

Como Eu Faço Avaliação Ecocardiográfica no Pós-Transplante Cardíaco Pediátrico para Controle de Rejeição e/ou Doença Vascular do Enxerto

My Approach to Echocardiographic Evaluation after Pediatric Heart Transplantation to Control Rejection and/or Graft Vascular Disease

Adailson Wagner da Silva Siqueira,¹  Mirela Frederico de Almeida²

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal da Bahia,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

O transplante cardíaco pediátrico é escolha terapêutica definitiva para os pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico otimizado, seja em decorrência de cardiomiopatias ou cardiopatia congênita. A morbimortalidade permanece como fator de preocupação durante a evolução, sendo disfunção primária, rejeição e doença vascular do enxerto (DVE) as principais causas de morte nos primeiros 5 anos pós-transplante. O ecocardiograma transtorácico como método de vigilância apresenta benefícios significativos no auxílio diagnóstico quanto à suspeita clínica de rejeição ou de DVE. O objetivo deste artigo é trazer de forma clara e objetiva quais dados ecocardiográficos auxiliarão o cardiologista pediátrico no seguimento do paciente transplantado. O uso do ecocardiograma, seja através das ferramentas convencionais ou através de métodos avançados, direcionado e atento às diferentes fases do pós-transplante cardíaco, precoce e tardio, com as informações de exame atual e comparativo evolutivamente, principalmente quanto ao Doppler tecidual (TDI) e *strain* longitudinal, pode auxiliar ao cardiologista pediátrico na decisão de antecipar a biópsia endomiocárdica e coronariografia (padrão ouro) para diagnóstico precoce e imediata intervenção, permitindo maior durabilidade do enxerto.

Introdução

O transplante cardíaco pediátrico é escolha terapêutica definitiva para os pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico otimizado, seja em decorrência de cardiomiopatias ou cardiopatia congênita.^{1,2} Desde o primeiro transplante cardíaco pediátrico pelo Dr. Adrian Kantrowitz em 1967 aos dias de hoje, quando cerca de 700 transplantes por ano são realizados, muito se evoluiu no estudo da resposta

imunológica aos enxertos, no uso de medicações, técnicas cirúrgicas e mudanças no estilo de vida; de forma que a sobrevida pós-transplante pediátrico está melhorando progressivamente nos últimos anos, com mediana para todas as faixas etárias de sobrevida de 18 anos e nos transplantes realizados em pacientes menores de 1 ano de idade, a mediana de sobrevida é superior a 24 anos.³

A morbimortalidade permanece como fator de preocupação durante a evolução, sendo disfunção primária, rejeição e doença vascular do enxerto (DVE) as principais causas de morte nos primeiros 5 anos pós-transplante.³ Outras complicações são associadas ao uso dos medicamentos imunossupressores, como infecções, doenças linfoproliferativas, diabetes e lesões em órgãos alvo, por exemplo insuficiência renal.⁴

Para avaliação da integridade do enxerto o padrão ouro é a presença de lesão direta do cardiomiócito pela microscopia obtida através da biópsia endomiocárdica e o estudo das artérias coronárias pelo cateterismo. Porém, é um procedimento invasivo com riscos de complicações (perfuração, tamponamento, trombos, arritmias, lesão valvar tricúspide) e, na faixa pediátrica, a necessidade de sedação/anestesia. O ecocardiograma transtorácico como método de vigilância apresenta benefícios significativos no auxílio diagnóstico quanto a suspeita clínica de rejeição ou de DVE. Os novos métodos associados à deformação miocárdica apresentam resultados promissores na antecipação de desfechos e sobrevida do paciente a longo prazo, pois episódios de rejeição subclínica não tratados podem evoluir para DVE e progressiva deterioração do órgão.⁵ Após o diagnóstico de DVE a sobrevida cai significativamente em 5 anos para 58% e, em 10 anos, para apenas 40%. Essas complicações podem levar a falência do enxerto, sendo indicado o retransplante, ocorrendo em aproximadamente 25% a 30% dos transplantes cardíacos pediátricos na última década.¹

