

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Anna Letícia Miranda

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
CARDIOVASCULAR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA REJEIÇÃO
DO ENXERTO NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE CARDÍACO**

Belo Horizonte

2022

Anna Letícia Miranda

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
CARDIOVASCULAR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA REJEIÇÃO
DO ENXERTO NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE CARDÍACO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Morato de Castilho

Belo Horizonte

2022

M672a Miranda, Anna Letícia.
Avaliação da acurácia da Ressonância Magnética Cardiovascular como método diagnóstico precoce na rejeição do enxerto nos receptores de Transplante Cardíaco [recursos eletrônicos]. / Anna Letícia Miranda. -- Belo Horizonte: 2022.
87f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria da Consolação Vieira Moreira.
Coorientador (a): Fábio Morato de Castilho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Coração. 2. Rejeição de Enxerto. 3. Imageamento por Ressonância Magnética. 4. Dissertação Acadêmica. I. Moreira, Maria da Consolação Vieira. II. Castilho, Fábio Morato de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 169

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Professor Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Professor Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Professora Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Professora Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professora Eliane Viana Mancuzo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professora Luciana Costa Faria

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante Discente



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

CORRELAÇÃO DA BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO PRECOZE NA DETECÇÃO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE CARDÍACO

ANNA LETÍCIA MIRANDA

Tese de Doutorado defendida e aprovada com correções, no dia trinta de maio de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais. Deverão ser realizadas na Tese de Doutorado as modificações recomendadas pela banca examinadora. Todas as alterações/modificações deverão ser discutidas e avaliadas pela orientadora e pelo coorientador e enviadas à banca examinadora para apreciação e aprovação final. A versão corrigida da tese deverá ser enviada no prazo máximo de 90 (noventa) dias. Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores doutores:

Maria da Consolação Vieira Moreira - Orientadora
UFMG

Fábio Morato de Castilho - Coorientador
UFMG

Teresa Cristina de Abreu Ferrari
UFMG

Luiz Guilherme Passaglia
HC-UFMG

Eduardo Back Sternick
IPSEMG

José Luiz Barros Pena
FCMMG

Belo Horizonte, 30 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Maria da Consolação Vieira Moreira**, Professora do Magistério Superior, em 01/06/2022, às 16:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari**, Professora do Magistério Superior, em 01/06/2022, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Back Sternick**, Usuário Externo, em 02/06/2022, às 15:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Guilherme Passaglia**, Usuário Externo, em 10/06/2022, às 18:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Morato de Castilho**, Professor do Magistério Superior, em 21/06/2022, às 19:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Luiz Barros Pena**, Usuário Externo, em 27/07/2022, às 12:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_organ_acesso_externo=0, informando o código verificador **1435267** e o código CRC **7FF45FE5**.

Dedico essa tese para todos os membros da banca examinadora, aos colegas de profissão e em especial aos pacientes que tiveram o presente do Transplante Cardíaco e aceitaram participar deste estudo e para minha filha Beatriz M. Dall´Agnol.

AGRADECIMENTOS

A realização do Doutorado só foi possível pela persistência, maturidade e resiliência fortalecidos ao longo desse caminho que se estendeu por cinco anos, o agradecimento em especial é pela minha família que juntos e unidos formaram uma rede de apoio extremamente necessária e confortante frente à realidade e surpresas que ocorreram na minha vida ao longo deste período. Transferência de estado, nascimento da minha filha, na sequência um diagnóstico de câncer de pâncreas em meu querido pai em um processo doloroso, mas surpreendente que se perdurou por quatro anos até o seu falecimento. Alinhar as rotinas e disciplinas familiares, de maternidade, estudo e trabalho, me fizeram descobrir que podemos ser capazes de nos ousar em novos planos. O alimento da fé me mantém ativa, e ao Espírito Santo meu coração se curva agradecido e aquebrantado. Aos queridos amigos, que participaram da mesma jornada acadêmica, e aos que conheci no hospital das Clínicas e me apoiaram nessa jornada. Aos docentes que com paciência se dedicaram a mim e a pesquisa.

A Deus – pai, filho e Espírito Santo

Sérgio Miranda Pai - *In memoriam*

Maria Nilce Piedade - Mãe

Beatriz Miranda Dall’Agnol - Filha

Ana Karla Piedade - Irmã

Maria Augusta Piedade - Irmã

Arquimedes Donchen de Almeida cunhado

Natália Almeida - Sobrinha

Roselaine Santos Dias – Secretária

Maria da Consolação Vieira Moreira - Orientadora

Fabio Morato Castilho - Coorientador

Rochelle Coppo Militão - Médica que executou as ressonâncias

Eduardo Falchetto - Médico responsável pela análise das ressonâncias.

Gesner Francisco Xavier Junior – Bibliotecário UFMG

Luiz Guilherme Passaglia Médico RT-UCO e amigo de trabalho

Banca examinadora: Teresa Cristina de Abreu Ferrari, José Luiz Barros Pena, Eduardo Back Sternick pelas contribuições.

Patologista: Geraldo Brasileiro Filho que disponibilizou as análises histopatológicas.

Amigos: Karla Cordeiro Gonçalves, Wagner do Nascimento Carvalho, Gísia Teodoro.

Ao hospital das Clínicas e ambulatório de transplante. Gratidão!

“Pesquisar é despertar para o mundo”.

Marcelo Lamy

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma doença progressiva que afeta milhões de pessoas. Aproximadamente 10% dos pacientes com insuficiência cardíaca têm a forma avançada da doença, ou estágio D, a qual está associada a alta mortalidade e piora da qualidade de vida. O transplante cardíaco está indicado para pacientes com insuficiência cardíaca nas classes funcionais III ou IV da classificação NYHA (*New York Heart Association*) refratários ao tratamento clínico otimizado, ausência de alternativa de tratamento clínico ou cirúrgico, cuja estratificação prognóstica aponta para uma expectativa de vida inferior a um ano. Após a execução do transplante cardíaco, um dos maiores desafios no manejo do paciente é a detecção apropriada e precoce da rejeição do enxerto. A rejeição cardíaca pode ocasionar danos miocárdicos graves e irreversíveis antes de surgirem manifestações clínicas. Até o momento, não se dispõe de exames não-invasivos padronizados para a monitoração da rejeição. A literatura considera a biópsia endomiocárdica (BEM) o padrão-ouro para a detecção da rejeição. O exame de ressonância magnética cardiovascular (RMC) é uma modalidade de imagem não invasiva capaz de detectar áreas de fibrose, edema e lesões inflamatórias do miocárdio podendo ser uma ferramenta de triagem para rejeição do transplante cardíaco. Assim, parte-se da hipótese que a RMC, por ser capaz de avaliar toda a funcionalidade miocárdica de forma menos invasiva, pode oferecer vantagem quando comparada ao atual padrão-ouro. **Objetivo:** Avaliar a acurácia da RMC como método diagnóstico não invasivo para detecção precoce de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados cardíacos. **Métodos:** Os pacientes transplantados cardíacos que atendiam aos critérios de inclusão foram submetidos a RMC, a análise da presença de fibrose miocárdica e a quantificação do edema miocárdico, foram analisadas pelo software CVI-42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada). Para aquisição das imagens após a avaliação da TFG, os pacientes receberam por meio de punção endovenosa, 0,2 mmol/kg de contraste a base de gadolínio não iônico (gadodiamida 0,5mmol/ml). **Resultados:** Foram incluídos 26 pacientes receptores de transplante cardíaco, em um hospital brasileiro de referência em transplante cardíaco, no período de junho de 2019 a fevereiro de 2022. Os pacientes foram submetidos a BEM como triagem de rejeição do enxerto; o intervalo da realização do procedimento foi definido por meio de protocolo da instituição segundo o sistema do *Working Group of the International Society for Heart and Lung Transplantation* e de acordo com critérios clínicos da avaliação do cardiologista. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sem evidência de rejeição (0R/n=13), e com rejeição ($\geq 2R$ n=13). Na sequência os pacientes foram submetidos ao exame de RMC no período de até 120 horas, sem que houvesse alteração na terapia imunossupressora. Foram excluídos, pacientes menores de 18 anos, que apresentavam arritmias não controladas, taxa de filtração glomerular $<30\text{ml/min}$, ou com contraindicações absolutas para a RMC. Pacientes com rejeição 1R também foram excluídos do estudo. As análises foram avaliadas por dois radiologistas cegamente. A metodologia do realce tardio (LGE) foi detectado em (84,6%) dos pacientes com BEM $\geq 2R$ e em (38,5%) dos pacientes sem rejeição ($p=0,016$). Pode se afirmar que os modelos de regressão fibrose definidas pela análise quantitativa do LGE foi significativa ($p=0,022$). **Conclusão:** Conclui-se que as análises subjetivas e quantitativas do LGE podem ser promissoras na triagem dos pacientes com suspeita de rejeição, como ferramentas de estratificação e possível redução na necessidade da BEM.

