

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DE MASSA CARDÍACA
PREDITA DOADOR-RECEPTOR E
ACOPLAMENTO VENTRÍCULO DIREITO-ARTÉRIA PULMONAR
APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Raffaela de Almeida Nazario

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DE MASSA CARDÍACA
PREDITA DOADOR-RECEPTOR E
ACOPLAMENTO VENTRÍCULO DIREITO-ARTÉRIA PULMONAR
APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO**

Autor: Raffaella de Almeida Nazario

Orientador: Profa. Dra. Nadine Oliveira Clausell

Colaborador: Profa. Dra. Angela Barreto Santiago Santos

Dissertação de Mestrado submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Cardiovasculares ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

e Almeida Nazario, Raffaella
ASSOCIAÇÃO ENTRE DESPROPORÇÃO DE MASSA CARDÍACA
PREDITA DOADOR-RECEPTOR E ACOPLAMENTO VENTRÍCULO
DIREITO-ARTÉRIA PULMONAR APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO /
Raffaella e Almeida Nazario. -- 2019.
54 f.
Orientador: Nadine Oliveira Clausell.

Nota

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. transplante cardíaco. 2. ventrículo direito. 3. desproporção doador-receptor. 4. acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar. I. Oliveira Clausell, Nadine, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Nadine de Oliveira Clausell, exemplo de pessoa, médica, pesquisadora e líder, cuja orientação e parceria não apenas contribuíram para que desenvolvesse habilidades como médica e pesquisadora, mas também propiciou um enriquecimento pessoal único, refletindo na amizade que viemos cultivando nesses últimos anos. Agradeço também pela disponibilidade, paciência e compreensão.

À Profa. Dra. Angela Barreto Santiago Santos, pela disponibilidade e auxílio na execução deste trabalho.

À Livia Goldraich, pelos conhecimentos específicos e ajuda fundamental na viabilização deste projeto, como também pelo convívio que possibilitou minha evolução profissional e nossa amizade nos últimos anos.

À Laura Caroline Hastenteufel, pela paciência, disponibilidade e colaboração.

À Luciana Carrion, pela interpretação das imagens ecocardiográficas.

Ao Santiago Leitão, pelo auxílio na construção dos gráficos.

Aos amigos e colegas do Grupo de Transplante Cardíaco e da Unidade de Tratamento Intensivo Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela amizade e colaboração.

Aos meus pais e irmãs, pelo amor incondicional.

A todas as pessoas e instituições que contribuíram direta ou indiretamente para que esta dissertação fosse concluída.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	05
RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	07
1. INTRODUÇÃO.....	08
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 Disfunção primária do enxerto.....	10
2.2 Disfunção do ventrículo direito.....	11
2.3 Hipertensão pulmonar.....	13
2.4 Desproporção doador-receptor de tamanho.....	14
2.5 Acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar.....	15
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	19
4. JUSTIFICATIVA.....	25
5. HIPÓTESE.....	26
6. OBJETIVO.....	27
7. ARTIGO ORIGINAL.....	28
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMI	<i>body mass index</i>
BSA	<i>body surface area</i>
CI	<i>cardiac index</i>
CO	<i>cardiac output</i>
DPG	<i>diastolic pulmonary gradient</i>
IMC	índice de massa corporal
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
PAC	<i>pulmonary artery compliance</i>
PAPi	<i>pulmonary artery pulsatility index</i>
PASP	<i>pulmonary artery systolic pressure</i>
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PHM	<i>predicted heart mass</i>
PVR	<i>pulmonary vascular resistance</i>
RAP	<i>right atrial pressure</i>
RV	<i>right ventricular</i>
RVFAC	<i>right ventricular fractional area change</i>
RV-PA	<i>right ventricular-pulmonary arterial</i>
SV	<i>stroke volume</i>
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TPG	<i>transpulmonary gradient</i>
VD-AP	ventrículo direito-artéria pulmonar

RESUMO

A disfunção do ventrículo direito após transplante cardíaco é frequente e associada a pior prognóstico. O acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar (VD-AP) é um método emergente na avaliação de disfunção do ventrículo direito; entretanto, seu comportamento no contexto de transplante cardíaco e sua relação com desproporções de tamanho doador-receptor ainda não foram estudados. No presente trabalho, tivemos por objetivo avaliar o acoplamento VD-AP em 7 e 30 dias pós-transplante, bem como examinar suas associações com variáveis de proporção de tamanho doador-receptor. Para isto, foram revisados dados clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos de uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos a transplante cardíaco e seus respectivos doadores. O acoplamento VD-AP foi avaliado através da razão entre a mudança da área fracional do ventrículo direito e pressão sistólica na artéria pulmonar (*right ventricular fractional area change*, RVFAC/PSAP). Foram incluídos 34 pacientes transplantados (48 ± 15 anos, 50% masculinos) entre 2015 a 2018. O acoplamento VD-AP pós-operatório melhorou quando comparados 7 e 30 dias (RVFAC/PSAP 0.98 ± 0.24 vs. 1.26 ± 0.27 ; IC 95%; $p < 0.001$). Houve associação positiva entre a proporção de massa cardíaca predita doador-receptor adequada e o perfil evolutivo favorável da relação RVFAC/PSAP aos 30 dias, independente do tempo de isquemia do enxerto e da hipertensão pulmonar pré-existente (B 0,51; IC 95% 0.13-0.9; $p = 0.01$; R^2 ajustado=0.29). Estes achados conferem destaque ao uso da massa cardíaca predita como ferramenta para auxiliar na seleção de doadores e sugerem seu impacto em mecanismos de acoplamento VD-AP e disfunção do ventrículo direito após transplante cardíaco.

Palavras-chave: transplante cardíaco, ventrículo direito, desproporção doador-receptor, acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar.

ABSTRACT

Right ventricular dysfunction after heart transplantation is a frequent complication and is associated with a worse prognosis. The right ventricular-pulmonary arterial (RV-PA) coupling is an emerging method in the assessment of right ventricular dysfunction; however, its evolution in the context of heart transplantation and their relationship with donor-recipient size mismatches are unknown. Our study aims to assess RV-PA coupling at seven and 30 days post-transplant and evaluate their association with donor-recipient size matching variables. To this end, clinical, echocardiographic and hemodynamic data from a retrospective cohort of heart transplant recipients and their respective donors were reviewed. Coupling interaction between RV-PA was examined by right ventricular fractional area change (RVFAC) and pulmonary artery systolic pressure (PASP) ratio (RVFAC/PASP). Thirty-four subjects (48 ± 15 years, 50% male gender) transplanted between 2015 and 2018 were included. Post-operative RV-PA coupling improved comparing seven to 30 days (RVFAC/PASP 0.98 ± 0.24 vs. 1.26 ± 0.27 ; CI 95%; $p < 0.001$). There was a positive association between adequate donor-recipient predicted heart mass ratio and improvement of RVFAC/PASP ratio at 30 days, independent of graft ischemic time and pre-existent pulmonary hypertension (B 0,51; 95% CI 0.13-0.9; $p = 0.01$; adjusted $R^2 = 0.29$). These findings highlight the role of predicted heart mass as a metric to help donor selection and suggest its impact in RV-PA coupling interactions and subsequent right ventricular dysfunction post heart transplantation.

Keywords: heart transplant, right ventricle, donor-recipient mismatch, right ventricular-pulmonary arterial coupling.

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca segue como importante causa de morbidade e mortalidade na atualidade, e o transplante cardíaco é a terapia mais eficaz para pacientes bem selecionados com doença em estágio avançado ¹, com melhora na sobrevida, na qualidade de vida e no *status* funcional ².

Nos últimos 30 anos, vários avanços nessa área foram observados com a incorporação de técnicas cirúrgicas, com novos imunossuppressores e com o aprimoramento na abordagem dos períodos pós-operatórios precoce e tardio. Contudo, a disfunção do ventrículo direito continua sendo uma complicação frequente e associada a piores desfechos a curto e longo prazo ³. Está classicamente relacionada ao grau de hipertensão pulmonar pré-existente, portanto o cateterismo cardíaco direito é definidor na seleção do receptor, podendo inclusive contra-indicar transplante cardíaco ^{2,4}.

A avaliação da proporção de tamanho doador-receptor é também de fundamental importância, pois o uso de um enxerto pequeno relativo ao tamanho do receptor é outro fator de risco para disfunção do ventrículo direito após o transplante cardíaco ^{5,6}. Tradicionalmente o peso é a métrica utilizada ⁵, porém novos estudos sugerem que a massa cardíaca predita é mais adequada, pois incorpora no seu cálculo, além do peso corporal, outras variáveis como idade, altura e sexo, fornecendo uma melhor estimativa da massa "real" do coração ⁷. Além disso, nas últimas publicações da literatura, desproporções de massa cardíaca predita doador-receptor associaram-se ao desenvolvimento de disfunção primária do enxerto e a pior de sobrevida em 1 ano ^{8,9}.