O objetivo deste artigo é trazer de forma clara e objetiva quais dados ecocardiográficos auxiliarão o cardiologista pediátrico no seguimento do paciente transplantado, com enfoque nas alterações que possam, da forma mais precoce possível, sugerir anomalias do enxerto antes da piora hemodinâmica, pois a disfunção ventricular pela redução da fração de ejeção calculada pelos métodos tradicionais é usualmente um achado tardio.⁴

Tempo de transplante: precoce x tardio

O enxerto cardíaco apresenta algumas peculiaridades nos primeiros meses de pós-operatório, necessitando de cuidadosa avaliação e interpretação dos dados obtidos pelo estudo ecocardiográfico para correlacionar e diferenciar evolução

Palavras-chave

Ecocardiografia; Transplante de Coração; Cardiopatias Congênitas; Doença das Coronárias.

Correspondência: Adailson Wagner da Silva Siqueira •

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração. Rua Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP: 05403-000. São Paulo, SP – Brasil

E-mail: adailson.siqueira@gmail.com

Artigo recebido em 25/04/2023; revisado em 28/04/2023; aceito em 28/04/2023.

Editor responsável pela revisão: Karen Saori Shiraiishi Sawamura

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230045>

sugestiva de rejeição da adaptação do enxerto ao novo estado hemodinâmico. Inicialmente, no período que antecede o implante, fatores que podem influenciar na função imediata do órgão são: tempo de isquemia, idade do doador, presença de comorbidades do doador, cuidados na manutenção hemodinâmica e a preservação adequada do órgão. Após o implante, o enxerto pode apresentar alterações temporárias devida lesão de reperusão, adaptação do ventrículo direito à pressão arterial pulmonar elevada e presença de mediadores inflamatórios circulantes.^{2,3} O uso de imunossuppressores, principalmente a ciclosporina,⁶ aumento de catecolaminas circulantes, hipertensão arterial sistêmica e piora na drenagem linfática levam ao aumento progressivo da massa ventricular, com pico por volta do terceiro mês de pós-operatório e redução progressiva até a normalização no primeiro ano pós-transplante⁵ (Figura 1).

A detecção não invasiva de rejeição aguda é particularmente desafiadora no período pós-transplante precoce pois a função sistólica e diastólica (distúrbio de relaxamento e fisiologia restritiva) está em mudança nos primeiros meses. O coração desnervado tem uma particular fisiologia, com impacto na validação e confiabilidade nos métodos não invasivos, portanto, a avaliação ecocardiográfica deve levar em consideração essa modificação/adaptação do enxerto durante os meses iniciais. A maioria dos grandes centros transplantadores apresenta no protocolo de seguimento dos primeiros meses o estudo hemodinâmico e biópsia endomiocárdica obrigatórios em períodos pré-estabelecidos, independente da boa evolução clínica⁵ (Figura 2).

Medidas convencionais ecocardiográficas

Doppler tecidual (TDI)

A inflamação miocárdica causada pela rejeição ao enxerto altera as características tissulares, antes mesmo do

estabelecimento da disfunção sistólica ou diastólica. O TDI quantifica a velocidade de movimentação de uma região miocárdica em relação ao transdutor. Assim, o TDI é uma ferramenta que caracteriza a mecânica miocárdica e um instrumento de imagem não invasiva que pode monitorar a rejeição celular aguda em adultos e crianças.⁷

Valores do TDI são normalmente inferiores em pacientes pediátricos transplantados sem rejeição em relação aos valores encontrados em controles saudáveis.⁸ Assim, variação nos valores de medidas do TDI são mais preditivos para avaliação de rejeição do que quando considerados isoladamente. A avaliação longitudinal do paciente permite a detecção de mudança na função sistólica e diastólica do enxerto.

Fyfe et al. estudaram 53 crianças transplantadas sendo que 8 destas evoluíram para falência terminal do enxerto (óbito ou retransplante). Os autores detectaram redução na velocidade S' da valva tricúspide cerca de 6 meses antes da falência terminal. Redução na velocidade S' da valva mitral ocorreu apenas 3 meses antes do evento demonstrando falência do ventrículo esquerdo após a do ventrículo direito.⁹

Lunze et al. demonstraram que redução até 15% na velocidade S' e até 5% na velocidade A' do ventrículo esquerdo foi capaz de prever ausência de rejeição em pacientes pediátricos transplantados com acurácia maior que 99%.¹⁰

A relação E/E' das valvas mitral e tricúspide também é um parâmetro útil na suspeição de rejeição humoral do enxerto como demonstraram Behera et al.¹¹ Os autores estudaram 148 pacientes pediátricos transplantados cardíacos. O ecocardiograma foi realizado no mesmo dia da biópsia endomiocárdica. A relação E/E' mitral e tricúspide foi significativamente menor em pacientes com rejeição em relação aos pacientes sem alteração na biópsia.

