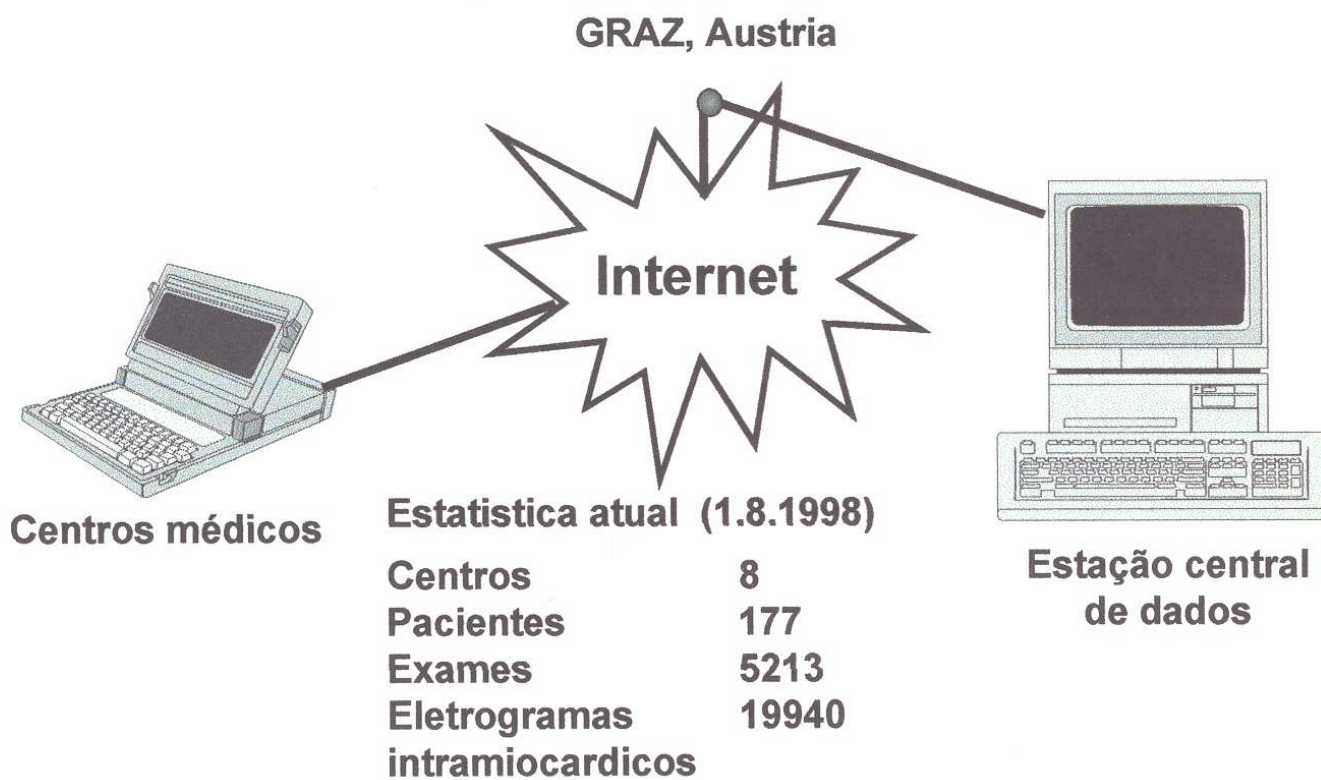
Esta última técnica é ainda considerada o padrão de ouro no diagnóstico da rejeição, porém apresentam diversas restrições e severas deficiências (26) como, serem invasivas, portanto são acompanhadas do risco, comprometem a qualidade de vida, causam considerável estresse para o paciente, é um procedimento caro, não determina monitoragem contínua, os resultados não são imediatos e baseam-se em avaliações subjetivas. Os outros métodos não invasivos de avaliação, apesar de mais de 20 anos, de investigação, nenhum foi amplamente aceito, na clínica, alguns são descritos de alta sensibilidade e especificidade, mas limitam-se aos centros que desenvolveram o método e não oferecem suficiente reprodutibilidade na aplicação multicêntrica (27).