Considerando que o ventrículo direito está acoplado à circulação pulmonar, há interesse crescente na compreensão dos mecanismos de disfunção do ventrículo direito que reflitam as interações ventrículo direito-artéria pulmonar (VD-AP) ¹⁰. Nos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal ou reduzida, o impacto negativo da hipertensão pulmonar sobre prognóstico parece ser modulado justamente por alterações precoces no acoplamento VD-AP ¹¹, avaliadas, mais recentemente, através de

índices não invasivos derivados do ecocardiograma ¹². No transplante cardíaco, cenário em que a hipertensão pulmonar prévia e as desproporções de tamanho doador-receptor são determinantes de disfunção do ventrículo direito e piores desfechos, as relações de acoplamento VD-AP podem ser particularmente relevantes, mas ainda desconhecidas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico e no uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência, a insuficiência cardíaca segue como importante causa de morbidade e mortalidade na atualidade ¹. O transplante cardíaco continua sendo a terapia mais eficaz para pacientes selecionados com doença em estágio avançado e proporciona melhora na sobrevida, na qualidade de vida e no *status* funcional ². Anualmente são realizados mais de 4000 transplantes cardíacos em adultos no mundo e a taxa de sobrevida em 1 ano é de quase 90% ¹³. No Brasil, o número de transplantes cardíacos realizados aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo que atualmente 34 centros são responsáveis por mais de 350 procedimentos por ano ¹⁴.

Nos últimos 30 anos, vários avanços nessa área foram observados com a incorporação de técnicas cirúrgicas, com novos imunossuppressores e com o aprimoramento na abordagem dos períodos pós-operatórios precoce e tardio, permitindo melhor prognóstico a curto e a longo prazo ¹³. No entanto, os desafios continuam a existir. O número de pacientes com insuficiência cardíaca avançada segue aumentando, enquanto que o número de doadores de órgãos permanece constante e um fator limitante ¹⁵. Além disso, os candidatos a transplante cardíaco da era moderna apresentam maior risco, pois são mais velhos, sensibilizados e com necessidade de dispositivos de assistência circulatória mecânica. A maior incidência de mortalidade ocorre nos primeiros 6 meses, sendo a falência aguda do enxerto e a disfunção multiorgânica as principais causas. Em contrapartida, depois do primeiro ano, a taxa de mortalidade diminui para 3.4% ao ano, sendo rejeição, infecção, neoplasia e vasculopatia do enxerto as principais responsáveis ¹³.

2.1 Disfunção primária do enxerto

A disfunção primária do enxerto é definida como a falência aguda do enxerto (esquerda, direita ou biventricular) que ocorre nas primeiras 24 horas

após o transplante cardíaco e sem etiologia identificável ⁶. Esta é a complicação mais temida no pós-operatório precoce, sua incidência varia na literatura entre 2.3-7.4% e impacta negativamente na sobrevida. Em 2014 a *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) formulou um consenso com o objetivo de padronizar os critérios diagnósticos, o nível de gravidade e o tratamento da disfunção primária do enxerto, tornando possível a análise dos fatores de risco implicados e a comparação de desfechos entre diferentes centros transplantadores ⁶.

Embora a patogênese da disfunção primária do enxerto ainda não esteja completamente elucidada, esta condição está associada a múltiplos fatores que geram

dano de isquemia-reperfusão, liberação de citocinas inflamatórias e redução de níveis hormonais ¹⁶. O escore RADIAL é um modelo validado para prever o risco de desenvolvimento de disfunção primária do enxerto, mostrando-se útil na sua prevenção e diagnóstico precoce ¹⁷. Os fatores de risco mais importantes são associados ao doador, ao receptor e ao procedimento, conforme descritos abaixo:

- Doador: idade, causa de morte encefálica, uso de catecolaminas, presença de doença arterial coronariana e hipertrofia ventricular esquerda;
- Receptor: idade, diabetes *mellitus*, hipertensão pulmonar prévia, uso de catecolaminas e de dispositivo de assistência circulatória mecânica;
- Procedimento: tempo isquêmico prolongado e incompatibilidades de tamanho e sexo entre doador-receptor ^{6,17}.

O manejo da disfunção primária do enxerto se baseia principalmente em medidas de suporte, envolvendo uma combinação de vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores pulmonares, além de dispositivos de assistência circulatória mecânica nos casos mais graves ⁶. Portanto, a seleção de receptores e potenciais doadores é fundamental na prevenção e no manejo dessa complicação.

2.2. Disfunção do ventrículo direito

A disfunção do ventrículo direito é um dos principais desafios no pós-operatório de transplante cardíaco, pois é responsável por grande parte das complicações e mortes precoces. Ocorre em praticamente todos os receptores, em diferentes graus, podendo persistir ao longo dos primeiros 30 dias pós-transplante ou mesmo após o primeiro ano, o que indica prognóstico adverso ¹⁸.

O ventrículo direito do doador é particularmente vulnerável à isquemia, à cardioplegia e ao trauma cirúrgico. Além disso a hipertensão pulmonar prévia, potencializada por mecanismos de hiperreatividade vascular associados à circulação extracorpórea, gera aumento adicional e significativo da resistência vascular pulmonar, com conseqüente falência ventricular direita. Esta situação pode ser exacerbada quando houver uma condição de tamanho de doador pequeno em relação ao receptor, e em transplantes de doadores do sexo feminino para receptores masculino ¹⁹.

A despeito das controvérsias envolvendo o uso do cateter de artéria pulmonar, ele é recomendado no manejo perioperatório do transplante cardíaco, especialmente nos receptores de alto risco para esta complicação ^{4,5}. O ecocardiograma é outra valiosa ferramenta, pois está amplamente disponível, apresenta baixo custo e pode ser executado de forma simples, rápida e segura. Contudo, na prática clínica, a avaliação ecocardiográfica do enxerto, especialmente do ventrículo direito, é complicada, sofrendo interferência dos múltiplos fatores acima citados, que dificultam as definições da morfologia e da função do coração “normal” transplantado ²⁰⁻²². Recentemente, novos valores de referências para esta população foram sugeridos em um estudo prospectivo que avaliou 124 transplantados cardíacos, sem complicações clínicas, no primeiro ano pós-procedimento ²³. Todas as medidas de função do ventrículo direito mostraram-se reduzidas em relação à normalidade, especialmente aquelas que avaliam a contratilidade longitudinal, como a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE, *tricuspid*

annular plane systolic excursion), confirmando os achados já documentados em publicações anteriores^{23,24}. Em contrapartida, a mudança da área fracional do ventrículo direito (RVFAC, *right ventricular fractional area change*) parece se correlacionar melhor com sua fração de ejeção calculada pela ressonância nuclear magnética²⁵. A análise de *strain* miocárdico pelo método de *Speckle Tracking* tem se mostrado como parâmetro mais acurado no diagnóstico de disfunção ventricular, incluindo a direita no pós-transplante, porém *expertise* específica é necessária^{3,26}.

2.3 Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum e associada a piores desfechos na insuficiência cardíaca esquerda, tanto com fração de ejeção reduzida como preservada²⁷. É definida como pós-capilar por aumentos na pressão média na artéria pulmonar ≥ 25 mmHg e na pressão de oclusão na artéria pulmonar > 15 mmHg²⁷. Portanto, desenvolve-se em resposta às pressões de enchimento elevadas do ventrículo esquerdo, que causam aumento passivo das pressões vasculares pulmonares por transmissão hidrostática retrógrada. Alguns pacientes evoluem com um componente ativo sobreposto, por vasoconstrição e remodelamento vascular pulmonar, causando a antigamente chamada hipertensão pulmonar "reativa" ou "desproporcional", com pior prognóstico²⁸.

O gradiente transpulmonar, a diferença entre as pressões média e de oclusão na artéria pulmonar, e a resistência vascular pulmonar eram previamente utilizados para diferenciar estes dois fenótipos hemodinâmicos. Atualmente o gradiente diastólico pulmonar, resultante da diferença entre as pressões diastólica e de oclusão na artéria pulmonar, é o método preferencial, e valores iguais ou maiores que sete sugerem a presença de hipertensão arterial pulmonar pós-capilar e pré-capilar combinadas²⁷. O uso do gradiente diastólico pulmonar parte do pressuposto de que é melhor indicador de doença vascular pulmonar, além de menos dependente de alterações nas pressões de enchimento e no débito cardíaco do ventrículo esquerdo; entretanto,

controvérsias existem na literatura quanto ao seu papel na predição de desfechos ^{29,30}. Estudos recentes sugerem que as diferentes variáveis hemodinâmicas sejam usadas de forma complementar ³¹.

Classicamente a presença de hipertensão pulmonar no pré-transplante tem sido associada ao desenvolvimento de disfunção do ventrículo direito no pós-operatório precoce ³², sendo que a morbidade e mortalidade é sabidamente maior naqueles receptores que apresentam fenótipo combinado e pouca resposta aos testes com vasodilatadores pulmonares. Contudo, a falência do enxerto pode ocorrer mesmo na presença de hipertensão pulmonar leve e reversível ³³. Ademais, tende a melhorar nos primeiros 30 dias pós-transplante e principalmente ao longo do primeiro ano, quando apropriadamente manejadas ³⁴.

Dessa maneira, o cateterismo cardíaco direito é ferramenta essencial na seleção dos receptores, uma vez que a hipertensão pulmonar fixa, que apresenta falha em atingir hemodinâmica aceitável com a otimização tratamento medicamentoso ou mesmo suporte circulatório mecânico, confere contraindicação para o transplante cardíaco ^{2,4}.