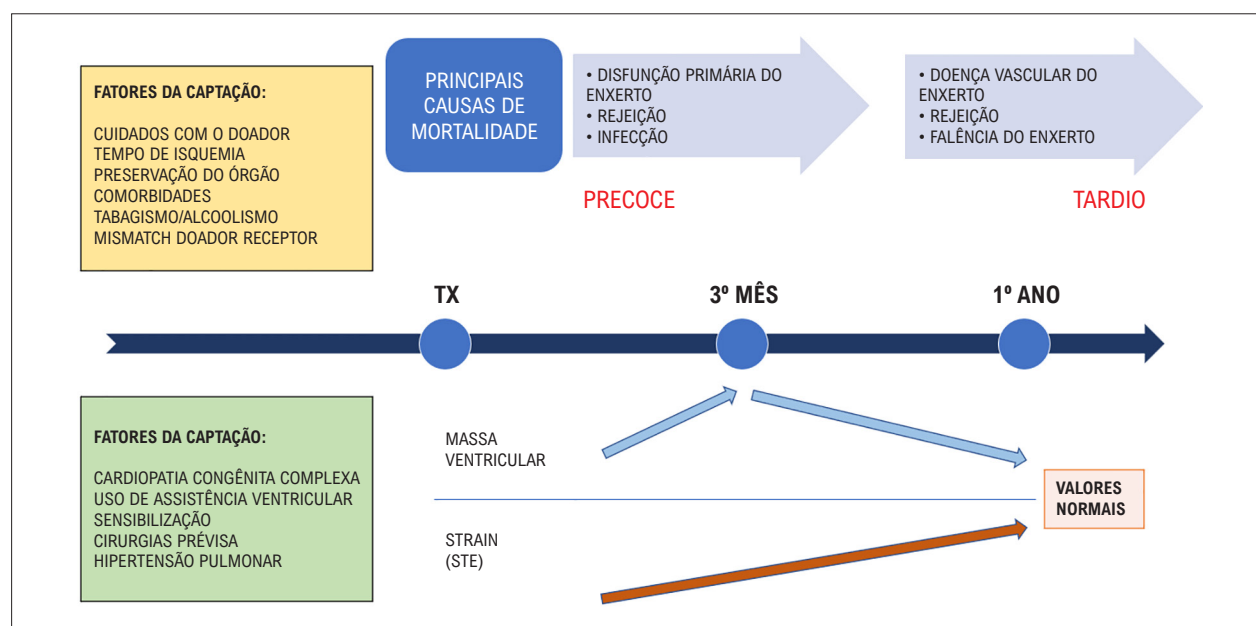


Figura 1 – Principais fatores associados à captação, ao transplante precoce e tardio que influenciam na função do enxerto e dos achados ecocardiográficos, evidenciando a evolução da massa ventricular e do strain ventricular (STE). STE: ecocardiografia com speckle tracking; TX: transplante cardíaco