Palavras-chave: Transplante de Coração. Rejeição do Enxerto. Ressonância magnética cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac function is a progressive disease affecting millions of people. with 10% health of patients with an advanced quality health diagnosis Heart transplantation is indicated for patients with cardiac function in functional classes NY or IV of the NY Heart Association classification (New York Heart Association). one one year. After performing a heart transplant, one of the biggest challenges in patient management is the early detection of changes in the transplant. Cardiac rejection can cause severe and irreversible myocardial damage before clinical manifestations. To date, there is no monitoring of unauthorized exams for rejection of rejection. The literature considers an endomyocardial biopsy (EMB) the gold standard for the detection of rejection. Magnetic resonance imaging (MRI) is an invasive imaging modality not able to detect areas of fibrosis, edema and correction of alterations in the power to alter the screening power for heart transplantation. Thus, it starts from the idea that CMR, as it is able to assess all myocardial functionality, may offer an advantage when the gold standard assessment is lower. **Objective:** To evaluate the accuracy of CMR as a non-invasive diagnostic method for the early detection of acute transplant disease in heart transplant patients. **Methods:** Heart transplant patients who met the inclusion criteria were defined by CMR, analysis of the presence of myocardial fibrosis and quantification of myocardial edema, using the CVI-42 software (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada). For image acquisition after GFR assessment, patients received 0.2 mmol/kg of non-ionic gadolinium-based contrast agent (gadodiamide 0.5mmol/ml) by intravenous puncture. **Results:** 26 heart transplant recipients were included in a Brazilian heart transplant referral hospital, from June 2019 to February 2022. Patients underwent BEM as a screening for graft rejection; the interval for performing the procedure was defined through the institution's protocol according to the Working Group of the International Society for Heart and Lung Transplantation system and according to clinical criteria assessed by the cardiologist. Patients were divided into two groups: without evidence of rejection (0R/n=13), and with rejection ($\geq 2R$ n=13). Subsequently, the patients underwent CMR examination within a period of up to 120 hours, without any change in immunosuppressive therapy. Patients under 18 years of age, who had uncontrolled arrhythmias, glomerular filtration rate $<30\text{ml/min}$, or who had absolute contraindications for CMR were excluded. Patients with 1R rejection were also excluded from the study. Analyzes were blindly evaluated by two radiologists. The delayed enhancement (LGE) methodology was detected in (84.6%) of the patients with BEM $\geq 2R$ and in (38.5%) of the patients without rejection ($p=0.016$). It can be stated that the fibrosis regression models defined by the quantitative analysis of the LGE was significant ($p=0.022$). **Conclusion:** It is concluded that the subjective and quantitative analyzes of the LGE can be promising in the screening of patients with suspected rejection, as stratification tools and possible reduction in the need for EMB.

Keywords: Heart Transplantation. Graft Rejection. Magnetic Cardiac Resonance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fragmentos capturados após a biópsia endomiocárdica.....	32
Figura 2 – Análise histopatológica de biópsia endomiocárdica sem achados evidentes de inflamação mononuclear.....	32
Figura 3 – Rejeição leve ou de baixo grau, presença de células mononucleares perivasculares ou intersticiais que não invadem os miócitos adjacentes	33
Figura 4 – Presença de um ou mais focos de células mononucleares (linfócitos e macrófagos) e lesões nos miócitos	33
Figura 5 – Evidência de processo inflamatório difuso, predominantemente linfócitos e macrófagos ou um infiltrado polimórfico, presentes em vários fragmentos	34
Figura 6 – Detecção do Realce Tardio identificado na ressonância magnética cardiovascular.....	36
Figura 7 – Intensificação do Sinal do T2 identificado na ressonância magnética cardiovascular.....	37
Figura 8 – Variáveis metodológicas de investigação do realce tardio.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de transplantes cardíacos realizados.....	28
Gráfico 2 – Número por estado, entre janeiro de setembro de 2021 de transplante de coração.....	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Frequência das Biópsias Endomiocárdicas.....	29
Quadro 2 – Cálculo amostral para estudo de sensibilidade	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das Biópsias Endomiocárdicas pela Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão	21
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (em português, Área sob a Curva)
BEM	Biópsia Endomiocárdica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMR	Ressonância Magnética Cardiovascular
ECV	<i>Extracellular Volume Fraction</i> (em português, Cálculo de Volume Extracelular)
IC	Intervalo de Confiança
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
IVDFVD	Índice do Volume Diastólico Final do Ventrículo Direito
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RAC	Rejeição Celular Aguda
RMC	Ressonância Magnética Cardiovascular
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
2	REFERENCIAL TERÓRICO	18
2.1	Biópsia endomiocárdica.....	18
2.2	Ressonância magnética cardiovascular.....	22
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	Objetivo geral	26
3.2	Objetivos específicos	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	Tipo de estudo.....	27
4.2	Local e população do estudo	27
4.3	Período do Estudo, Procedimento e instrumento de coleta de dados.....	29
4.4	Protocolo de realização de biópsia endomiocárdica	29
4.5	Critérios de Inclusão	30
4.5.1	<i>Cálculo Amostral.....</i>	<i>30</i>
4.6	Critérios de exclusão	30
4.7	Técnica de biópsia endomiocárdica.....	31
4.8	Técnica de ressonância magnética cardiovascular.....	34
4.9	Varáveis metodológicas avaliadas	38
4.10	Análise estatística	38
4.11	Aspectos éticos	39
4.12	Limitações do método	40
5	RESULTADOS.....	41
5.1	Artigo 1: Revisão de literatura.....	41
5.2	Artigo 2: Resultados.....	57
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	77
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFMG	82

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta do comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular. As manifestações clínicas acarretam limitação ao exercício ou dispneia de grau variado, podendo ocorrer mesmo em repouso. Apesar dos avanços do tratamento medicamentoso, a retenção de líquidos pode levar a congestão pulmonar, mesmo após a otimização terapêutica.^{1,2}

O transplante cardíaco está indicado para pacientes com insuficiência cardíaca nas classes funcionais III e IV da classificação NYHA (*New York Heart Association*), refratários ao tratamento clínico otimizado, ausência de alternativa de tratamento clínico ou cirúrgico, incluindo a terapia de ressincronização cardíaca, cuja estratificação prognóstica aponte para uma expectativa de vida inferior a um ano.^{1,3}

Considerando a escassez de órgãos, o transplante cardíaco é primariamente oferecido aos pacientes em prioridade, ou seja, internados e dependentes de inotrópicos venosos (especialmente dobutamina) ou suporte circulatório mecânico. A mortalidade na lista de espera gira em torno de 25%, com a maioria das mortes ocorrendo entre os candidatos de alta prioridade.^{4,5}

Ainda de acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número de pacientes ativos na lista de espera é muito maior do que o número efetivo de transplantes cardíacos realizados em um ano, o que faz com que muitos pacientes em lista de espera evoluam para óbito.⁶

A técnica do transplante cardíaco ortotópico já é uma terapia estabelecida para pacientes com insuficiência cardíaca terminal, no último registro da sociedade internacional de transplante de coração e pulmão (ISHLT) 12.6% dos pacientes apresentam rejeição no primeiro ano de transplante, sendo a principal causa de morte, com diagnóstico tipicamente confirmado por BEM. No entanto, a precisão da BEM para o diagnóstico de rejeição é limitada, devido a erro histológico ou de amostragem. Os programas de transplante cardíaco estão avaliando possibilidades de métodos menos invasivos para a vigilância e diagnóstico mais preciso no processo de rejeição do enxerto.⁷

Após a execução do transplante, um dos maiores desafios no manejo do paciente transplantado cardíaco é a detecção apropriada e precoce da rejeição do enxerto. Ao contrário de outros órgãos, rejeição cardíaca pode ocasionar danos miocárdicos graves e irreversíveis antes mesmo das manifestações clínicas aparecerem. A biópsia endomiocárdica (BEM) é considerada o padrão-ouro para a detecção e manejo da rejeição.^{8,9} Até o momento, não se dispõe de exames não-invasivos confiáveis para a monitoração da rejeição, com poucos estudos na literatura sobre outro método diagnóstico.

Pacientes submetidos a transplante cardíaco tem um risco significativo de rejeição do enxerto nos primeiros dois anos após o transplante. A vigilância da rejeição do enxerto é realizada como rotina nesses pacientes, através da realização da BEM, que permite detecção e rastreio de rejeição através da análise histopatológica.¹⁰

A execução da BEM pode ocasionar em riscos inerentes ao procedimento: Os pacientes são expostos à radiação e a técnica é invasiva e desconfortante para o paciente, sendo necessário ser submetido em média a 12 punções no primeiro ano do transplante. Complicações, como sangramento, infecção, lesão da valva tricúspide; arritmias ventriculares, perfuração do miocárdio são relatados.¹¹

O procedimento para a coleta do fragmento do miocárdico é realizado no laboratório de hemodinâmica, com estrutura adequada e profissionais capacitados.⁹ Em todos os casos, os achados da BEM devem ser correlacionados com os dados clínicos e com histologias de BEM prévias. Naturalmente, a BEM é passível de erros, pois a rejeição pode ser heterogênea, os fragmentos podem ser retirados de regiões fibróticas devido a BEM prévias, etc. Pacientes com arritmias recentes, atriais ou ventriculares, também sofrem limitações durante a realização do exame.¹² A precisão da BEM depende de uma série de fatores: a análise do material histológico é negativamente afetada pelo tamanho da amostra de material endomiocárdico, cujo fragmento é diminuto; o acometimento do enxerto pode ser focal, levando a limitações no diagnóstico, o laudo é trabalhoso e demorado e deve ser realizado por patologistas experientes.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é uma modalidade de imagem não invasiva capaz de detectar edema e lesões inflamatórias do miocárdio, podendo ser uma ferramenta de

triagem para rejeição do transplante cardíaco aguda. A RMC tem a capacidade de avaliar todo o miocárdio, sendo capaz de detectar sinais de inflamação.¹³

A RMC é um exame de alta tecnologia e apresenta vantagens em relação a BEM por não ser invasivo e permitir a avaliação da anatomia cardíaca e vascular, da função ventricular e da perfusão miocárdica, além da caracterização tecidual de forma acurada, sendo possível detectar áreas de fibrose, através da técnica de realce tardio e imagens obtidas através do T2 quantitativo. Trata-se de um método diagnóstico que não envolve utilização de radiação ionizante, o que confere segurança ao paciente com relação aos fenômenos físicos envolvidos na aquisição de imagem. Além disso, utiliza contraste com menos potencial nefrotóxico do que o contraste iodado, podendo ser repetido inúmeras vezes sem risco de malignidade.¹⁰

O programa de transplante cardíaco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) é um dos maiores transplantadores de coração do Brasil, em termos de volume. No ano de 2006 ocorreu o cadastramento no Sistema Nacional de Transplantes e até o início de maio de 2022 foram realizados 396 transplantes cardíacos.¹³ No ano de 2018 até 2019 de acordo com os dados da ABTO, o estado de Minas Gerais realizou 93 procedimentos de transplantes cardíacos, sendo o referido hospital o principal centro transplantador do Estado.⁶

Diante do exposto, avaliar a acurácia da RMC como teste diagnóstico não invasivo é relevante e o presente estudo pode contribuir para elucidar novas metodologias disponíveis na RMC para detecção de rejeição do enxerto e reduzir a indicação de BEM como rastreamento de rejeição em pacientes transplantados cardíacos.