2.4 Proporção de tamanho doador-receptor

A avaliação da proporção de tamanho doador-receptor é um elemento chave na seleção do órgão transplantado, pois o uso de um enxerto pequeno relativo ao tamanho do receptor está associado ao desenvolvimento de disfunção aguda do enxerto, incluindo a disfunção do ventrículo direito ^{5,6}. O atual consenso da ISHLT utiliza o peso corporal como melhor métrica, e recomenda que a proporção de peso doador-receptor não seja menor do que 0.80, exceto no caso de doador feminino, quando o limite sugerido é 0.70 ⁵. Estudos hemodinâmicos em pacientes pós-transplante precoce demonstraram que corações subdimensionados estão sujeitos a disfunção diastólica, mantendo o débito cardíaco adequado através de taquicardia, do aumento das pressões de enchimento e de hipertrofia ventricular para se adequar à pós-carga da circulação pulmonar do receptor ³⁵.

No entanto, o uso do peso corporal como parâmetro para avaliar a proporção de tamanho doador-receptor possui limitações, principalmente porque sua correlação é moderada com o peso do coração de homens e mulheres³⁶. Além disso, vários estudos relataram desfechos favoráveis com a utilização de doadores pequenos em relação ao receptor quando estimados pelo peso corporal^{37,38}. Assim, alguns programas de transplante usam medidas alternativas, como a altura³⁹ e o índice de massa corporal⁴⁰. A recomendação da nova Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco é a manutenção da proporção de tamanho doador-receptor entre 0.80-1.20, baseando-se principalmente no IMC e na altura⁴.

Recentemente o uso da massa cardíaca predita ganhou destaque na avaliação da proporção de tamanho doador-receptor, pois foi preditora de desfechos adversos em grandes estudos de coorte, enquanto o peso corporal e outras métricas não⁷⁻⁹. Seu cálculo é obtido por meio de fórmulas derivadas de estudos com ressonância magnética cardíaca, que incorporam peso, altura, idade e sexo para estimar a massa cardíaca, diferindo significativamente daquela baseada apenas no peso corporal^{41,42}. Sugere-se que a proporção de massa cardíaca doador-receptor de 0.70-0.90 represente a massa miocárdica mínima necessária para manter o suporte circulatório adequado, pois números menores estiveram associados a disfunção primária do enxerto moderada a grave e mortalidade precoce no pós-transplante⁷⁻⁹.

2.5 Acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar

Recentemente começou-se a entender que interações entre o ventrículo direito e a circulação pulmonar têm impacto nos estados de saúde e doença. A eficiência ou trabalho do ventrículo direito depende do adequado acoplamento hemodinâmico com a circulação pulmonar. O acoplamento VD-AP tem sido descrito como uma mudança na energia potencial e cinética entre duas estruturas relacionadas de uma unidade, e o acoplamento do eixo VD-AP fornece uma visão de como a contratilidade do ventrículo direito responde às alterações na pós-carga¹⁰.

Nos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal ou reduzida o impacto negativo da hipertensão pulmonar sobre prognóstico parece ser modulado pelas interações entre a circulação pulmonar e o ventrículo direito ¹¹. O aumento crônico das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo é apenas o insulto inicial, que ativa uma cascata de alterações anatômicas e funcionais vasculares pulmonares, culminando com desacoplamento da unidade VD-AP e consequente disfunção do ventrículo direito ⁴³. Inicialmente o ventrículo direito sofre adaptações fisiopatológicas buscando permanecer adequadamente acoplado à circulação pulmonar. Nesta fase, responde à elevação da pós-carga por meio do aumento da contratilidade para manter o fluxo ("acoplamento"), com hipertrofia ventricular associada. Posteriormente desenvolve dilatação ventricular para compensar a redução do volume sistólico, gerando aumento da pressão intracavitária, da tensão parietal e do consumo de oxigênio, desviando o septo interventricular, com subsequente prejuízo nas funções do ventrículo esquerdo e ventrículo direito. No estágio final, a alta demanda metabólica e a redução no débito cardíaco levam ao desacoplamento da unidade VD-AP ¹⁰.

O primeiro estudo que avaliou a interação vascular pulmonar com o ventrículo direito foi relatado em 2001, no qual os autores mediram as pressões vasculares pulmonares, o débito cardíaco e a fração de ejeção do ventrículo direito derivada da termodiluição em quase 400 pacientes com insuficiência cardíaca. A pressão média na arterial pulmonar e fração de ejeção do ventrículo direito foram inversamente correlacionadas e preditores independentes de morte ou transplante de urgência em análise multivariada. O prognóstico de pacientes com hipertensão pulmonar, mas com fração de ejeção do ventrículo direito preservada, foi semelhante ao de pacientes sem hipertensão pulmonar ¹¹. Estudos posteriores confirmaram estes resultados e enfatizam que o desacoplamento da unidade VD-AP é determinante de piores desfechos em hipertensão pulmonar associada a insuficiência cardíaca esquerda e não apenas consequência ^{10,44}.

O ventrículo direito é extremamente sensível aos aumentos na pós-carga na insuficiência cardíaca esquerda porque (1) as cardiopatias

geralmente acometem o coração direito; (2) a redução da contratilidade do ventrículo esquerdo afeta negativamente a contratilidade do ventrículo direito pelo mecanismo de interdependência ventricular; e (3) a pós-carga do ventrículo direito aumenta mais do que o estimado pela resistência vascular pulmonar devido à redução precoce e desproporcional da complacência arterial pulmonar ⁴⁵. A elevação crônica da pressão atrial esquerda gera rigidez arterial pulmonar, diminuindo de forma mais acentuada a complacência arterial pulmonar, o que aumenta a pressão de pulso pulmonar e, portanto, a pós-carga pulsátil do ventrículo direito, por elevação proporcional na pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP). Assim, a resistência vascular pulmonar subestima a pós-carga e pode ocorrer desacoplamento VD-AP mesmo com resistência vascular pulmonar e pressão média na artéria pulmonar discretamente aumentadas nas fases iniciais da doença ⁴⁵. Portanto, estudos recentes sugerem que as alterações da complacência arterial pulmonar são um indicador mais sensível de hipertensão pulmonar-insuficiência cardíaca esquerda, e mesmo de disfunção do ventrículo direito, com melhor valor prognóstico ⁴⁶. Como pacientes com hipertensão pulmonar pós-capilar combinada possuem resistência vascular pulmonar e gradientes pressóricos pulmonares maiores, estes são mais propensos a apresentarem disfunção do ventrículo direito e menor expectativa de vida ⁴⁷.

As alterações na unidade VD-AP têm sido estudadas de forma mais completa através da combinação de exames de imagem pouco acessíveis (ressonância nuclear magnética e tomografia com emissão de pósitrons) com medidas hemodinâmicas invasivas obtidas através do cateterismo cardíaco direito. Neste contexto, a relação TAPSE/PSAP emerge na literatura como índice não invasivo derivado do ecocardiograma para estimar o acoplamento VD-PA, sendo que o TAPSE avalia a função contrátil do ventrículo direito e a PSAP reflete a pós-carga imposta pela circulação pulmonar ¹². Desde o estudo inicial de Guazzi e co-autores, a relação TAPSE/PSAP tem sido descrita como forte e independente preditor de gravidade da doença, intolerância ao exercício e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, tanto com fração de ejeção reduzida como preservada ^{12,48,49}. Além disso, a relação TAPSE/PASP

correlaciona-se de forma direta com a complacência arterial pulmonar e com a relação elastância sistólica final do ventrículo direito/elastância arterial pulmonar, que é considerado o padrão-ouro para avaliar o acoplamento VD-AD. Este pode ser obtido através da análise das curvas de pressão e volume do ventrículo direito durante a realização do cateterismo cardíaco direito com manobra específica, sendo complexo e com pouca reprodutibilidade na prática clínica ^{49,50}. Ainda permanece pouco explorado na literatura, se outros parâmetros ecocardiográficos, que incorporam componentes das funções longitudinal e transversal do ventrículo direito, tais como RVFAC e *strain* da parede livre, seriam aditivas ou mesmo superiores à avaliação do TAPSE, potencialmente compondo um novo índice de acoplamento.

No contexto de transplante cardíaco, onde a hipertensão pulmonar prévia é um determinante da disfunção do ventrículo direito no pós-operatório, podendo inclusive contraindicar o procedimento, as relações de acoplamento VD-PA podem ter particular relevância, porém ainda são desconhecidas. Além disso, podem sofrer influência de outros fatores de risco para disfunção do ventrículo direito, como proporção de tamanho doador-receptor e tempo de isquemia.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21(6):519-34.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):1-23.
3. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2017;119:1890-96.
4. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, et al. III Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2018;111(2):230-89.
5. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(8):914-56.
6. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(4):327-40.
7. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, et al. Cardiac size and sex-matching in heart transplantation: size matters in matters of sex and the heart. *JACC Heart Fail* 2014;2:73-83.
8. Gong TA, Joseph SM, Lima B, et al. Donor predicted heart mass as predictor of primary graft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:826-35.
9. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(2):156-65.
10. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-43.

11. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):183-88.
12. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:1373-81.
13. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1037–46.
14. Registro Brasileiro de Transplantes: dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. *Revista Brasileira de Transplantes* 2018;2:1-22.
15. Colvin M, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant* 2018;18(1): 291-362.
16. Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, et al. Primary graft failure after heart transplantation. *J Transplant* 2011;2011:1757-68.
17. Segovia J, Cosio Carmena MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(6):644-51.
18. Goland S, Czer LSC, Kass RM, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:312-8.
19. Stobierska-Dierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipient. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):923-31.
20. Stoica SC, Satchithananda DK, White PA, et al. Brain death leads to abnormal contractile properties of the human donor right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:116-23.

21. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault A. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009; 108(2): 422-33.
22. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, et al. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:777-83.
23. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stagmo M, et al. Normal Reference Ranges for Transthoracic Echocardiography Following Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(3):349-60.
24. Mastouri R, Batres Y, Lenet A, et al. Time Course, and Possible causes of right ventricular systolic dysfunction after cardiac transplantation: a single center experience. *Echocardiography* 2013;30(1):9-16.
25. Simsek E, Nalbantgil S, Cylan N, et al. Assessment of Right Ventricular Systolic Function in Heart Transplant Patients: Correlation between Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Investigation of the Accuracy and Reliability of Echocardiography. *Echocardiography* 2017; 34:1432–38.
26. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R1, et al. Evaluation of the graft mechanical function using speckle-tracking echocardiography during the first year after orthotopic heart transplantation. *Ann Transplant* 2018;23:554-60
27. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
28. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:100–8.
29. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;3:9-16.
30. Nagy AI, Venkateshvaran A, Merkely B, et al. Determinants and prognostic implications of the negative diastolic pulmonary pressure gradient in patients

- with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):88-97.
31. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51:1702427.
 32. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1988;7:331-6.
 33. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:170 -7.
 34. Gude E, Simonsen S, Geiran OR, et al. Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:216-23.
 35. Hosenpud JD, Pantely GA, Morton MJ, Norman DJ, Cobanoglu AM, Starr A. Relation between recipient: donor body size match and hemodynamics three months after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989;8:241-3.
 36. Gaitskell K, Perera R, Soilleux EJ. Derivation of new reference tables for human heart weighs in light of increasing body mass index. *J Clin Pathol* 2011;64(4):358-62.
 37. Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, et al. Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after heart transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation* 2008; 118(14):S83-8.
 38. Taghavi S, Wilson LM, Brann SH, et al. Cardiac transplantation can be safely performed with low donor-to-recipient body weight ratios. *J Card Fail* 2012;18(9):688-93.
 39. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2017;17(10):2559-2566.
 40. Bergenfeldt H, Stehlik J, Hoglund P, Andersson B, Nilsson J. Donor-recipient size matching and mortality in heart transplantation:

- Influence of body mass index and gender. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:940-7
41. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2148-55.
 42. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542-51.
 43. Guazzi M. Pulmonary hypertension and heart failure: a dangerous liaison. *Heart Fail Clin* 2018;14(3):297-309.
 44. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310–20.
 45. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289-97.
 46. Tampakakis E, Shah S, Borlaug B, et al. Pulmonary effective arterial elastance as a measure of right ventricular afterload and its prognostic value in pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004436.
 47. Dragu R, Rispler S, Habib M, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015;17:74–80.
 48. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19(7):873-79.
 49. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1211-21.

50. Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1234-46.

4. JUSTIFICATIVA

A disfunção do ventrículo direito após o transplante cardíaco é uma complicação frequente e associada a pior prognóstico. Entre seus preditores estão hipertensão pulmonar, tempo isquêmico e proporção de tamanho doador-receptor. As relações de acoplamento VD-AP são um método emergente na avaliação de disfunção do ventrículo direito e associam-se a piores desfechos quando alteradas no contexto de insuficiência cardíaca. Entretanto, o desacoplamento VD-AP ainda não foi estudado no transplante cardíaco, como também sua relação com a desproporção de tamanho doador-receptor é desconhecida.

5. HIPÓTESE

As relações de acoplamento VD-AP estão alteradas no pós-operatório precoce de transplante cardíaco e podem ser influenciadas não somente por hipertensão pulmonar prévia no doador, como também por desproporção de tamanho doador-receptor.

6. OBJETIVOS

Avaliar o acoplamento VD-AP em 7 e 30 dias após transplante cardíaco por meio das relações TAPSE/PSAP e RVFAC/PSAP obtidas por ecocardiogramas transtorácicos ou cateterismo cardíaco direito realizados neste período.

Correlacionar os dados ecocardiográficos e hemodinâmicos de acoplamento VD-AP com medidas de proporção de tamanho doador-receptor.

7. ARTIGO ORIGINAL

**DONOR-RECIPIENT PREDICTED HEART MASS RATIO AS PREDICTOR OF
RIGHT VENTRICULAR-PULMONARY ARTERIAL COUPLING
EARLY ON POST HEART TRANSPLANTATION**

Abstract

Background: Right ventricular dysfunction after heart transplantation is a frequent complication and is associated with a worse prognosis. Right ventricular-pulmonary arterial (RV-PA) coupling is an emerging method in the assessment of right ventricular dysfunction; yet, the evolution of RV-PA interactions in the context of heart transplantation and their relationship with donor-recipient size matching are unknown. Our study aims to assess RV-PA coupling at seven and 30 days after heart transplantation and study their association with donor-recipient size matching variables.

Methods: Clinical, echocardiographic and hemodynamic data from a retrospective cohort of heart transplant recipients and their respective donors were reviewed. Coupling interaction between RV-PA was examined by right ventricular fractional area change and pulmonary artery systolic pressure (PASP) ratio (RVFAC/PASP).

Results: Thirty-four subjects (48 ± 15 years, 50% male gender) transplanted between 2015 and 2018 were included. Post-operative RV-PA coupling improved comparing seven to 30 days (RVFAC/PASP 0.98 ± 0.24 vs. 1.26 ± 0.27 ; CI 95%; $p < 0.001$). There was a positive association between adequate donor-recipient predicted heart mass ratio and improvement of RVFAC/PASP ratio at 30 days, independent of graft ischemic time and pre-existent pulmonary hypertension (B 0,51; 95% CI 0.13-0.9; $p = 0.01$; adjusted $R^2 = 0.29$).

Conclusions: These findings highlight the role of predicted heart mass as a metric to help donor selection and suggest its impact in RV-PA coupling interactions and subsequent right ventricular dysfunction post heart transplantation.

Keywords: heart transplant, right ventricle, donor-recipient mismatch, right ventricular-pulmonary arterial coupling.

Introduction

Right ventricular dysfunction impacts negatively both early and late in heart transplant recipient's outcomes ¹, as well as it participates in primary graft dysfunction, one of the most feared complication early on post heart transplantation. A number of factors contribute to the development of right ventricular dysfunction post transplant, including ischemic time, recipient pulmonary artery pressures, donor size and gender matching ^{2,3}.

Since the right ventricle is coupled to the pulmonary circulation, growing interest is emerging to understand underlying mechanisms in right ventricular dysfunction that could reflect right ventricular-pulmonary arterial (RV-PA) coupling interactions ⁴. In heart failure, both with reduced and preserved left ventricular function, RV-PA coupling abnormalities have been recently described as associated with worse outcomes ⁵. Guazzi and co-workers have studied, in patients with heart failure with both reduced and preserved left ventricular function, the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)/Pulmonary artery systolic pressure (PASP) which provides information of both right ventricle contractility and pulmonary circulation afterload, and showed that there was a downward regression shift in non survivors compared to survivors ⁶. In the setting of heart transplantation, where the pulmonary hypertension from the recipient is a major determinant of right ventricular dysfunction post heart transplant, and may even preclude transplant candidacy, the interactions involving RV-PA coupling can be particularly relevant. Yet, RV-PA coupling interactions are largely unknown in the heart transplantation scenario, in particular whether it can be influenced by donor matching criteria.

Donor size matching is a key element in the assessment for organ selection. Weight, height and gender are standard-guideline recommended parameters to proceed with donor selection ⁷. Undersizing is associated with poor survival post-transplant according to the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry, being recommended that a donor heart from a patient weighing <70% of the intended recipient's weight should not be used unless the organ comes from a male donor weighing > 70Kg ⁸. However, more recent studies have proposed that predicted heart mass, taking into

account gender, height, weight and age can provide more accurate information on donor-recipient matching, thus contributing to better organ selection ⁹. Recently, predicted heart mass has been shown to be a predictor of primary graft dysfunction and one-year survival ^{10,11}.

The aim of this study was to describe the evolution and determinants of RV-PA coupling interactions in the early period post-heart transplant. Particularly, the association between RV-PA coupling and donor-recipient size match was explored.

Methods

Study population

This is a retrospective, single-center study that included all consecutive adult patients who underwent isolated, orthotopic heart transplantation from July 2015 to May 2018. Ethical approval was obtained from the Institutional Research Ethics Board.

Recipient's characteristics obtained were demographics, etiology of heart failure, comorbidities, use of inotropes and/or mechanical circulatory support before transplantation, panel of reactive antibodies, and number and grade of rejection episodes^{8,12}, within seven and 30 days post-transplantation. Donor characteristics included age, sex, weight, height, cause of death and use of inotropes. In addition, allograft ischemic time and donor-recipient gender and size match metrics were also recorded.

Study Design

Measurements of the pulmonary artery vasculature and right ventricular function were obtained using invasive hemodynamic data and echocardiography. As *per* our institutional heart transplant protocol, patients were submitted to invasive right heart catheterization prior to entering the waiting list. These data were recorded as baseline assessment of pulmonary artery pressures and other hemodynamic parameters. Transthoracic echocardiograms were performed at seven and 30 days post-transplant, usually within one to three hours after a surveillance endomyocardial biopsy. Invasive measurements of the pulmonary artery systolic pressure were also obtained during biopsies. The main outcomes of the present study were RV-PA coupling interactions at seven and 30 days post-transplant and their relationship with donor-recipient gender and size matching.