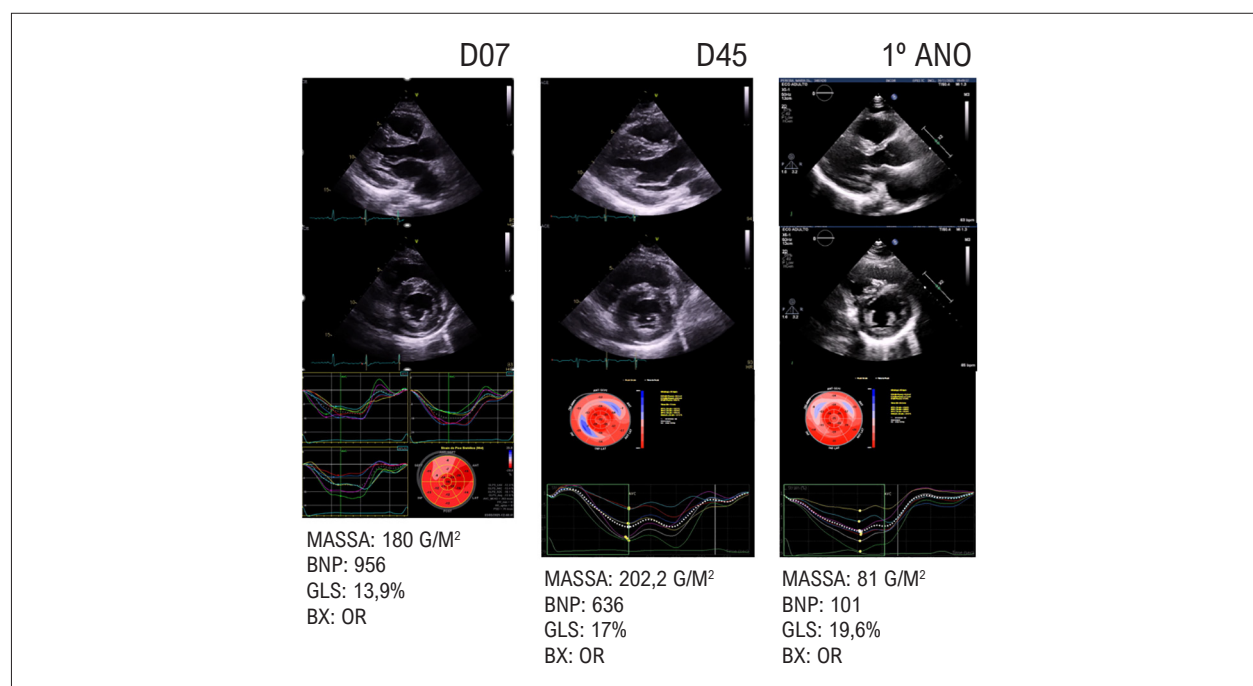


Figura 2 – Controle evolutivo temporal pós-transplante cardíaco nas janelas ecocardiográficas paraesternal longitudinal e eixo curto, evidenciando imagem bidimensional, strain global longitudinal, a massa ventricular, biomarcadores e o resultado da biópsia endomiocárdica pareados. BNP: peptídeo natriurético tipo b; BX: biópsia endomiocárdica; GLS: strain global longitudinal.

O índice de performance miocárdica (IPM) derivado do TDI é um parâmetro útil na suspeição de rejeição do enxerto em pacientes transplantados. Tal índice pode aumentar em média 98% durante o período de rejeição em comparação com o valor basal e retornar ao índice pré-tratamento após resolução da inflamação miocárdica.⁶

Flanagan et al. estudaram 40 crianças com transplante cardíaco (após 60 dias do procedimento) em rejeição celular aguda (documentada por biópsia endomiocárdica) e compararam com outras 40 crianças também transplantadas, mas sem rejeição. Os autores identificaram aumento significativo do IPM do ventrículo esquerdo durante o quadro de rejeição em relação ao valor basal ($0,59 \pm 0,17$ versus $0,41 \pm 0,11$; $p < 0,001$) do próprio paciente e valores semelhantes de IPM do ventrículo esquerdo após a resolução da inflamação em comparação com valor basal sem rejeição ($0,41 \pm 0,11$ versus $0,42 \pm 0,11$; $p = 0,65$). Assim, os autores concluíram que um aumento $\geq 0,47$ do valor basal do IPM do ventrículo esquerdo tem sensibilidade de 82,5% e especificidade de 85% na detecção de rejeição celular aguda do enxerto e que um aumento $\geq 20,4\%$ deste parâmetro em relação ao valor basal do paciente tem sensibilidade de 90% e especificidade de 100% na detecção de rejeição celular aguda do enxerto. Esse trabalho ilustra a importância da avaliação longitudinal do IPM do ventrículo esquerdo em pacientes em transplante cardíaco.¹²

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Os marcadores ecocardiográficos são essenciais para diagnóstico e acompanhamento do enxerto nos quadros de

rejeição. Inicialmente, essa avaliação focava principalmente no ventrículo esquerdo. Mais recentemente, parâmetros de avaliação da função do ventrículo direito vêm sendo estudados neste cenário.