2 REFERENCIAL TERÓRICO

Cerca de 21% dos pacientes transplantados cardíacos são acometidos por pelo menos 1 episódio de rejeição aguda do aloenxerto no primeiro ano do transplante. Nos primeiros 5 anos, em média, 44% dos transplantados cardíacos apresentam pelo menos um episódio de rejeição que necessita tratamento.¹⁵

Mesmo com os avanços dos fármacos imunossupressores, diminuindo a incidência de rejeição aguda e melhorando a qualidade de vida desses pacientes, o controle da rejeição continua sendo a principal dificuldade do manejo clínico dos pacientes transplantados, nos primeiros cinco anos.¹¹ A rejeição aguda do aloenxerto está associada com disfunção grave do órgão acarretando em drásticas consequências como o óbito.¹² Rejeições frequentes e formas graves de rejeição estão fortemente associados ao desenvolvimento de rejeição crônica ao longo do tempo do transplante. A rejeição representa 12% das mortes nos primeiros 12 meses após o transplante.¹⁵ A imunossupressão adequada e assertiva e o equilíbrio da rejeição do enxerto são as principais dificuldades no manejo clínico desses pacientes.²²

Dessa forma abordaremos no trabalho as características de estudos que avaliam a precisão da RMC. Estudos recentes têm avaliado a acurácia da RMC nos pacientes transplantados cardíacos e têm sido apresentados como uma nova ferramenta na condução da rejeição do aloenxerto cardíaco.⁷

2.1 Biópsia endomiocárdica

A ferramenta de exame atualmente utilizada na vigilância da rejeição é a BEM, sendo realizada de 10 a 15 vezes só no primeiro ano do transplante.¹¹ Desde 1970, a BEM tem sido o padrão ouro para rastreamento de rejeição, embora não represente alta precisão.¹⁰

Apesar da BEM ser considerada o padrão-ouro, ela apresenta limitações. Por se tratar de procedimento invasivo, pode causar complicações graves como hematomas, pseudoaneurismas, arritmias, insuficiência tricúspide, perfuração miocárdica ou erro de interpretação da análise histológica.¹² São muitas as limitações quanto à execução e interpretação da BEM. De acordo com o consenso do *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), são necessárias no mínimo três amostras representativas para

o sucesso da biópsia. Sabe-se que, devido a biópsias anteriores e o pequeno intervalo entre os exames, é possível que sejam capturados fragmentos de coágulo, tecido adiposo ou áreas em processo cicatricial e não tecido endomiocárdico, como seria o desejável. Isso dificulta o diagnóstico de rejeição aguda, sendo muito importante a experiência do médico patologista inclusive para definir se o material examinado é representativo.¹⁶

O custo elevado dos materiais para execução da BEM, foram consultados e registrados por meio dos pregões eletrônicos públicos do Ministério da Educação¹⁷ e o setor de unidade de licitação do Hospital das Clínicas da UFMG. O valor da pinça para endoscópio do tipo fórceps em aço inoxidável, apresentou muita variabilidade dos preços a depender da marca e fabricante:

- Pregão 0063/2015 – 01 novembro de 2016 (item: 110) valor homologado R\$: 6.000,00. Empresa: Johnson & Johnson do Brasil. (600 unidades);
- Pregão 0085/2016 - 20 de setembro de 2017 (item: 06) valor homologado R\$: 3.750,00. Empresa: E Tamussino e cia ltda. (900 unidades);
- Pregão 0023/2018 – 19 de outubro de 2018 (item: 04) valor homologado R\$: 5.501,00. Empresa: Cardinal Health do Brasil ltda. (900 unidades);
- Pregão 0048/2019 – 23 de janeiro de 2020 (item 02) valor homologado R\$: 2.300,00. Empresa: Ecomed comercio de produtos médicos ltda. (1.000 unidades);
- Pregão 0054/2020 – 04 de março de 2021 (item: 02) valor homologado R\$: 1.900,00. Empresa: Cardinal Health do Brasil ltda. (1.000 unidades);
- Pregão 0062/2021 – 14 de fevereiro de 2022 (item 48) valor homologado R\$: 1.395,00 Empresa: Cardinal Health do Brasil ltda. (250 unidades).

Em consulta pública ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e Órtese e prótese do Sistema Único de Saúde (SUS) (2022) o valor do procedimento hospitalar é de R\$ 709,26, enquanto o da RMC é de R\$ 361,25.¹⁸

A resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 2.605, de 11 de agosto de 2006, estabelece a lista de produtos médicos cujo reprocessamento é proibido. Também são proibidos de reprocessamento os materiais cuja rotulagem apresente os dizeres “Proibidos Reprocessar”,¹⁹ conforme estabelece a resolução da ANVISA nº 156, publicada

em 11 de agosto de 2006.²⁰ Durante alguns anos após a publicação da ANVISA, a pinça de BEM era descartada após o primeiro uso, o que implicou em altos custos e falta de material para a execução das biópsias endomiocárdicas em tempo hábil nos pacientes transplantados cardíacos.

Atualmente de acordo com a resolução da ANVISA nº 15/2012,²¹ que dispõe sobre requisitos de boas práticas no processamento de produtos para saúde, especificamente ao biótomo de pinça endomiocárdica, o fabricante recomenda em sua rotulagem “Uso Único”. Porém, na legislação brasileira, isso não significa o enquadramento automático do produto como não passível de reprocessamento. A normatização brasileira deve ser aplicada de acordo com o tipo de produto, modelo, material e vários outros critérios, que, através de etapas de segurança, é capaz de conferir maior vida útil, enquanto apresentarem eficácia e funcionalidade.

O reprocessamento não deve ser repetido indefinidamente e sem critérios, dessa forma foi definido pela Central de Material Esterilizado por meio de protocolo na instituição no Hospital das Clínicas da UFMG, máximo quatro reprocessamentos da pinça de BEM.

Após a captura do fragmento do miocárdio, as BEM são classificadas por um método internacional de classificação (1990) revisado por um consenso em 2004, sob a direção da ISHLT, realizados a fim de unificar a comunicação entre os centros transplantadores e o gerenciamento adequado do tratamento de rejeição nesses pacientes.¹⁶

A rejeição celular aguda (RAC) é caracterizada pela presença de linfócitos, macrófagos e ocasionalmente de eosinófilos no miocárdio. Dependendo desses achados a rejeição é classificada e considerada de grau 0R quando não há achados evidentes de inflamação mononuclear. Grau 1R, quando há rejeição leve ou de baixo grau, ou seja, estão presentes células mononucleares perivasculares ou intersticiais que não invadem os miócitos adjacentes. Estudos relatam o desaparecimento desse tipo de lesão sem tratamento na maioria dos casos.¹⁶

BEM classificadas como grau 2R são definidas por um ou mais focos de células mononucleares (linfócitos e macrófagos), estando presentes lesões nos miócitos; grau 3R, por sua vez, é quando há evidência de processo inflamatório difuso, predominantemente linfócitos e macrófagos ou um infiltrado polimórfico, presentes em vários fragmentos.¹⁶

Dessa forma, a nova diretriz da ISHLT simplificou e universalizou a avaliação das BEM, definidas como OR (sem rejeição), 1R (rejeição leve), 2R (rejeição moderada) e 3R (rejeição grave). Embora a terapia agressiva com corticosteróides intravenosos ou outros agentes imunomoduladores seja geralmente recomendada para rejeição moderada e grave, a rejeição leve geralmente é tratada de forma conservadora.^{16,22}

A classificação das Biópsias endomiocárdicas está descrito na Tabela 1:

Tabela 1 – Classificação das Biópsias Endomiocárdicas pela ISHLT

Table 1. ISHLT Standardized Cardiac Biopsy Grading: Acute Cellular Rejection^a

2004		1990	
Grade 0 R ^a	No rejection	Grade 0	No rejection
Grade 1 R, mild	Interstitial and/or perivascular infiltrate with up to 1 focus of myocyte damage	Grade 1, mild A—Focal B—Diffuse	Focal perivascular and/or interstitial infiltrate without myocyte damage Diffuse infiltrate without myocyte damage
Grade 2 R, moderate	Two or more foci of infiltrate with associated myocyte damage	Grade 2 moderate (focal)	One focus of infiltrate with associated myocyte damage
Grade 3 R, severe	Diffuse infiltrate with multifocal myocyte damage ± edema, ± hemorrhage ± vasculitis	Grade 3, moderate A—Focal B—Diffuse	Multifocal infiltrate with myocyte damage Diffuse infiltrate with myocyte damage
		Grade 4, severe	Diffuse, polymorphous infiltrate with extensive myocyte damage ± edema, ± hemorrhage + vasculitis

^aWhere "R" denotes revised grade to avoid confusion with 1990 scheme.