Donor-recipient size match metrics

We explored five donor-recipient size match metrics: weight, height, body mass index (BMI), body surface area (BSA) and predicted heart mass. Donor weight and height were retrieved from the National Transplant Database

Registry. Body mass index was calculated as weight (in kilograms) over height squared, while BSA was calculated using the DuBois formula ¹³. We calculated predicted heart mass using previously described equations that incorporate age, sex, height and weight to account for variations in heart mass at a constant body mass ^{9,14,15}, as described below.

$$\begin{aligned} &\text{Predicted left ventricular (LV) mass (g)} \\ &= a \cdot \text{Height}^{0.54} \text{ (m)} \cdot \text{Weight}^{0.61} \text{ (kg)} \end{aligned}$$

where $a = 6.82$ for women and 8.25 for men ¹⁴;

and:

$$\begin{aligned} &\text{Predicted right ventricular (RV) mass (g)} \\ &= a \cdot \text{Age}^{-0.32} \text{ (y)} \cdot \text{Height}^{1.135} \text{ (m)} \cdot \text{Weight}^{0.315} \text{ (Kg)} \end{aligned}$$

where $a = 10.59$ for women and 11.25 for men ¹⁵.

These formulas were derived from magnetic resonance imaging studies, which have been shown to provide reliable and reproducible estimates of left and right ventricular size and mass ¹⁵⁻¹⁷. Total predicted heart mass was defined as the sum of predicted LV and RV masses.

For donor-recipient pairs, matching was quantified as the ratio of the donor value divided by the recipient value for each size metric. To facilitate use of predicted heart mass for donor-recipient size match assessment, we used an web-based calculator application previously developed and available at <https://transplanttoolbox.shinyapps.io/calcpfm> ¹¹. Finally, we categorized the recipients according to their donor-recipient predicted heart mass ratio as having an oversized donor (ratio ≥ 1) or an undersized donor (ratio <1).

Invasive hemodynamic assessment

Pre-operative right heart catheterization was performed at a median of 54 ± 119 days prior to transplantation using a 7F Swan-Ganz catheter introduced *via* brachial or jugular veins by the Seldinger technique and guided by pressure waveform and fluoroscopy. Transducer were balanced prior to the acquisition of data with zero level at midaxillary line. Measurements were made at the end of expiration and average value from five cardiac cycles was used. The following hemodynamic parameters were measured or calculated

(Supplementary Table): right atrial pressure (RAP); pulmonary artery systolic, diastolic and mean pressures (PASP; PADP; mPAP) pulmonary capillary wedge pressure (PCWP); RAP to PCWP ratio (RAP/PCWP); cardiac output (CO) by Fick method; cardiac index (CI); stroke volume (SV); transpulmonary gradient (TPG); diastolic pulmonary gradient (DPG); pulmonary vascular resistance (PVR); pulmonary artery compliance (PAC); and, pulmonary artery pulsatility index (PAPi). For those patients who underwent vasodilator and/or inotropic challenge, we considered the lower values obtained. Pulmonary hypertension was classified according to 2015 European Society of Cardiology and European Respiratory Society Guidelines ¹⁸.

Post-transplantation invasive hemodynamics data was assessed by interventionists who were blinded to clinical and echocardiographic findings, at the time of first and fourth surveillance endomyocardial biopsies (on 7th and 30th postoperative days, respectively). Measures of RAP and right ventricular systolic pressure (RVSP) were performed as standardized in the pre-operative period using a 6F Pigtail catheter introduced *via* internal jugular or femoral veins. As none of the subjects had significant right ventricular outflow tract or pulmonic valve obstruction, RVSP was considered equivalent to PASP.

Echocardiographic analysis

Echocardiograms were recorded and analyzed offline by an experienced echocardiographer blinded to clinical data and invasive hemodynamic measures. All measurements were obtained according to American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular guideline recommendations, following standards cutoff values ¹⁹. Systolic and diastolic left ventricular volumes and ejection fraction were calculated using Simpson's biplane method.

Echocardiographic measures of the RV function are illustrated in **Figure 1** and were performed using the apical 4-chamber view as follows. Right ventricular dimension was measured as the diastolic diameter at base. Tricuspid annular plane systolic excursion, which represents a measure of RV longitudinal systolic function, was measured as the vertical displacement of the

tricuspid annulus from end-diastole to end-systole using M-mode (**Figure 1A**). The Doppler tissue-derived tricuspid lateral annular systolic velocity wave (S'), another measure of RV longitudinal function, was obtained aligning the basal segment and the tricuspid annulus with the Doppler cursor (**Figure 1B**). Right ventricular fractional area change (RVFAC) provides an estimate of global systolic function and was measured by manual tracing of RV areas as follows: $(RV \text{ end-diastolic area} - RV \text{ end-systolic area}) / RV \text{ end-diastolic area} \times 100$ (**Figure 1C**).

Analysis of myocardial deformation by longitudinal strain was performed using specific B-mode speckle-tracking software for RV (2D CPA TTA2.20.01, TomTec) that circumvents angle dependency and identify cardiac motion by tracking multiple reference points over time. Right ventricular global longitudinal strain (RVGLS) was obtained in 6 segments in the apical 4-chamber view and as RV free wall longitudinal strain (RVFW) by averaging the peak longitudinal strain from 3 lateral segments (**Figure 1D**)²⁰. Strain values are expressed as absolute numbers.

All patients were in sinus rhythm, and a single cardiac cycle was analyzed. Images in which poor quality precluded speckle analysis in two or more consecutive segments, images covering less than one complete cardiac cycle or excessively tangential views were excluded. Intraobserver variability for RVGLS was assessed on a subsample of 20 randomly selected echocardiograms. Coefficient of variation was 6.7%, and intraclass correlation coefficient was 0.80 (95% confidence interval 0.59-1.0).

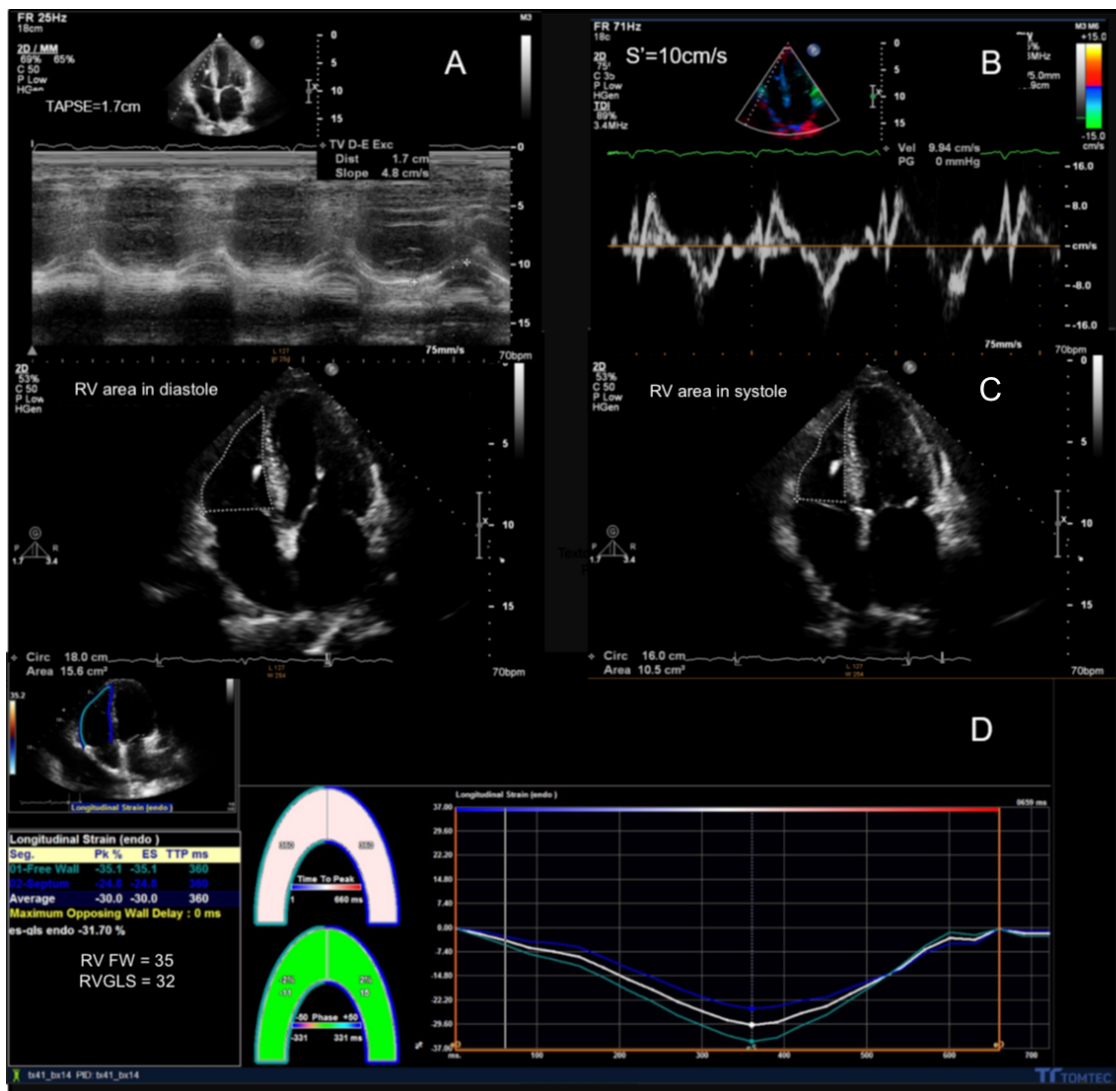


Figure 1. Illustrative measurements of the right ventricular (RV) function **(A)** tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) from the M-mode profile obtained from the tricuspid lateral annulus, **(B)** Doppler tissue-derived tricuspid lateral annular systolic velocity wave (S'), **(C)** RV endocardial border tracing at end of diastole and end systole to calculate fractional area change (RVFAC), **(D)** color-coded 2-dimensional (2D) RV speckle tracking strain and segmental 2D time-strain curves to calculate RV free wall (RVFW) and global longitudinal strains (RVGLS).