A monitorização computadorizada da rejeição e infecção em pacientes transplantados do coração, oferece uma maneira fácil e objetiva no acompanhamento dos pacientes, uma vez que a obtenção dos eletrogramas intramiocárdicos, através da telemetria de



**Figura 9**

**Transmissão Mundial de Dados Via Internet  
(FTP, e-mail)**



determinados marcapassos conectados a eletrodos (epimiocárdicos ou endocavitários) com estrutura de superfície fractal é reprodutível e confiável (28, 29, 30). Pode ser realizada em simples consulta médica, não exigindo o internamento do paciente. A utilização da transmissão dos dados via Internet, permite que a avaliação em futuro próximo também possa ser realizada no domicílio do paciente, sendo portanto um dos primeiros trabalhos de telemedicina aplicado a clínica.

Os relatórios das curvas de tendências estão disponíveis num intervalo de tempo curto, podem ser utilizadas nos exames subsequentes e no controle terapêutico. O método por ser não invasivo pode ser aplicado quantas vezes for necessário para elucidação das possíveis rejeições e infecções.

Em trabalhos anteriores foram descritos que este método não elimina as biópsias endocavitárias, porém podem reduzir a frequência de maneira muito significativa (30).

Neste trabalho foi confirmado uma excelente correlação entre os parâmetros extraídos dos eletrogramas intramiocárdicos e as crises de rejeição confirmados pelas biópsias endocárdicas.

Com alta sensibilidade e especificidade para o método, demonstrando que os parâmetros extraídos dos eletrogramas intramiocárdicos da resposta do ventrículo estimulado tem melhor acuracia, ou seja aproximando-se em 94.9% quando comparados ao padrão de ouro (biópsias endocárdicas) da monitorização da rejeição.

Demonstrou-se também, não revelar uma correlação entre a fase inicial da rejeição (grau 1a e 1b), e os parâmetros sensitivos da rejeição obtido dos eletrogramas intramiocárdicos.

A imediata resposta do relatório com as curvas de tendências poderá permitir uma otimização da terapêutica imunossupressora com repercussões, para melhor, da possibilidade de sobrevivência dos pacientes.

## **Conclusão**

A monitorização computadorizada da rejeição e infecção , através da telemetria do marcapasso com eletrodos de estrutura de superfície fractal, interpretando os eletrogramas intracavitários é reprodutível, oferecendo avaliação não invasiva e possibilidade de ser utilizado em qualquer serviço que realize transplante cardíaco. Este método pode reduzir o número de biópsias endocárdicas sem comprometer a segurança dos pacientes.

O fato de terem sido usados eletrodos endocavitários ou epicárdicos não comprometeu a eficácia do método.

O autor agradece o apoio recebido dos Doutores Cícero Ramos, Gerônimo Fortunato, Francisco Costa, Professores Iseu Costa e Danton Rocha Loures.



## Referências Bibliográficas

- 1) MATESANZ R, MIRANDA B (Eds.): Preliminary data organ donation and transplantation - 1995. Transplant Newsletter, Madrid 1996.
- 2) REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE - (1998) - Ano IV - Nº 1 - Janeiro - Março.
- 3) HOSENPUD J D, NOVICK R J, BREEN T J, et al (1994) - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official report 1994. J Heart Lung Transplant 13: 561-570.
- 4) BOUGE R C, NAFTEL D C, COSTANZO-NORDIN M R, et al (1993) - Pretransplantation Risk factors for death after heart transplantation: A multiinstitutional study. J. Heart Lung Transplant 12: 549-562.
- 5) WARNECKE H, MÜLLER J (1992), Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. J. Heart Lung Transplant. 11: 1093-1102.
- 6) MACOVIK J A, DYERPE, STINSON E B, et al (1985): Four-year experience with cyclosporine for heart and heart-lung transplantation. Transplant Proc. 17: 97-104.
- 7) CAVES P K, STINSON E B, BILLINGHAN M E, et al (1974): Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. J. Thoracic Cardiovascular Surg 66: 461-466.
- 8) SETHI G K, KOSARAJU S, ARABIA F A, et al (1995). Is it necessary to perform surveillance endomyocardial biopsies in heart transplant recipients ? J. Heart Lung Transplant 14: 1047-1051
- 9) NIELSENH, SOERENSEN F B, NIELSEN B, et al (1993). Reproducibility of the acute rejection diagnosis in human cardiac allografts. The Stanford classification and the international grading system. J Heart Lung Transplant 12: 293-243.