Fonte: Stewart *et al.*¹⁶

Pacientes transplantados cardíacos também podem ser acometidos por rejeição humoral (mediada por anticorpos), o que está associado a pior sobrevida do enxerto. Patologicamente, pode ser evidenciado lesão capilar do miocárdio, acúmulo de macrófagos intravasculares, edema intersticial e hemorragia. Quando há suspeita de rejeição humoral, é necessário a pesquisa de C4d, por imuno-histoquímica na ativação do sistema complemento. Poucos centros transplantadores realizam esta técnica, principalmente pelo alto custo. Clinicamente os pacientes com suspeita de rejeição humoral, podem evoluir com disfunção cardíaca grave e comprometimento hemodinâmico sendo imediatamente iniciado o tratamento com terapias imunossupressoras.¹⁶

Em um estudo observacional sobre a concordância dos patologistas na expressão gênica de rejeição do aloenxerto cardíaco confirma que o critério de avaliação utilizado atualmente é subjetivo.²³ A melhoria da concordância entre os patologistas foi um dos objetivos da ISHLT

em sua simplificação de 2004 de sua classificação de 1990, mas avaliações discrepantes ainda são comuns e não houve grandes escalas de avaliação de concordância entre patologistas usando o esquema de 2004.¹⁶

O estudo confirma por meio dos seus resultados que a classificação de BEM está longe de ser um procedimento totalmente objetivo, pois mesmo que o patologista seja devidamente treinado haverá discordância entre amostras de BEM analisadas. A concordância geral avaliada neste estudo variou de 65% a 77%.²³

A frequência de resultados falso-positivos e falso-negativos são vivenciados na prática clínica. Portanto, uma estratégia diagnóstica alternativa que fosse menos invasiva e mais precisa seria altamente benéfica a essa população.

2.2 Ressonância magnética cardiovascular

A RMC tem a capacidade de avaliar de forma geral o coração: caracterização tecidual do miocárdio, morfologia, função sistólica, função diastólica, volumes ventriculares e sinais de inflamação do miocárdio. Além de permitir toda essa análise em um único exame, é menos desconfortável ao paciente do que a BEM e pode ser repetido sempre que necessário. A utilização do contraste à base de gadolínio, que apresenta menos efeito nefrotóxico, é uma vantagem em relação a outros exames que utilizam contraste iodado.¹⁰

A viabilidade miocárdica é um marco importante no desempenho da RMC. A técnica do realce tardio, que possibilita a detecção de infarto e fibrose miocárdica, foi descoberta em 1999 por Raymond J. *et al.*, e sua aplicação em humanos ocorreu no ano 2000, sendo atualmente uma nova ferramenta podendo oferecer grande utilidade diagnóstica na prática clínica.²⁴

Estudos anteriores avaliaram por meio da curva ROC, alta sensibilidade na RMC em prever fibrose em pacientes transplantados cardíacos, devido a sua segurança, perfil e abordagem não invasiva, pode ser bem utilizada quando houver suspeita de doença subclínica.¹⁰ O custo efetividade do exame parece justificável quando comparado a BEM, sendo uma alternativa de exame de imagem mais barata e não invasiva que pode ser realizada nos pacientes com baixa ou moderada suspeita de rejeição.

Acredita-se que, à medida que novos estudos forem desenvolvidos, será possível identificar em quais situações a RMC pode auxiliar nas condutas clínicas, ou atuar em conjunto com a BEM, podendo limitar a indicação do exame invasivo.¹¹

Estudo pioneiro, publicado em 2015 por Butler *et al.*² em um único centro transplantador realizou 73 comparações entre BEM e RMC em sessenta pacientes transplantados cardíacos entre 2006 e 2011. Os resultados evidenciaram por meio da regressão logística multivariada associação do edema do miocárdio (T2 tempo de relaxamento) com o índice de volume diastólico final do ventrículo direito. A RMC foi mais sensível que a BEM em prever a rejeição com uma sensibilidade de 67% vs 58%.

Em estudo conduzido por Usman *et al.*¹⁴ foram incluídos 53 pacientes, que realizaram 68 comparações de BEM com RMC de setembro de 2009 a novembro de 2011. As avaliações sugerem que o tempo de relaxamento de T2 (60 ms) produziu sensibilidade e especificidade de 72% e 96%, respectivamente.

A técnica de mapeamento do T2 oferece uma nova ferramenta não invasiva para o monitoramento dos pacientes transplantados cardíacos, uma técnica já antiga nos protocolos de RMC e sua quantificação de T2 analisados por meio da intensidade do sinal são capazes de quantificar numericamente os valores de relaxamento do tecido avaliado. Sabe-se que os valores de T2 serão prolongados nos tecidos com alto teor de água presentes no edema miocárdico e isso sugere um processo evidente como mecanismo de defesa no processo de rejeição.¹⁵

O mapeamento quantitativo do T2 pode ser eficaz para caracterizar rejeições no tecido miocárdico, podendo ser uma ferramenta adjuvante no monitoramento rotineiro de pacientes transplantados cardíacos. A quantificação de T2 adquirida através da sequência de sinais após a infusão do contraste fornece um gradiente de escores na parede do miocárdio que podem refletir o edema subjacente e já se demonstrou resultados promissores na detecção de edema do miocárdio em estudo prévio.¹⁵

No estudo conduzido por Butler, após a indução do contraste gadolínico para a aquisição de imagem, foi possível observar presença de fibrose do miocárdio de forma significativa por meio da técnica de realce tardio, embora a sua presença não se correlacione com rejeição

aguda. Dessa forma, a RMC não é capaz de diferenciar um quadro agudo de inflamação quando comparado a uma análise global do miocárdio que sofreu diferentes processos cicatriciais de fibroses causadas por rejeições anteriores. Por isso, a análise quantitativa do T2 e do tempo de relaxamento são os métodos de caracterização teciduais mais confiáveis para identificar a lesão miocárdica aguda.¹⁰

Em estudo conduzido por Dolan *et al.*,¹¹ 58 receptores de transplante cardíaco realizaram 97 comparações de RMC de 2014 a 2017, independente do tempo de transplante. Os pacientes foram submetidos até 04 comparações de RMC, foi possível calcular o volume extracelular (em inglês, *Extracellular Volume Fraction – ECV*) sendo significativamente mais elevado em pacientes com rejeição aguda do aloenxerto quando comparado com receptores de transplante cardíaco sem rejeição aguda, independentemente de apresentarem histórico de rejeição no passado.¹⁰

A combinação do T2 quantitativo e a medida do cálculo do volume extracelular do miocárdio pode ser um potencial biomarcador não invasivo para detecção de rejeição aguda. O tempo de relaxamento em T2 foi maior em pacientes com rejeição aguda do aloenxerto quando comparado com o grupo sem rejeição. 51,0 X 49,2 (p<0,01).¹¹

As estratégias da técnica de RMC para detectar o edema miocárdico incluem medidas semi-quantitativos, como índices de intensidade de sinal T2, ou técnicas totalmente quantitativas tais como mapeamento de T2. Além do tempo de relaxamento T2 que tem sido comprovado em outros estudos que aumentam com a rejeição aguda.¹⁰

Nos achados do estudo conduzido por Dolan *et al.*¹¹ foi possível evidenciar edema através do T2 quantitativo, análise da expansão intersticial e área de fibrose pré e pós o uso do contraste gadolínico nos pacientes submetidos a RMC, mostrado ter associação com a rejeição aguda do aloenxerto. Várias são as mudanças estruturais presentes no coração do paciente transplantado, sendo muitas vezes alterado pelos quadros frequentes de rejeição. A elevação do T2 e T1 em todos os pacientes transplantados com ou sem história de rejeição quando comparado aos indivíduos controles sugere que toda a população de pacientes transplantados apresente mais edema do miocárdio e fibrose intersticial.¹¹

Se pressupõe no estudo que fisiologicamente quando o enxerto cardíaco é acometido por um processo de rejeição aguda há uma dilatação da parede do ventrículo direito afim de manter o volume diastólico final decorrente do processo inflamatório e acúmulo de água, bem como o aumento das pressões intra-pulmonares relacionadas a diminuição no desempenho do ventrículo direito por meio de análise univariada. Entretanto, não houve correlação com piora da fração da ejeção do ventrículo esquerdo.¹⁵

Além da RMC, há outros estudos avaliando novos testes não-invasivos na vigilância de rejeição. O Teste AlloMap, avalia, através de amostra sanguínea, a expressão gênica do receptor do aloenxerto cardíaco verificando a presença de genes do sistema imune envolvidos na rejeição. Porém, são testes que não estão disponíveis no sistema público de saúde e com custo efetividade relativamente mais alto comparado a RMC, que já é uma realidade em hospitais terciários, principalmente em centros transplantadores. As diferentes metodologias na RMC como MAPA T1 e MAPA T2, medidas semi quantitativas associado a outros métodos como Cálculo do volume extracelular, eco com *strain longitudinal*, estão sendo descritos na literatura.

São necessários novos estudos para o desenvolvimento mais aprimorado da técnica adequada de RMC para uma melhor triagem da rejeição aguda nos pacientes transplantados cardíacos. A caracterização miocárdica através da RMC multiparamétrica pode ser uma ferramenta útil para a vigilância da rejeição nesses pacientes.