Right ventricular-pulmonary arterial coupling parameters

We used TAPSE-to-PASP ratio (TAPSE/PASP), assessed by echocardiogram and right heart catheterization, as an index to estimate RV-coupling. We also used RVFAC-to-PASP ratio (RVFAC/PASP) as an additional variable of RV-PA coupling interactions.

Statistical analysis

For all variables, normality was assessed by Shapiro-Wilk test. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range). Categorical data were described as absolute numbers and relative frequencies. PHM ratio groups were compared using unpaired t-test, Mann-Whitney test and chi-squared test, as appropriate. Echocardiographic parameters and PASP were compared at seven and 30 days by paired t-test and effect size was estimated by Cohen's d. Correlations between RV-PA coupling measurements and donor-recipient size match metrics were examined using Pearson or Spearman's coefficients, as appropriate. Multiple linear regression analysis was used to assess for independent predictors of RV-PA coupling. All tests were two-sided, and p-values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed in the SPSS software, version 20 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, USA).

Results

Clinical characteristics

A total of 37 patients underwent heart transplant during the study period. Of those, three died within 24 hours of surgery; one due to hyperacute rejection and two due to primary graft dysfunction and multiorgan dysfunction, and were, therefore, excluded. Thus, data from 34 patients were analyzed. **Table 1** describes demographics and baseline characteristics of the study population. Patients were equally distributed between sex groups, and the mean age was 48.2 ± 14.8 years-old. In average, time on the transplant waiting list was 59 days, ranging from 3 to 381 days. All transplants were performed using the bicaval anastomosis technique. Acute cellular rejection grade equal or greater than 2R occurred in four and three patients at seven and 30 days post-transplant, respectively; none developed graft dysfunction. No differences were noted when recipients who developed rejection episodes were compared to those who did not (*data not shown*). Also, there were no cases of antibody mediated rejection during the study period.

Right heart hemodynamics prior to transplant listing is shown in **Table 1**. Five patients underwent hemodynamic assessments already under the use of low doses of inotropes and eight underwent vasodilator and/or inotropic vasoreactivity test. Seventeen patients (50%) were classified as having pulmonary hypertension, eight (47.1%) of them with combined post and pre-capillary profile. Pulmonary artery compliance was mildly reduced, while right atrium pressure to capillary wedge pressure ratio and pulmonary artery pulsatile index were within the normal range, according to cutoff points previously reported ²¹.

Donor-recipient gender and size match metrics

Table 1 and **Figure 2** demonstrate data from donor-recipient sex and size matching according to different metrics. Overall, donor-recipient size match metrics were homogeneously distributed and tended toward donor oversizing. There were 15 (44.1%) and 12 (35.3%) patients that were classified as having

undersized donors by weight and PHM ratios, respectively. There were seven (20.6%) transplants from female donors to male recipients, and their proportion was significantly larger in the recipient group with lower PHM ratio.

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Variable	n = 34
Recipient demographics	
Male sex	17 (50)
Age, years	48.21 ± 14.84
Size	
Weight, kg	68.50 [58 - 81.25]
Height, m	1.66 ± 0.08
Body surface area, m ²	1.76 ± 0.18
Body mass index, kg/m ²	25.31 ± 5.07
Predicted heart mass, g	153.76 ± 26.89
Inotropic support at transplant	19 (55.88)
Mechanical circulatory support at transplant	2 (5.80)
Panel reactive antibodies >10%	16 (47)
Recipient comorbidities	
Pre-transplant diagnosis	
Ischemic cardiomyopathy	7 (20.60)
Non-ischemic cardiomyopathy	27 (79.40)
Diabetes <i>mellitus</i>	6 (17.60)
Serum creatinine, mg/dL	1.13 ± 0.32
Total bilirubin, mg/dL	0.55 [0.37 - 1.10]
Pre-transplant right heart catheterization data	
Right atrial pressure, mmHg	6.97 ± 3.88
Pulmonary artery systolic pressure, mmHg	37.79 ± 10.79
Mean pulmonary artery pressure, mmHg	25.71 ± 7.12
Pulmonary capillary wedge pressure, mmHg	16.76 ± 7.14
Cardiac index, L/min/m ²	2.12 ± 0.53
Pulmonary vascular resistance, Wood units	2.50 ± 1.17
Diastolic pressure gradient, mmHg	1.00 [-0.25 - 4.50]
Transpulmonary pressure gradient, mmHg	8.50 [6.00 - 11.25]

Pulmonary artery pulsatility index	2.64 [1.91 - 4.34]
Pulmonary arterial compliance, mL/mmHg	2.42 [1.62 - 3.71]

Donor characteristics

Male sex	21 (61.80)
Age, years	29.97 ± 10.16
Size	
Weight, Kg	70 [65 - 80]
Height, m	1.71 ± 0.09
Body surface area, m ²	1.85 ± 0.19
Body mass index, kg/m ²	25.31 ± 5.07
Predicted heart mass, g	168.39 ± 30.39
Cause of death	
Head trauma	18 (52.90)
Stroke	14 (41.20)
Other	2 (5.90)
Vasopressor support	24 (70.50)

Transplant characteristics

Graft ischemic time, minutes	220.79 ± 65.87
Donor-recipient sex mismatch	
Female donor to male recipient	7 (20.6)
Donor-recipient size match metrics	
Weight ratio	1.00 [0.92 - 1.20]
Height ratio	1.03 [1.02 - 1.06]
Body surface area ratio	1.02 [0.97 - 1.14]
Body mass index, kg/m ²	0.96 [0.85 - 1.13]
Predicted heart mass ratio	1.08 [0.94 - 1.29]

Continuous data are presented as mean ± standard deviation or median [interquartile range].

Categorical data are presented as absolute number (percentage).

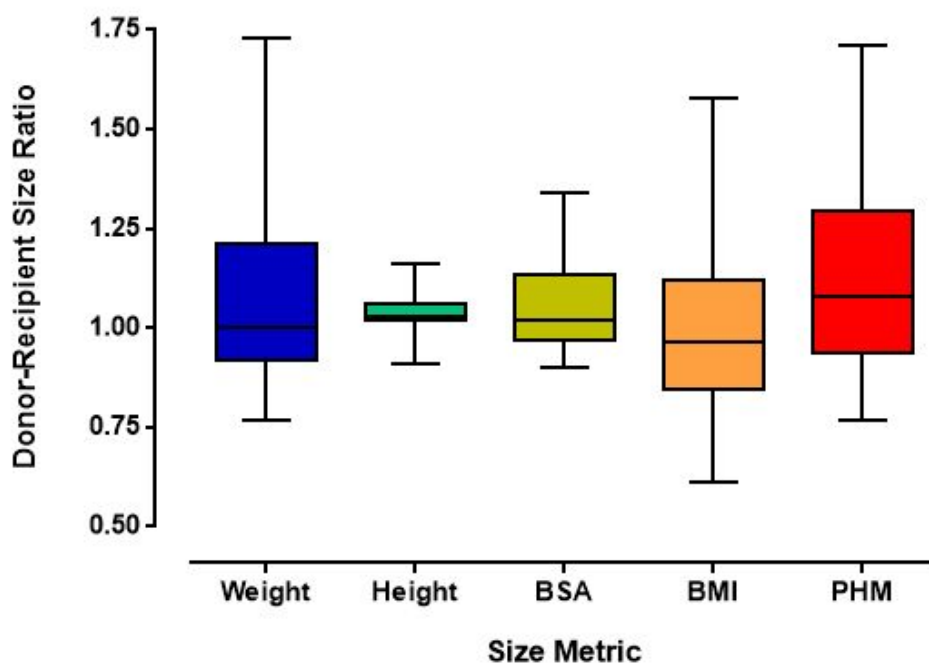


Figure 2. Box-plot demonstrates the distribution of donor-recipient size match metrics: weight, height, body surface area (BSA), body mass index (BMI) and predicted heart mass (PHM).

Right and left ventricular function, pulmonary artery systolic pressure and RV-PA coupling

Overall, all except seven patients met one or more echocardiographic criteria for right ventricular dysfunction at seven days post transplant. Reduced TAPSE was observed in 27 (79.4%), reduced S' RV wave in 13 (38.2%), reduced RVFAC in 9 (26.5%), and reduced RV free wall strain in ten (29.4%) patients. Comparison of right ventricular function and PASP at seven and 30 days post-transplant is described in **Table 2**. Most parameters tended to improve over time, particularly RV basal diameter, RVFAC and PASP. Importantly, TAPSE remained severely depressed during the study period. Of note, left ventricular ejection fraction was normal in all recipients. Overall, RV-PA coupling was decreased in transplant recipients. The TAPSE/PASP ratio observed in our study was below the cutoff of 0.35 mm/mmHg previously reported. Also, the RVFAC/PASP ratio was reduced. Overall, we observed a

significant improvement in both RV-PA coupling indexes, 27% and 29% in TAPSE/PASP and RVFAC/PASP, respectively (**Table 2**). The greater effect size was observed with RVFAC/PASP as RVFAC increased and PASP lowered markedly at 30 days post-transplant.