- 10) REI CHENSPURNER H, ERTEL W, HAMMER C, et al (1984): Immunology monitoring of heart transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc.* 16: 1251-1257.
- 11) MARGREITER R, FUCHS D, HANSEN A, et al (1983): Neopterin as new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. *Transplantation.* 36: 650-663.
- 12) MILLER L W, ROODMAN S T, TSAI C, et al (1986): Immune monitoring of interleukin - 2 receptors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 5: 377-383.
- 13) MESSNER R. (1984): Beta 2 microglobulin: an old molecule assumes a new look. *J Lab clin med* 104: 141-150.
- 14) DESRUENNES M, SOLIS E, CABROL A, et al (1989). Doppler Echocardiography: an excellent noninvasive method for the detection of acute rejection cardiac allograft rejection. *Transplant Proc.* 21: 3634-3638.
- 15) REVEL D, CHAPELON D, MATHIER D, et al (1989): Magnetic resonance imaging of human orthotopic heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. *J. Heart Lung Transplant* 8: 139-146.
- 16) NOVITZKY D, BOUIASZCZUK J, COOPER D C, et al (1984). Prediction of acute cardiac rejection using radionuclide techniques. *Med. J.* 165: 5-12.
- 17) COOPER D K C, CHARLES R G, ROSE A G, et al (1985). Does the electrocardiogram detect early acute heart rejection? *J. Heart Transplant* 4: 546-549.
- 18) KEREN A, GILLIS A M, FREEDMAN R A, et al (1984): Heart Transplant rejection monitored by signal-averaged electrocardiography in patients receiving cyclosporine. *Circulation* 70 (suppl): 124-129.
- 19) AUER T, SCHREIER G, HUTTEN H, et al (1996): Intramyocardial electrograms for monitoring of allograft rejection after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 15: 993-998.



- 20) IRWIN E D, BIANCO R W, CLARK R, et al (1992): Use of epicardial electrocardiograms for detecting cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Surg.* 54: 669-675.
- 21) PIROLO J S, SHUMAN T S, BRUNT E M, et al (1992): Noninvasive detection of cardiac allograft rejection by prospective telemetric monitoring. *J. Thorac cardiovasc. Surg.* 103: 969-979.
- 22) SCHREIER G, AUER T, HUTTEN H, et al (1994): Telemetric recording of the ventricular evoked response for noninvasive rejection monitoring after heart transplantation. *Proceedings of the 16 th. Annual Internacional Conference.* 205-206.
- 23) GRACE A A, NEWELL S A, CARY N R B, et al (1991): Diagnosis of early cardiac transplan rejection by fall in evoked T wave amplitude measured using an externalized Q T driven rate responsive pacemaker. *PACE* 14: 1024-1031
- 24) BOLZ A, HUBMAN N M, HARDT R, et al (1993): Low polarization pacing leads for dectecting the ventricular-evoked response. *Med. Prog. Technol.* 19: 129-137.
- 25) LOWER R, SHUMWAY N E, (1960): Studies on orthotopec transplantation of the canine heart. *Surg. Forum* 11, 18-23.
- 26) ZERBE T R, ARENA V (1988). Diagnostic reliability of endomyocardial biopsy for assessment of cardiac allograft rejection *Hum Pathol* 19: 1307-1314.
- 27) VALANTINE H A, HUNT S A (1993). Clinical and Non-invasive methods of Diagnosing Rejection after Heart Transplantation. In *Immunology of Heart and Lung Transplantation*, ROSE M L, YACOUB M H (eds.). London: Edward Arnold 14: 219-231.
- 28) BROFMAN P R, COSTA I A, LOURES D, et al (1997) Monitorização de transplante cardíaco usando análises do eletrograma intracavitário. *Rev Bras Cir Cardiovascular* 12: 307-400.
- 29) HUTTLEN H, SCHREIER G, KASTNER P, et al (1996). CHARM Computerized Heart Acute Rejection Monitoring. *Biomedizinische Techik* 41: 35-40



30) SCHALDACH M, (1996): Rejection monitoring by Analysis of Epimyocardial ECGs from Transplanted Hearts Prog Biomed Res Special Issue May: 19.

31) BOURGE R, EISEN H, HERSHBERGER R, et al (1998): A Multicenter Study on noninvasive Rejection Monitoring of Heart Transplants Using Computerized Processing of Intramyocardial Electrograms. Prog Biomed Res 3: 172-176.