Estudos prospectivos com protocolos padronizados da técnica da RMC e limiares pré-definidos podem avaliar a melhor acurácia diagnóstica do teste.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a acurácia da RMC como método diagnóstico não invasivo para detecção precoce de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados cardíacos.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a sensibilidade e especificidade do método não invasivo de RMC no diagnóstico de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados cardíacos, utilizando-se como padrão ouro BEM;
- Avaliar a graduação da lesão por meio da técnica de caracterização tecidual por RMC e investigar fibrose e edema cardíacos de forma subjetiva e semi-quantitativa a partir do realce tardio por meio do contraste gadolínico em pacientes transplantados cardíacos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

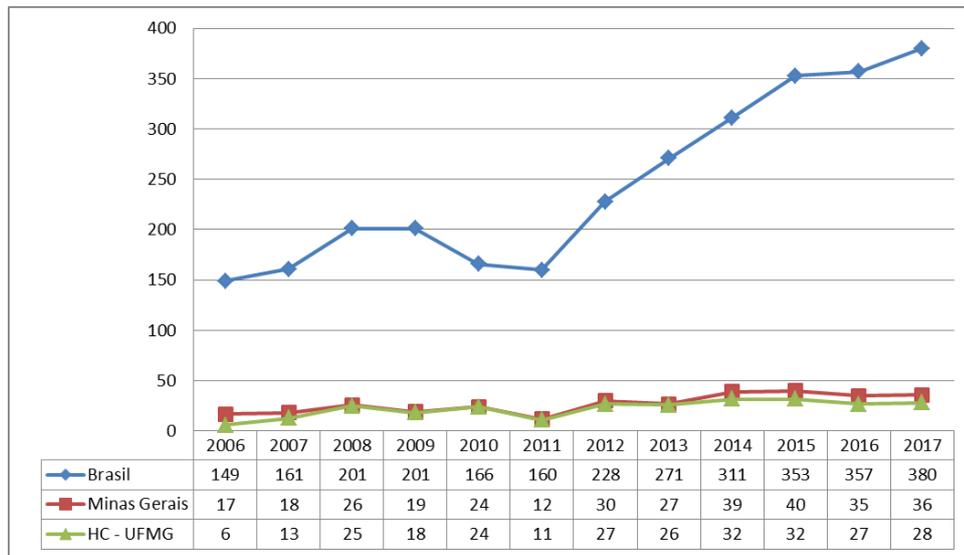
4.1 Tipo de estudo

Estudo de transversal, com alocação prospectiva de pacientes, de avaliação da acuraria da RMC em comparação com à BEM (padrão-ouro) para diagnóstico e investigação de rejeição de enxerto de pacientes transplantados cardíacos.

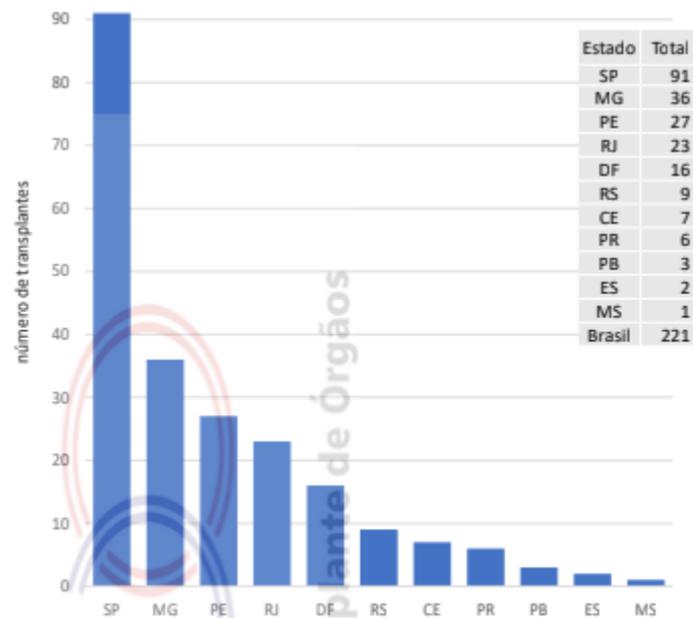
4.2 Local e população do estudo

A pesquisa foi realizada com os pacientes submetidos a transplante cardíaco no Hospital das Clínicas da UFMG acompanhados rotineiramente no ambulatório de cardiologia Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG. Hospital Universitário brasileiro, de atendimento público, geral, com atendimento à pacientes de média e alta complexidade sendo referência no estado de Minas Gerais. As consultas ambulatoriais são agendadas de acordo com as condições clínicas do paciente e conforme protocolo do programa, os pacientes atendidos no ambulatório são provenientes de todos os 853 municípios do estado de Minas Gerais.

O serviço de transplante cardíaco teve início na instituição no ano de 2006, e desde então é referência em transplante cardíaco com representatividade no cenário nacional. Sendo o segundo centro transplantador no Brasil. Neste centro transplantador até o início de maio do ano de 2022, foram realizados 396 transplantes cardíacos incluindo retransplantes. Como é ilustrado nos Gráfico 1 e 2.

Gráfico 1 – Número de transplantes cardíacos realizados

Fonte: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.⁶

Gráfico 2 – Número por estado, entre janeiro a setembro de 2021 de transplante de coração

Fonte: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.⁶

4.3 Período do Estudo, Procedimento e instrumento de coleta de dados

A coleta de dados teve início em junho de 2019 a fevereiro de 2022.

Foram divididos pacientes em dois grupos que tiveram resultados de laudo de biópsias endomiocárdicas 0R e pacientes com resultado de laudo de biópsias $\geq 2R$, que realizaram RMC no período de 120h, sem que houvesse mudança no quadro de terapia anti-rejeição ou mudança na condição clínica do paciente. A amostra foi constituída por conveniência.

As BEM foram realizadas de acordo com o protocolo pré-estabelecido e quando houvesse indicação clínica definido pelo médico cardiologista, as consultas e acompanhamentos dos pacientes transplantados cardíacos são realizadas com intervalos quinzenais nos primeiros dois meses após o transplante e mensais durante os seis primeiros meses.

Trata-se de um estudo cego, pois todos os profissionais envolvidos que realizaram a BEM e a análise histopatológica não tiveram acesso a nenhuma informação adicional. Os dois radiologistas que participaram da realização da RMC não tinham conhecimento sobre o diagnóstico da BEM, mudando ou melhorando a técnica para a realização do exame.

4.4 Protocolo de realização de biópsia endomiocárdica

O Programa de Transplante Cardíaco do Hospital das Clínicas da UFMG segue o seguinte protocolo para realização de BEM conforme o Quadro 1.

Quadro 1 – Frequência das biópsias endomiocárdicas

Tempo de Transplante	Realização da biópsia endomiocárdica
1º mês	A cada 7 a 10 dias
2º mês	A cada 15 dias
3º ao 6º mês	Mensal
7º ao 12º mês	Trimestral
13º mês em diante	Anual
Após Rejeição	7 a 10 dias

Fonte: Elaborado pela autora a partir do Protocolo do Transplante Cardíaco Hospital das Clínicas da UFMG.²⁵

A realização das BEM podem ocorrer de acordo com as condições clínicas do paciente para a realização do mesmo e sempre que houver indicação clínica pelo médico cardiologista.

4.5 Critérios de Inclusão

Pacientes transplantados cardíacos maiores de 18 anos, que concordaram em participar do estudo.

4.5.1 Cálculo Amostral

Foram necessários para estimar uma sensibilidade para ressonância como hipótese para o diagnóstico de rejeição do enxerto. Um tamanho amostral de pelo menos 13 indivíduos saudáveis e 13 indivíduos positivos definidos pela BEM, totalizando em 26 pacientes, considerou-se sensibilidade esperada 93%,¹⁰ precisão de 0,10 para tal estimativa e um alfa de 0,05. Como mostra o Quadro 2:

Quadro 2 – Cálculo amostral para estudo de sensibilidade

z (1 - alfa/2)	Percentil da distribuição normal		1,96
V(ômega)	Se x (1 - Se)		0,0651
Se	Sensibilidade desejada	Entre com	0,93
L	1/2 do IC desejado (p.ex, 0,05 ou 0,1)	Entre com	0,1
K	Razão entre no. pac sem e com a doença	Entre com	1
M	Número de doentes	Obtenha	12,7596
m(1 + k)	Amostra total	Obtenha	25,5192

Alfa: Erro tipo I (Probabilidade de rejeição H₀/H₀ probabilidade de não rejeição) > 0,05.

Z: Percentil de distribuição normal (curva de sino)

V: Ômega (tamanho efeito)

L: Precisão ou estimativa.

K: Razão 1:1.

Fonte: Zhou *et al.*²⁷

Os pacientes poderiam realizar o exame de RMC quantas vezes fossem indicados por conveniência de acordo com o resultado das BEM. Os cálculos foram realizados pelo *software* PASS 11

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, arritmias não controladas, e contra-indicações absolutas para a RMC, (claustrofobia, uso de dispositivos metálicos e TFG < 30ml/min, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica).

Os pacientes com resultado de BEM 1R também foram excluídos do estudo.

4.7 Técnica de biópsia endomiocárdica

A BEM por técnica percutânea é indicada para o esclarecimento de miocardiopatias/miocardite e para o acompanhamento de pacientes após o transplante cardíaco como vigilância de rejeição. Utiliza-se a punção venosa pela técnica de Seldinger através das veias jugulares internas ou veia femoral profunda direita com colocação do introdutor 7F. Após, introduz-se um biótomo, em fórceps, flexível e manipulável pela bainha do introdutor até o ventrículo direito após cruzar, respectivamente, o átrio direito e a valva tricúspide.¹³

O procedimento é guiado pela fluoroscopia no laboratório de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas UFMG, com anestesia local e monitorização contínua. Retira-se três a cinco fragmentos de tamanhos adequados de aproximadamente 1 a 3 mm da parede ventricular que são armazenados em solução de formaldeído e encaminhadas para o Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG para a pesquisa de rejeição, infecção ou outras alterações, conforme a Figura 1.