Table 2. Comparison of right ventricular function and pulmonary artery systolic pressure parameters obtained at 7 and 30 days post-heart transplant.

Variable	7 days	30 days	n	ES	p-value
RV basal diameter, mm	41.07 ± 4.56	38.95 ± 3.72	34	0.48	0.008
TAPSE, mm	12.77 ± 3.78	13.67 ± 3.21	22	0.28	0.210
S' RV, cm/sec	9.10 ± 1.76	9.52 ± 1.73	16	0.12	0.630
RVFAC, %	39.84 ± 7.35	43.86 ± 7.30	34	0.52	0.006
RVGLS, %	20.43 ± 3.74	21.93 ± 3.20	33	0.25	0.100
RVFW, %	22.66 ± 4.24	24.27 ± 4.14	33	0.27	0.130
PASP, mmHg	42.52 ± 7.52	35.16 ± 5.58	30	0.76	<0.001
TAPSE/PASP	0.30 ± 0.11	0.38 ± 0.11	22	0.85	0.004
RVFAC/PASP	0.98 ± 0.24	1.26 ± 0.27	30	1.03	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation.

ES, effect size; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RV, right ventricular; RVFAC, RV fractional area change; RVFW, RV free wall strain; RVGLS, RV global longitudinal strain; S', Doppler tissue-derived tricuspid lateral annular systolic velocity wave; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

RV-PA coupling and donor-recipient size match metrics

From the examined donor-recipient size match metrics, only PHM ratio was correlated to RVFAC/PASP ratio at 30 days (**Figure 3**). No correlations were observed between size metrics and TAPSE/PASP. Donor-recipient PHM ratio was independently associated with RVFAC/PASP at 30 days in multiple linear regression analysis, even when adjusting for graft ischemic time or pulmonary vascular resistance (**Table 3**). Other preoperative pulmonary circulation variables (mPAP, DPG, PAPI and PAC) were not associated with RV-PA coupling. When comparing recipients with undersized donors *versus*

those with perfectly matched or oversized donors according to the PHM ratio, both groups had similar RVFAC/PASP values at seven days, but it only improved significantly at 30 days in those with a PHM ratio ≥ 1 (**Figure 4**).

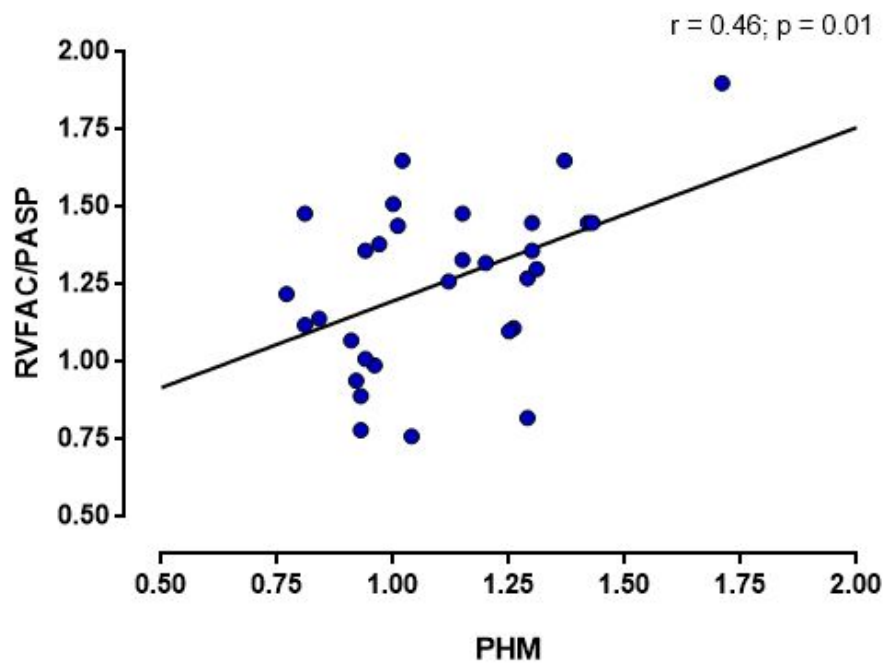


Figure 3. Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling index right ventricular fractional area change to pulmonary artery systolic pressure ratio (RVFAC/PASP) and donor-recipient predicted heart mass (PHM) ratio at 30 days post-transplant.

Table 3. Simple and multiple linear regression models to examine the association RVFAC/PASP at 30 days.

	B	95% CI	β	p-value	Adjusted R²
<i>Model 1</i>					0.183
PHM ratio	0.557	0.147 - 0.968	0.458	0.010	
<i>Model 2</i>					0.291
PHM ratio	0.514	0.129 - 0.898	0.422	0.011	
Ischemic time	-0.001	-0.003 - 0.000	-0.360	0.027	
<i>Model 3</i>					0.154
PHM ratio	0.555	0.135 - 0.976	0.457	0.012	
PVR	0.003	-0.076 - 0.081	0.013	0.940	

PASP, pulmonary artery systolic pressure; PHM, predicted heart mass; PVR, pulmonary vascular resistance; RVFAC, right ventricular fractional area change.

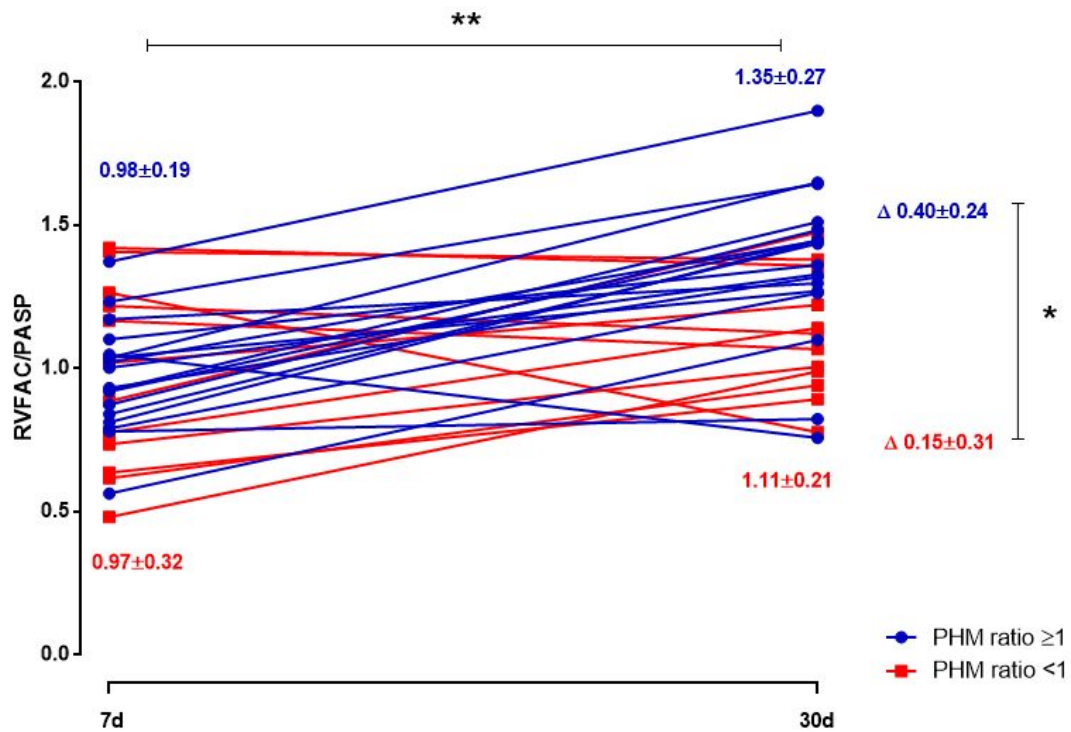


Figure 4. Evolution of right ventricular-pulmonary artery coupling index right ventricular fractional area change to pulmonary artery systolic pressure ratio (RVFAC/PASP) between donor-recipient predicted heart mass (PHM) ratio groups at seven and 30 days post-transplant.

Δ Represents the difference between 30 and seven days in each group.

* $p = 0.02$

** $p < 0.001$

Discussion

In this study our findings are twofold: first, RV-PA coupling is impaired early on post-heart transplant and improves at 30 days, and secondly, it appears that RV-PA coupling interactions are associated to donor-recipient PHM mismatch as calculated by PHM ratio. These are novel findings that may help uncover mechanisms underlying the importance of donor size matching on outcomes related to right ventricular dysfunction post-heart transplant and its role in the development of primary graft dysfunction.

The study sample consisted of a group of patients with a relatively homogenous clinical profile and with low to moderate risk for heart transplantation according to baseline characteristics, in particular when taking into account the degree of pulmonary hypertension of patients, which, although prevalent, could be considered mild. Nonetheless, right ventricular dysfunction was common, reproducing a fairly prevalent condition which may impact in outcomes both early and long term following heart transplantation. Also, in line with previous studies that have shown a gradual improvement in right ventricular systolic function during first year post-transplant ^{22,23}, we observed that all baseline right ventricular measures tended to ameliorate during the 30 days of follow-up, but only right ventricular basal diameter and RVFAC with statistical significance. Three-dimensional and speckle tracking echocardiography is emerging as an alternative to assess allograft function more accurately ^{1,24,25}. However, in the present study, speckle tracking was not able to discriminate changes in right ventricular function comparing seven and 30 day post-transplant.