O TAPSE é uma medida que avalia a função longitudinal do ventrículo direito. Através do modo M, com o cursor posicionado na parede lateral do anel tricúspideo, é possível medir a distância do deslocamento deste anel, um parâmetro que avalia a função longitudinal do ventrículo direito. O transplante cardíaco altera a geometria do coração e, assim, modifica o movimento longitudinal do ventrículo direito. Alterações no TAPSE logo após transplante cardíaco podem corresponder a mudanças no mecanismo de contratilidade do ventrículo direito e não apenas à disfunção sistólica desta câmara.¹² Daí a importância do seguimento longitudinal do paciente a fim de detectar variação na performance do enxerto.

Brian et al. estudaram 127 pacientes pediátricos com transplante cardíaco estáveis e compararam com 380 crianças saudáveis pareadas por idade. Os autores demonstraram redução nos valores de TAPSE em pacientes transplantados em relação aos controles saudáveis (média Z score: $-3,38$).¹³ Michalski et al. estudaram retrospectivamente 52 pacientes (pediátricos e adultos) transplantados cardíacos e observaram redução do TAPSE após o transplante imediato com melhora progressiva no decorrer do tempo. Além disso, demonstraram associação entre redução do TAPSE e aumento da pressão média da artéria pulmonar calculada em cateterismo cardíaco após 10 anos do enxerto.¹⁴

Pacientes pediátricos apresentam redução do TAPSE durante episódio de rejeição com melhora dos valores após resolução do

quadro como demonstrado em estudo retrospectivo realizado por Arthur et al. que avaliou 44 pacientes pediátricos com transplante cardíaco.¹⁵

Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)

O MAPSE é um parâmetro de avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, medido através do modo M da porção lateral do anel mitral na janela 4 câmaras. Este índice também pode estar reduzido em pacientes pediátricos submetidos ao transplante cardíaco.

Chinali et al. estudaram 60 crianças submetidas a transplante cardíaco e compararam com 60 controles normais. Todos os pacientes apresentaram fração de ejeção pelo método de Simpson normal. Os pacientes transplantados apresentaram valores de MAPSE menores em relação aos pacientes do grupo controle (13 mm $\pm$ 2,6 versus 18 mm $\pm$ 2,3; $p < 0,0001$).¹⁶

Novas tecnologias: aplicações na faixa pediátrica?

O ecocardiograma é comumente a técnica primária não invasiva de vigilância do coração transplantado, porém, os parâmetros tradicionalmente usados são afetados pela frequência cardíaca, condição de pré e pós-carga e movimento paradoxal do septo do enxerto, levando a cálculos da função ventricular com baixa sensibilidade e especificidade para detectar episódios assintomáticos de rejeição.^{17,18} A maior vantagem na avaliação do enxerto cardíaco é a habilidade do método em separar entre o movimento miocárdico passivo e ativo.

O uso do *speckle tracking* na ecocardiografia bidimensional é relativamente nova, não invasiva, confiável, com sensibilidade adequada e não dependente de ângulo para medida da função sistólica e diastólica ventricular.^{17,19} O *strain* bidimensional e o *strain rate* analisam a deformidade miocárdica pelo rastreamento de marcadores acústicos naturais (*speckles*) durante o ciclo cardíaco.²⁰

A habilidade do *strain* miocárdico em detectar anormalidades subclínicas, incluindo sutis alterações de mobilidades regionais tem levado a ser explorado como um preditor precoce de rejeição. O *strain* de pico sistólico longitudinal tem se mostrado mais sensível na avaliação das lesões e confiável em relação a maturidade miocárdica na população pediátrica.¹⁷

Há um gradual aumento dos valores do *strain* de pico sistólico longitudinal nos primeiros dois anos pós-transplante cardíaco, e muitos pacientes permanecem com valores abaixo da normalidade de grupos controle, mesmo na ausência de rejeição ou DVE, constituindo o “novo normal” para pacientes transplantados estáveis, com valores absolutos entre 16% e 18%.^{16,19}