O introdutor é retirado e o sítio de punção comprimido. O paciente recebe alta após 10 minutos de observação se punção da veia jugular interna ou após 120 minutos se punção da veia femoral. As complicações (hematomas, arritmias cardíacas, perfuração de cavidades, pneumotórax, paralisia de nervos, punção arterial inadvertida, embolia pulmonar) são raras e restritas, na maioria das vezes, ao momento do exame.¹³

Amostras positivas são definidas como rejeição celular grau $\geq 2R$ ou rejeição mediada por anticorpos (deposição de Cd4, positivo específico para pesquisa de anticorpos), baseados no sistema do ISHLT. Os achados mais importantes da BEM é o grau de processo inflamatório e de necrose dos miócitos, sendo esses achados decisivos no tratamento da rejeição.³

Rejeição clínica é definida como algum sinal/sintoma clínico de rejeição, estabelecido a critério do cardiologista que resultou em aumento da titulação em terapia anti-rejeição com o propósito de tratamento de um episódio de rejeição celular suspeita ou mediada por anticorpos.

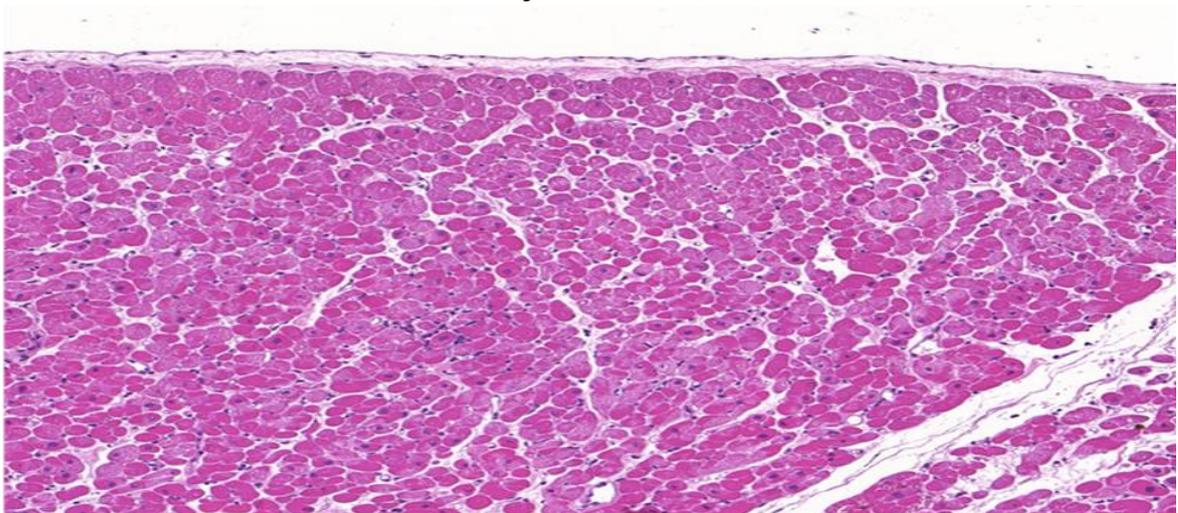
Figura 1 -- Fragmentos capturados após a biópsia endomiocárdica



Fonte: Fotografia da Pesquisadora.

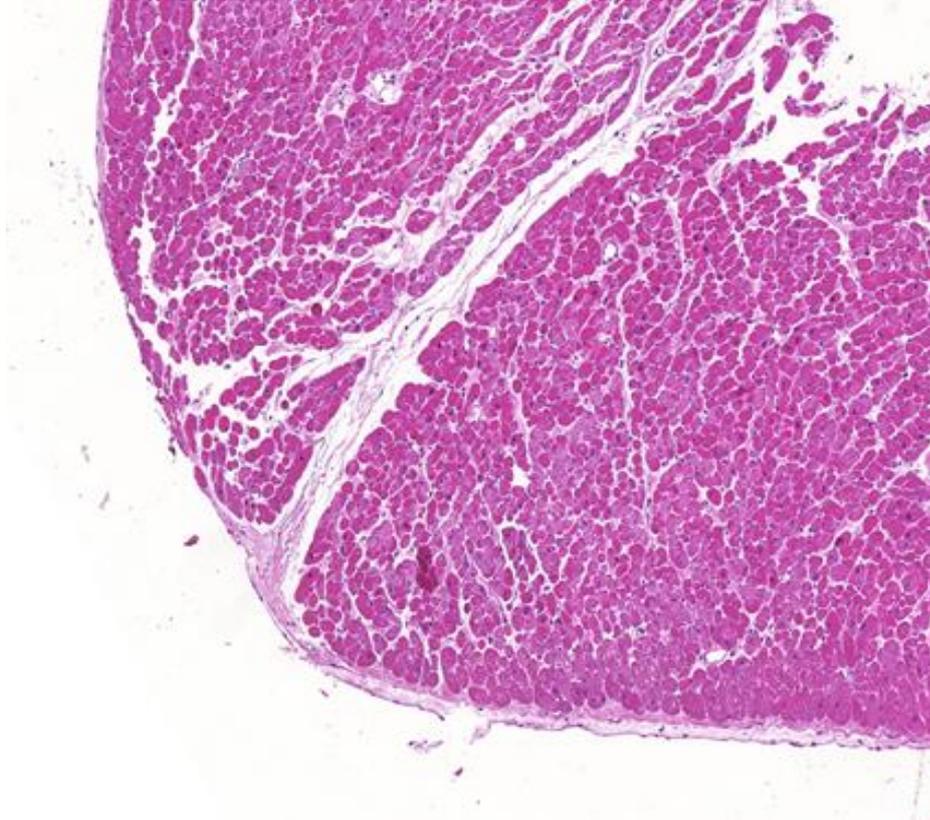
A classificação da BEM por meio das análises histopatológicas estão descritas abaixo nas Figuras 2, 3, 4 e 5.

Figura 2 – Análise histopatológica de biópsia endomiocárdica sem achados evidentes de inflamação mononuclear



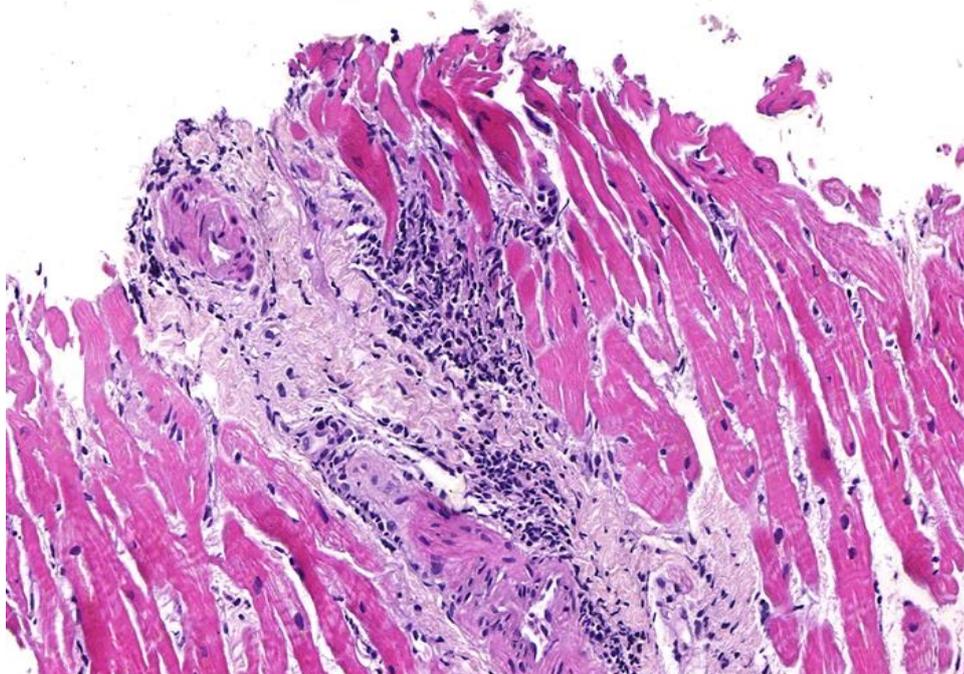
Fonte: Dados da pesquisa – Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG.

Figura 3 – Rejeição leve ou de baixo grau, presença de células mononucleares perivasculares ou intersticiais que não invadem os miócitos adjacentes



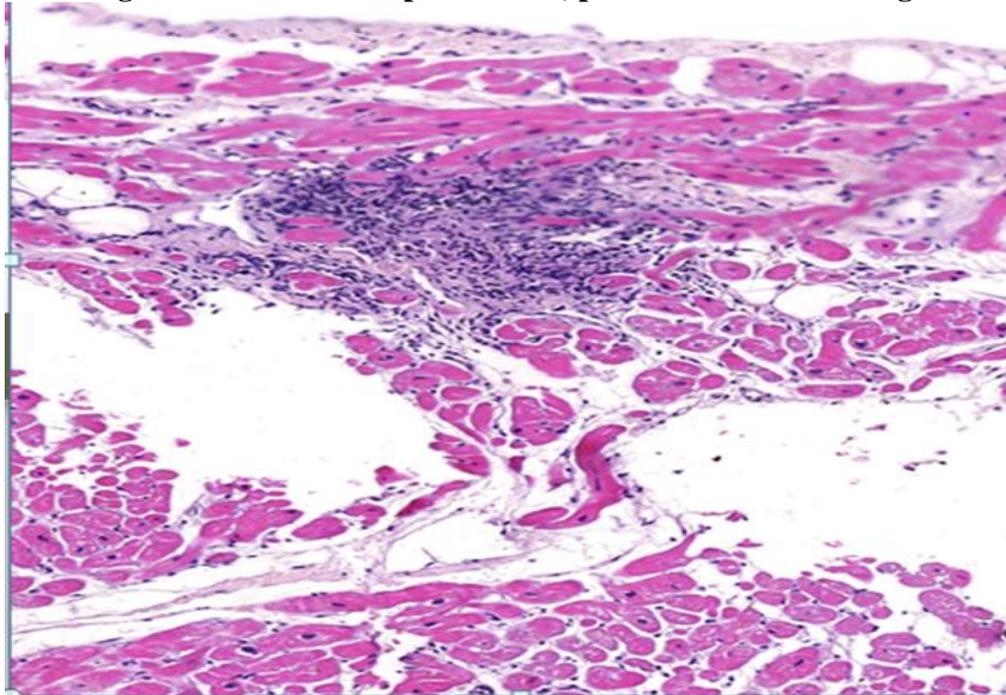
Fonte: Dados da pesquisa – Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG.