Donor-recipient size matching is a key element in the assessment for organ selection as mismatches are important factors contributing to the development of right ventricular dysfunction post-transplant ^{2,3}. However, the optimal metric for matching donor and recipient heart size remains controversial. Body weight is traditionally used as a surrogate of measure of heart size and currently recommended in the ISHLT guidelines ^{8,26}. Yet, it sustains limitations as metric for assessing size match since it has only modest

correlation with heart weight in both men and women and also because acceptable outcomes have been reported using donor hearts undersized by body weight ^{27,28}. As such, some transplant programs use alternative metrics, including height ⁷, BMI ²⁹ and most recently PHM ⁹. Regarding donor-recipient size match metrics distribution, our sample of patients displayed a fairly homogenous matching involving PHM and other donor-recipient size match metrics distribution, which was quite similar to that of a recent published study by Kransdorf and co-authors, based in the United Network for Organ Sharing database ¹¹. In fact, our daily practice when working on donor allocation, is to favour well suited matching in a rather conservative manner. As such, overall, all metrics tended toward donor oversized and more subjects were classified as undersized based on weight and BMI ratios.

Ventricular-vascular coupling has been described as a physical change in potential and kinetic energy between two related structures of a unit; in particular, coupling of the RV-PA axis provides insights into how RV contractility adapts to changes in RV afterload ⁴. Recently TAPSE/PSAP ratio has emerged as a noninvasive echo-derived index to estimate RV-PA coupling, as TAPSE is a surrogate of contractile function and PASP largely reflects right ventricular afterload ⁶. Guazzi and colleagues, described TAPSE/PSAP ratio (< 0.35 mm/mmHg) as a strong and independent predictor of disease severity, exercise intolerance and mortality in patients with heart failure with both reduced and preserved left ventricular function ^{6,30}. In the present study, we observed that the mean TAPSE/PASP ratio at seven days was below the cutoff of 0.35 mm/mmHg, indicating RV-PA uncoupling in our patients.

It remains unexplored whether other echocardiographic parameters, that incorporate components of longitudinal and radial RV function, such as RVFAC and RVFW, would be additive or even superior to the TAPSE-derived evaluation. We used such index, RVFAC/PSAP, and found that it improved significantly from seven to 30 days post-transplant, mainly due to improvement in right ventricular function and lowering of pulmonary pressures, denoting improvement in RV-PA coupling interactions. Finally, our data suggested that the better the PHM ratio (not height or weight isolated), the more evident was

the recovery of RV-PA positive interactions, indicating that underlying donor-mismatch may adversely be involved in worsening RV-PA interactions, independent of isolated pulmonary hypertension and/or prolonged ischemic time. We speculate that donor-mismatch may play a role in RV-PA uncoupling considering that a donor-recipient PHM ratio threshold of 0.70-0.90 is thought to be the minimum myocardial mass needed to preserve RV-PA coupling unit, thus, adequate circulatory support ³¹.

Limitations

This is a retrospective study in nature which limited our ability to *a priori* properly define echocardiographic and hemodynamic variables in order to ideally calculate RV-PA coupling parameters. In particular, not all cases had adequate echocardiogram images obtained at seven days, which led us to create a composite RV-PA coupling index using an echocardiogram-derived RV variable and an invasive PASP measurement obtained during simultaneous myocardial biopsy procedures. Also, our small study sample precludes robust sophisticated analysis deemed to point definitive associations between donor predicted heart mass formulas and RV-PA coupling indexes. Finally, since there are no available cutoff values of right ventricle function early on post-transplant, the definition of right ventricular dysfunction used in our study followed abnormal values proposed by current guidelines in the general population ¹⁵.

Conclusions

In this hypothesis-generating study, we observed a positive association between adequate donor heart predicted mass and improved RV-PA coupling indexes examined at seven and 30 days post-heart transplant. Our data suggest that accurate and careful donor selection plays an important role in preventing major right ventricular dysfunction post-heart transplant by, at least partially, influencing RV-PA coupling, a potential underlying mechanism involved in this feared complication following heart transplantation. Further, larger studies are necessary to corroborate our novel findings.

References

1. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2017;119:1890-96.
2. Segovia J, Cosio Carmena MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(6):644-51.
3. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(4):327-40.
4. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-43.
5. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):183-88.
6. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:1373-81.
7. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2017;17(10):2559-66.
8. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(8):914-56.
9. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, et al. Cardiac size and sex-matching in heart transplantation: size matters in matters of sex and the heart. *JACC Heart Fail* 2014;2:73-83.

10. Gong TA, Joseph SM, Lima B, et al. Donor predicted heart mass as predictor of primary graft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:826-35.
11. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(2):156-65.
12. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(18):1608-39.
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916;17:863-71.
14. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2148-55.
15. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542-51.
16. Butler SP, McKay E, Paszkowski AL, Quinn RJ, Shnier RC, Donovan JT. Reproducibility study of left ventricular measurements with breath-hold cine MRI using a semiautomated volumetric image analysis program. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:467-72.
17. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
20. Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: A speckle tracking derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:823-831.
21. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(20):578-622.
22. Goland S, Siegel RJ, De Robertis MA, et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart* 2011;97:1681-6.
23. Bozbaş H, Karaçağlar E, Ozkan M, et al. The prevalence and course of pulmonary hypertension right ventricular dysfunction in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc* 2013;45(10):3538-41.
24. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stagmo M, et al. Normal reference ranges for transthoracic echocardiography following heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(3):349-60.
25. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R, Zakliczyński M, Zembala M, Kukulski T. Evaluation of the graft mechanical function using speckle-tracking echocardiography during the first year after orthotopic heart transplantation. *Ann Transplant* 2018;23:554-60
26. Sethi GK, Lanauze P, Rosado LJ, et al. Clinical significance of weight difference between donor and recipient in heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:444-8.

27. Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, et al. Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after heart transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation* 2008; 118(14):S83-8.
28. Taghavi S1, Wilson LM, Brann SH, Gaughan J, Mangi AA. Cardiac transplantation can be safely performed with low donor-to-recipient body weight ratios. *J Card Fail* 2012;18(9):688-93.
29. Bergenfeldt H, Stehlik J, Hoglund P, Andersson B, Nilsson J. Donor-recipient size matching and mortality in heart transplantation: influence of body mass index and gender. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:940-7.
30. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection Fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1211-21.
31. Mather PJ, Jeevanandam V, Eisen HJ, et al. Functional and morphologic adaptation of undersized donor hearts after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:737-42.

Supplementary Table. Formulas for hemodynamic parameters.

Hemodynamic Variable	Calculation
Stroke volume (SV)	CO/HR
Right-to-left discordance of filling pressures	RAP/PCWP
Transpulmonary gradient (TPG)	mPAP - PCWP
Diastolic pulmonary gradient (DPG)	PADP - PCWP
Pulmonary vascular resistance (PVR)	TPG/CO
Pulmonary artery compliance (PAC)	SV/(PASP-PADP)
Pulmonary artery pulsatility index (PAPi)	(PASP-PADP)/RAP

CO, cardiac output; HR, heart rate; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PADP, pulmonary artery diastolic; PASP, pulmonary artery systolic pressure; PCWP; pulmonary capillary wedge pressure; RAP, right atrial pressure.

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção do ventrículo direito é uma complicação frequente no pós-operatório de transplante cardíaco, com impacto negativo nos desfechos a curto e longo prazo, principalmente nos receptores que possuem hipertensão pulmonar prévia e desproporções de tamanho com o doador. É crescente o interesse em compreender os mecanismos subjacentes à disfunção do ventrículo direito que possam refletir as interações entre o coração direito e a circulação pulmonar. As anormalidades do acoplamento VD-AP foram descritas recentemente na insuficiência cardíaca, associando-se a severidade da doença, intolerância ao exercício e mortalidade.

Este estudo apresenta novos achados sobre as relações de acoplamento VD-AP no pós-transplante cardíaco, concluindo especificamente que:

a) O acoplamento VD-AP estava alterado no pós-operatório precoce e apresentou melhora significativa aos 30 dias, conforme avaliado pela razão RVFAC/PSAP;

b) Houve associação positiva e independente de outras variáveis de risco para disfunção de ventrículo direito entre a proporção de massa cardíaca predita doador-receptor e o perfil evolutivo favorável do acoplamento VD-AP no período de sete a 30 dias. Estas associações não foram observadas em relação a outras métricas de desproporção doador-receptor;

c) Nos receptores com relação da massa cardíaca predita indicando proporção adequada ou aumentada de tamanho doador-receptor, a melhora observada no acoplamento VD-AP foi mais significativa.

Este é um estudo gerador de hipóteses, cujos resultados conferem destaque ao uso da massa cardíaca predita como ferramenta para auxiliar na seleção de doadores e, sugerem seu impacto em mecanismos de acoplamento VD-AP e disfunção do ventrículo direito após transplante cardíaco, o que denota potencial para que estudos futuros, com número amostral maior e análise mais robusta, determinem associações definitivas.