Chanana e colaboradores, comparando simultaneamente dados obtidos pelo cateterismo e ecocardiograma, obtiveram valor de corte 14% do *strain* longitudinal como preditor de rejeição aguda em receptores pediátricos, alcançando sensibilidade maior que 85% e especificidade acima de 80%.¹⁷

Engelhardt e colaboradores, utilizando o *strain* global longitudinal comparativamente durante fase estável e episódios de rejeição em crianças transplantadas, observaram que redução de valores em 33% do resultado de base estava associado a presença de rejeição.²¹

Na DVE, independente da presença ou ausência de estenose focal coronária, pode estar associada a baixos valores de *strain* global longitudinal e *strain rate*. O uso do método para avaliação de sincronia e sinergia ventricular esquerda permite detectar diferenças regionais no ventrículo esquerdo, podendo inclusive direcionar para a relação com a perfusão coronária e sua área de abrangência (Figura 3).

DVE tipicamente manifesta perda da vasculatura coronariana distal pela proliferação da camada íntima e média, e ocorre difusamente afetando toda microvasculatura resultando em disfunção diastólica e perda do enxerto. Zoller et al. têm descrito redução no *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo em pacientes com vasculopatia coronária, antecedendo em cerca de 2 anos o diagnóstico pelo cateterismo cardíaco.¹⁷

É importante lembrar que há uma grande dificuldade no estabelecimento de valores de cortes na faixa etária pediátrica, pois as amostras são numericamente pequenas para generalizações e os dados disponíveis são de estudos de centro único, de forma que outras medidas ecocardiográficas como o *strain* circunferencial, o radial e *twist* apresentam dados conflitantes. Devido aos aspectos já citados do coração transplantado, a avaliação ecocardiográfica através do estresse, seja induzido por exercício ou pela infusão de dobutamina tem limitações na faixa pediátrica. A utilização do método tridimensional, *strain* de átrio direito e átrio esquerdo, com inúmeros trabalhos realizados em adultos, ainda precisam de melhor validação na faixa pediátrica.

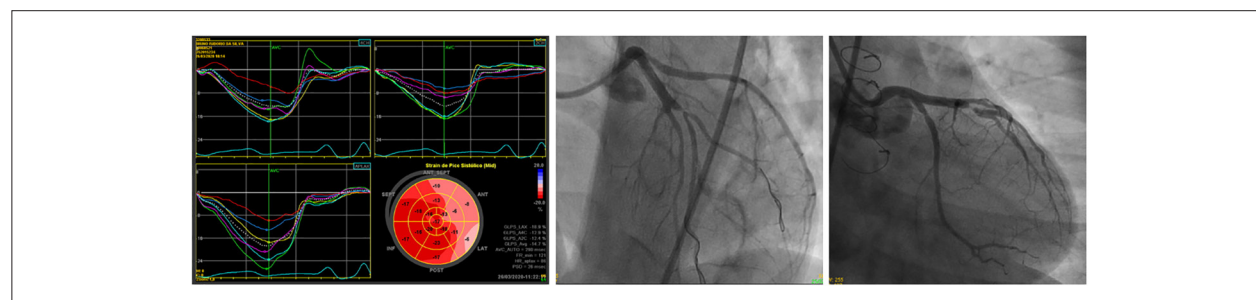


Figura 3 – Alterações regionais evidenciadas pelos segmentos no *strain* global longitudinal correlacionado com as lesões difusas e focais na artéria coronária esquerda visualizadas na coronariografia.

E como esses dados podem ajudar?

O maior objetivo da equipe multidisciplinar é dar qualidade de vida ao paciente transplantado cardíaco, limitando as injúrias ao enxerto, através de monitorização rigorosa para diagnóstico precoce de rejeição e DVE, associadas a significativa morbidade e mortalidade. O uso do ecocardiograma, seja através das ferramentas convencionais ou através de métodos avançados, direcionado e atento as diferentes fases do pós-transplante cardíaco, precoce e tardio, com as informações de exame atual e comparativo evolutivamente, principalmente quanto ao TDI e *strain* longitudinal, pode auxiliar ao cardiologista pediátrico na decisão de antecipar a biopsia endomiocárdica e coronariografia (padrão ouro) para diagnóstico precoce e imediata intervenção, permitindo maior durabilidade do enxerto. Nas últimas décadas, o aumento progressivo da sobrevida das crianças submetidas ao transplante cardíaco tem evidenciado este esforço contínuo em adequar as inovações tecnológicas de vigilância, novas medicações e modificações nos hábitos cotidianos, com objetivo de melhorar continuamente a qualidade de vida do transplantado, sem perder a relação humanizada entre o médico e o paciente.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Siqueira AWS; obtenção de dados e redação do manuscrito: Siqueira AWS, Almeida MF.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