Figura 4 – Presença de um ou mais focos de células mononucleares (linfócitos e macrófagos) e lesões nos miócitos



Fonte: Dados da pesquisa – Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG.

Figura 5 – Evidência de processo inflamatório difuso, predominantemente linfócitos e macrófagos ou um infiltrado polimórfico, presentes em vários fragmentos



Fonte: Dados da pesquisa – Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG.

4.8 Técnica de ressonância magnética cardiovascular

A técnica de RMC foi padronizada e realizada com a aquisição de imagens do tipo cineressonância para avaliação anatômica e funcional do ventrículo esquerdo, assim como das demais câmaras cardíacas, sequência para avaliação do realce tardio, e edema miocárdico. A aquisição das imagens de RMC foi feita com o posicionamento do paciente em decúbito dorsal, em equipamento de 1.5T (GE 1,5-T CV/i System, Wakeusha, Wisconsin). Bobinas de superfície (8 canais) foram colocadas sobre o tórax dos pacientes. Todas as imagens foram adquiridas em apnéia expiratória (15-20s), para minimizar os artefatos de movimento e sincronizadas ao eletrocardiograma de superfície.^{10,11}. As seqüências do tipo precessão livre em estado de equilíbrio (steady-state free precession), com TR 3.8ms, TE 1.6ms, ângulo de inclinação 45°, largura da banda de recepção de 125KHz, campo de visão de 34 a 36cm, matriz de 256x128, espessura de corte 8,0 mm e espaço entre os cortes 2,0 mm. O número de linhas por segmento foi ajustado a fim de adquirir 20 fases por ciclo cardíaco, de acordo com a frequência cardíaca, mantendo a resolução temporal semelhante entre os pacientes (por volta 50ms). A aquisição das imagens da cineressonância foi feita nos planos longitudinais (horizontal e vertical) e axial. No plano axial, a aquisição se iniciou junto à inserção da valva mitral e se estendeu até a completa cobertura do miocárdio do ventrículo esquerdo em

diástole. Nas demais sequências realizadas posteriormente, os planos foram fielmente respeitados a fim de possibilitar comparação espacial entre os cortes. Para avaliação da presença de edema miocárdico foram realizadas sequências spin-eco rápidas com pulso triplo de inversão-recuperação, com o propósito de anular o sinal proveniente do sangue e da gordura (TR 2 x RR, TE 65ms, TI 140ms, espessura de corte 5mm, intervalo 5mm, campo de visão 34 x 38cm, matriz: 256 x 256) Para a pesquisa de necrose e/ou fibrose miocárdica, foram realizadas as sequências de realce tardio. Consistem em sequências do tipo gradiente-eco com prepulso de inversão (180°), carregadas em T1 (TR 7.1ms, TE 3,1ms). O ângulo de inclinação utilizado para excitação do pulso de radiofrequência foi pequeno (20-30°), afim de manter a diferenciação tecidual baseada no prepulso de inversão e no tempo de inversão determinado. A aquisição das imagens ocorreu na fase diastólica, em apnéia expiratória (14-20s). Para isso seu início foi programado para ocorrer após cerca de 500ms do complexo QRS (trigger delay). Para permitir uma total recuperação do T1, a aquisição foi a cada 2 intervalos RR do complexo QRS. O tempo de inversão foi programado para cada paciente afim de anular o sinal proveniente do miocárdio sadio, geralmente entre 200 e 300ms. Foram realizadas imagens nos mesmos planos previamente marcados durante a cineressonância, com cortes de 8mm e intervalo de 2mm, sendo a matriz de 256 x 192, a frequência de banda 31.25 kHz, com NEX 1. A aquisição das imagens se iniciou após 5-10min da administração endovenosa de contraste baseado em gadolínio (0.2mmol/kg). A extensão transmural do realce tardio foi avaliada visualmente nos cortes no eixo curto, segundo o modelo de 17 segmentos, como porcentagem de acometimento de cada segmento. A análise da presença de fibrose miocárdica e a consequente quantificação desta, foram analisadas pela detecção automática do software dedicado à imagem cardiovascular de alta precisão. O software CVI-42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) dispõe de uma metodologia de verificação da fibrose, naquelas regiões em que a intensidade do sinal esteja maior do que 5 desvios padrão acima do valor médio do tecido normal. A quantificação desta área é determinada automaticamente e após a junção com os demais planos de corte é encontrado o volume e posteriormente transformada em massa, considerando a densidade do miocárdio.

Para quantificação do edema miocárdico, o software CVI-42 verificou a intensidade do sinal que fosse maior do que dois desvios padrão acima do valor médio do tecido normal e através da comparação com a intensidade do sinal do músculo esquelético (serrátil anterior ou peitoral maior), sendo considerada anormal quando se observou uma razão da média do sinal do miocárdio e da média do sinal músculo esquelético superior a 1,9. Para aquisição das imagens

após a avaliação da TFG, os pacientes receberam por meio de punção endovenosa, 0,2 mmol/kg de contraste a base de gadolínio não iônico (gadodiamida 0,5mmol/ml).

Após a avaliação do resultado da BEM, e após a orientação sobre o exame, esclarecimento de dúvidas e assinatura do termo de consentimento esclarecido pelo paciente, ou principal responsável autorizando a participação do mesmo no estudo, o paciente foi encaminhado ao setor de radiologia do hospital das clínicas da UFMG para a realização da RMC.

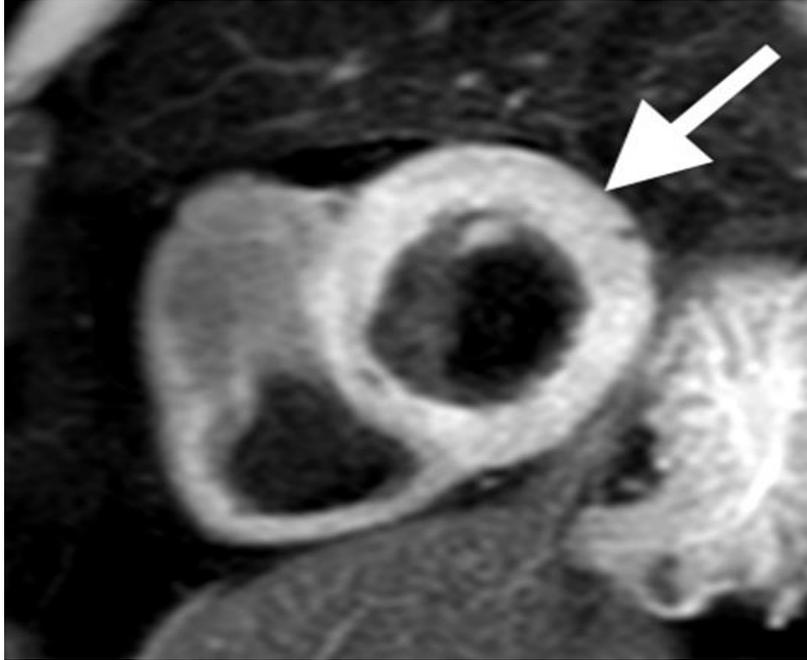
As Figuras 7 e 8 ilustram a delimitação do realce tardio após a administração do contraste a base de gadolínio e a intensificação do sinal do T2 para as variáveis de fibrose e edema na RMC.

Figura 6 – Detecção do Realce Tardio identificado na ressonância magnética cardiovascular



Fonte: Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas UFMG.