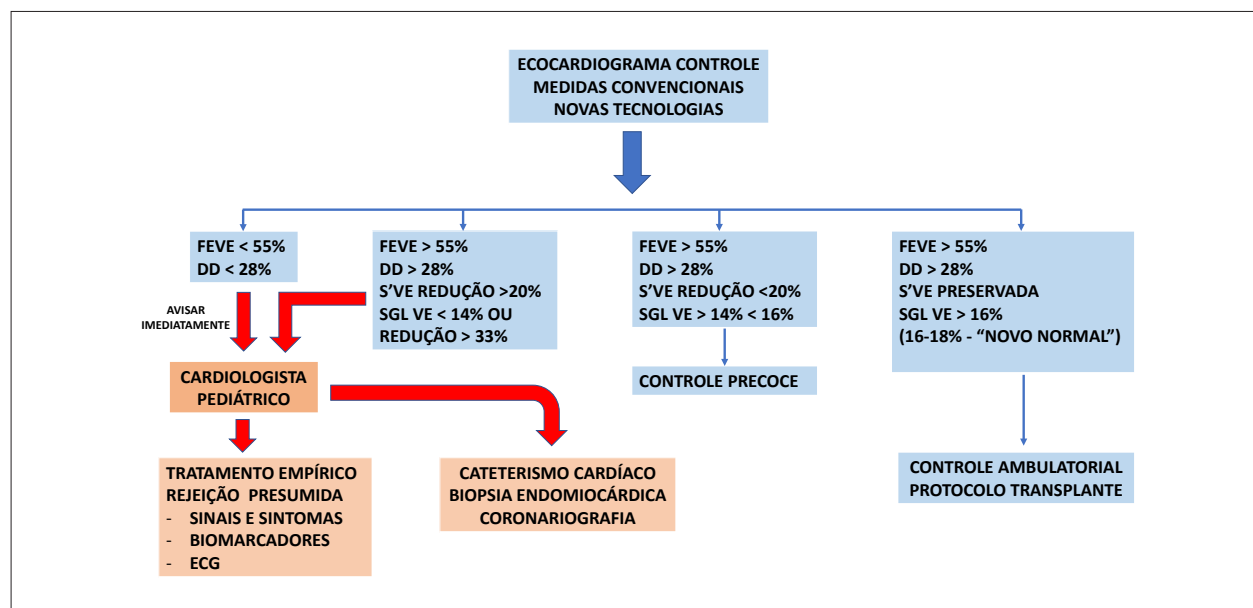


Figura 4 – Esquema dos achados ecocardiográficos diretamente associados a suspeita de alteração do enxerto cardíaco, evidenciando principais dados para o cardiologista pediátrico intervir. DD: delta D ou fração de encurtamento; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SGL: strain global longitudinal; s'VE: s' de parede lateral de ventrículo esquerdo.

Referências

1. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric Heart Transplantation-Indications and Outcomes in the Current Era. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1080-96. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.16.
2. Kim YH. Pediatric Heart Transplantation: How to Manage Problems Affecting Long-Term Outcomes? *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(2):49-59. doi: 10.3345/cep.2019.01417.
3. Dipchand AI. Current State of Pediatric Cardiac Transplantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):31-55. doi: 10.21037/acs.2018.01.07.
4. Dandel M, Hetzer R. Post-Transplant Surveillance for Acute Rejection and Allograft Vasculopathy by Echocardiography: Usefulness of Myocardial Velocity and Deformation Imaging. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(2):117-31. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.016.

5. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA. Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1514-30. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.019.
6. Vivekananthan K, Kalapura T, Mehra M, Lavie C, Milani R, Scott R, et al. Usefulness of the Combined Index of Systolic and Diastolic Myocardial Performance to Identify Cardiac Allograft Rejection. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):517-20. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02525-0.
7. Kindel SJ, Hsu HH, Hussain T, Johnson JN, McMahon CJ, Kutty S. Multimodality Noninvasive Imaging in the Monitoring of Pediatric Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(9):859-70. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.003.
8. Strigl S, Hardy R, Glickstein JS, Hsu DT, Addonizio LJ, Lamour JM, et al. Tissue Doppler-Derived Diastolic Myocardial Velocities are Abnormal in Pediatric Cardiac Transplant Recipients in the Absence of Endomyocardial Rejection. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(4):749-54. doi: 10.1007/s00246-007-9188-6.
9. Fyfe DA, Ketchum D, Lewis R, Sabatier J, Kanter K, Mahle W, et al. Tissue Doppler imaging Detects Severely Abnormal Myocardial Velocities that Identify Children with Pre-Terminal Cardiac Graft Failure after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(5):510-7. doi: 10.1016/j.healun.2005.11.453.
10. Lunze FI, Colan SD, Gauvreau K, Perez-Atayde AR, Smith RN, Blume ED, et al. Tissue Doppler Imaging for Rejection Surveillance in Pediatric Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):1027-33. doi: 10.1016/j.healun.2013.06.016.
11. Behera SK, Trang J, Feeley BT, Levi DS, Alejos JC, Drant S. The use of Doppler Tissue Imaging to Predict Cellular and Antibody-Mediated Rejection In Pediatric Heart Transplant Recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(2):207-14. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00812.x.
12. Flanagan R, Cain N, Tatum GH, Debrunner MG, Drant S, Feingold B. Left Ventricular Myocardial Performance Index Change for Detection of Acute Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013;17(8):782-6. doi: 10.1111/petr.12153.
13. White BR, Katcoff H, Faerber JA, Lin KY, Rossano JW, Mercer-Rosa L, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Clinically Well Pediatric Heart Transplantation Patients and Comparison with Normal Control Subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(4):537-544.e3. doi: 10.1016/j.echo.2019.01.015.
14. Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner A, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) Correlates with Mean Pulmonary Artery Pressure Especially 10 Years after Pediatric Heart Transplantation. *Clin Transplant*. 2023;37(3):e14710. doi: 10.1111/ctr.14710.
15. Arthur L, Knecht K, Ferry J, Grigsby D, Spencer H, Zakaria D. Serial Assessment of Right Ventricular Function Can Detect Acute Cellular Rejection in Children with Heart Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2022;26(4):e14231. doi: 10.1111/petr.14231.
16. Chinali M, Esposito C, Grutter G, Iacobelli R, Toscano A, D'Asaro MG, et al. Cardiac Dysfunction in Children and Young Adults with Heart Transplantation: A Comprehensive Echocardiography Study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):559-66. doi: 10.1016/j.healun.2016.11.007.
17. Sehgal S, Blake JM, Sommerfield J, Aggarwal S. Strain and Strain Rate Imaging Using Speckle Tracking in Acute Allograft Rejection in Children with Heart Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19(2):188-95. doi: 10.1111/petr.12415.
18. Sahewalla R, Sehgal S, Blake J, Aggarwal S. Left Ventricular Adaptation Following Orthotopic Heart Transplantation in Children: A Speckle Tracking Echocardiographic Imaging Study. *Clin Transplant*. 2019;33(8):e13632. doi: 10.1111/ctr.13632.
19. Chanana N, van Dorn CS, Everitt MD, Weng HY, Miller DV, Menon SC. Alteration of Cardiac Deformation in Acute Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):691-9. doi: 10.1007/s00246-016-1567-4.
20. Buddhe S, Richmond ME, Gilbreth J, Lai WW. Longitudinal Strain by Speckle Tracking Echocardiography in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):362-70. doi: 10.1111/chd.12263.
21. Engelhardt K, Das B, Sorensen M, Malik S, Zellers T, Lemler M. Two-Dimensional Systolic Speckle Tracking Echocardiography Provides a Noninvasive Aid in the Identification of Acute Pediatric Heart Transplant Rejection. *Echocardiography*. 2019;36(10):1876-83. doi: 10.1111/echo.14481.