Figura 7 – Intensificação do Sinal do T2 identificado na ressonância magnética cardiovascular

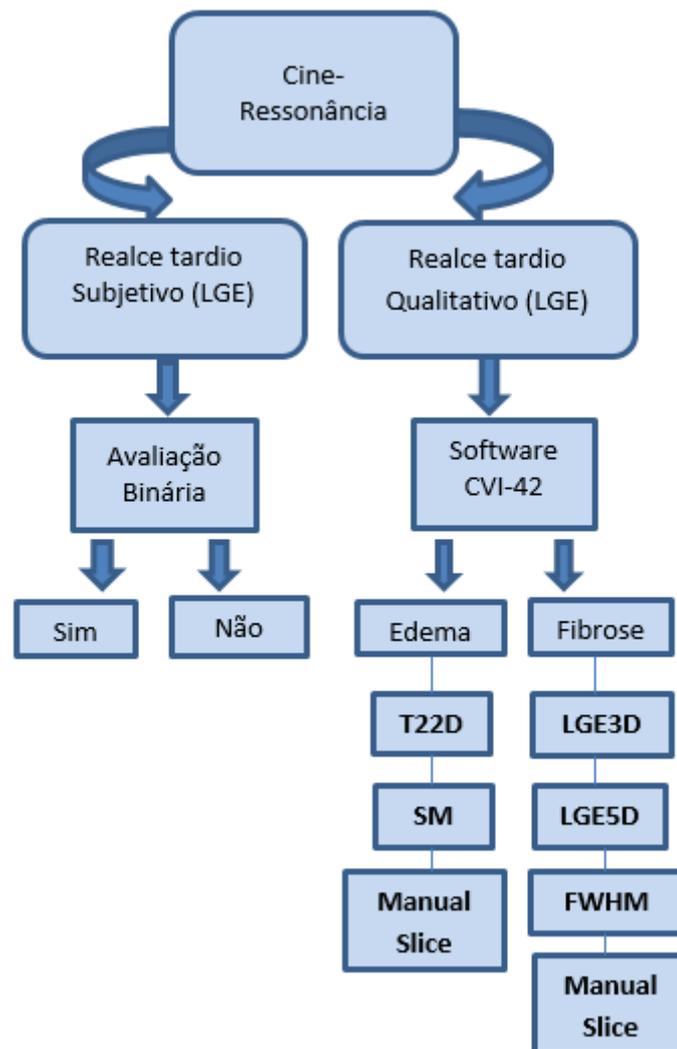


Fonte: Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas UFMG.

4.9 Variáveis metodológicas avaliadas

Após a aquisição das imagens de cinerressonância, o realce tardio foi avaliado de duas formas, subjetiva e quantitativa através das variáveis metodológicas realizadas pela detecção automática do software CVI-42 (Circle Cardiovascular Imaging Calgary, Canadá) para quantificação de fibrose e edema, conforme figura abaixo.

Figura 8 – Variáveis metodológicas de investigação do realce tardio



Fonte: Elaborado pela autora.

4.10 Análise estatística

Para as análises estatísticas as variáveis categóricas foram expressas em termos de frequência e porcentagem e as variáveis numéricas em termos de médias e desvio padrão para aquelas

que apresentaram distribuição normal gaussiana e mediana, primeiro e terceiro quartis para aquelas que não apresentaram distribuição normal gaussiana. A normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk.²⁹

Para verificar a hipótese de associação entre as variáveis numéricas de BEM e RMC com o desfecho rejeição, aplicou-se o teste não-paramétrico de Mann Whitney para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e teste t-student para as variáveis que apresentaram distribuição normal gaussiana. Para verificar a hipótese de associação entre variáveis categóricas com o desfecho categórico rejeição, aplicou-se o teste Qui-quadrado de Pearson. O valor residual ajustado foi usado como indicativo de categorias com associação significativa.²⁹

Para verificar a acurácia das variáveis de BEM e ressonância magnética em relação ao diagnóstico rejeição, utilizou-se ferramentas de testes de diagnósticos, como a Curva ROC. Os valores de sensibilidade e especificidade foram determinados de acordo com os valores de corte escolhidos para cada variável com significância estatística. Os cortes foram determinados de modo a maximizar a sensibilidade e a especificidade. Por fim, modelos de Regressão logística binário foram ajustados a fim de permitir a estimativa da probabilidade associada à ocorrência do desfecho binário em face de um conjunto de variáveis explicativas. Os resultados da estimativa pelo modelo ficam contidos no intervalo de zero a um, de modo que se determina o ponto de corte entre 0 e 1 como sendo a proporção que melhor prediz o resultado de rejeição.³⁰

Todas as análises foram realizadas no software SPSS versão 23 e ao nível de significância de 0,05.³⁰

4.11 Aspectos éticos

Esta pesquisa seguiu rigorosamente a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Plenário do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG e demais órgãos competentes, juntamente com anuência das chefias dos setores envolvidos. Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, os participantes da pesquisa só realizam o exame de RMC após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) estando orientados quanto ao intuito da pesquisa e sua liberdade de

escolha em aderir ou não ao estudo, podendo esclarecer dúvidas com o pesquisador responsável pela pesquisa, com telefone e endereço à disposição informados juntamente ao termo de consentimento. Não houve diferença no tratamento dos pacientes envolvidos na pesquisa, e quando o laudo do exame apresentasse resultado que necessitasse de intervenção médica, a pesquisadora e o médico radiologista comunicava a equipe de transplante cardíaco sobre alguma ocorrência encontrada no exame.

4.12 Limitações do método

As limitações metodológicas referem-se ao pequeno número amostral, o tempo limite para realização de RMC nos pacientes diagnosticados com BEM positiva, antes do tratamento, devido a logística e dificuldade de profissional para a execução do exame em tempo hábil.

Pacientes com resultados de BEM 1R também foram excluídos do estudo.

Perda dos pacientes com BEM positiva, devido a necessidade imediata de terapia imunossupressora, quando o paciente apresentava piora do quadro clínico e instabilidade hemodinâmica sem condições de aguardar a realização da RMC.

O estudo sofreu consequências ambientais causados pela pandemia do COVID-19 com dificuldade de recursos humanos e pela diminuição do número de prevalência de pacientes com rejeição do enxerto, devido a diminuição de exposição ambiental e consequentemente diminuição de casos de rejeição.

5 RESULTADOS

Optou-se pela apresentação da tese em formato de artigo. O primeiro artigo é uma revisão de literatura sobre novas metodologias disponíveis na RMC para investigação de fibrose e edema, enquanto o segundo apresenta um artigo original sobre os resultados da pesquisa, este último foi submetido à Transplantation Proceedings.

5.1 Artigo 1: Revisão de literatura

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR PARA DETECÇÃO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO EM TRANSPLANTADOS CARDÍACOS: revisão sistemática

CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE FOR DETECTION OF GRAFT REJECTION IN CARDIAC TRANSPLANTATION systematic review

RESUMO

Introdução: A biópsia endomiocárdica (BEM) é o padrão-ouro atual para rastrear rejeição de transplante cardíaco, mas apresenta riscos e limitações importantes. Pacientes transplantados cardíacos são acometidos por pelo menos um a dois episódios de rejeição aguda no primeiro ano do transplante, o que dificulta os processos no manejo e controle da rejeição. **Objetivo:** Avaliar os estudos que descrevem o desempenho da ressonância magnética cardiovascular, e suas diferentes metodologias para detecção de rejeição do enxerto nos receptores de transplante cardíaco. **Metodologia:** Utilizamos a metodologia PRISMA e a revisões nas seguintes bases: MEDLINE via PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science e LILACS. Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados foi utilizada a Newcastle-Ottawa Scale. **Resultados:** 1.126 estudos foram recuperados nas bases de dados, 694 estudos foram selecionados por dois revisores através da leitura do título e do resumo. Um total de 19 estudos foram avaliados em textos completos, permanecendo 10 estudos que preencheram os critérios de seleção e foram incluídos na análise qualitativa. **Conclusão:** O mapeamento T2 demonstrou maior acurácia diagnóstica do que outras técnicas de RMC. ECV fornece alto uso diagnóstico, mas menor acurácia diagnóstica em comparação com mapeamento de T2, que foi relacionado principalmente à menor especificidade. LGE mostrou pior desempenho para detecção de rejeição.

RMC é uma ferramenta diagnóstica capaz de avaliar toda a função miocárdica, sendo promissora na detecção de fibrose e edema em pacientes transplantados cardíacos. Novas metodologias como análises quantitativas do realce tardio sua estratificação, assim como técnicas de relaxamento de T1, T2, ECV, MAPA T1 e T2 já se mostraram efetivos e com acurácia diagnóstica elevada comparada ao padrão ouro atual. São necessários novos estudos com amostra menos heterogênea nos demais centros transplantadores questionando o uso da técnica da BEM utilizada desde 1970, que apresenta muitas limitações clínicas.

Palavras-chave: Transplante de Coração. Rejeição do enxerto. Ressonância Magnética Carviovascular.

INTRODUÇÃO

A rejeição aguda do aloenxerto cardíaco é considerado uma das principais causas de morbimortalidade após o transplante. Em média 44% dos transplantados cardíacos apresentam pelo menos um episódio de rejeição que necessita tratamento nos primeiros cinco anos, sendo considerado uma das principais causas de morbimortalidade após o transplante.¹ O monitoramento clínico por especialistas e exame de imagem como Ecocardiografia não são ferramentas de exames complementares capazes de detectar a rejeição precoce.¹

Em todos os casos, o diagnóstico da BEM devem ser relacionados com os dados clínicos e com histologias de BEM prévias, já que a BEM é passível a erros, pois a rejeição pode ser heterogênea e os fragmentos retirados de regiões fibróticas prévias, condicionadas ao processo de cicatrização pode ser um fator limitante no diagnóstico de rejeição. Também existe uma variabilidade interobservador devido a um processo de análise não uniforme, tendo impacto significativo na interpretação histológica de amostras miocárdicas que definem o diagnóstico de rejeição.¹ As complicações mais graves inerentes ao procedimento são tamponamento por perfuração cardíaca, arritmia ventricular e lesão da válvula tricúspide levando à regurgitação. De fato, durante a prática clínica há casos relatados de rejeição negativa de biópsia (rejeição verdadeira com resultado de biópsia negativa) sendo uma entidade bem conhecida no contexto médico com uma ocorrência de 10 a 20% em centros transplantadores.

A ressonância magnética cardiovascular (RCM) é uma modalidade de imagem não invasiva que pode ser usada para detectar edema e lesão em condições inflamatórias do miocárdio, como miocardite viral, cardiomiopatia e rejeição de transplante cardíaco em modelos animais e em humanos. Oferece muitas vantagens potenciais sobre a BEM como uma ferramenta de triagem para rejeição aguda de transplante cardíaco, como a capacidade de avaliar todo o miocárdio em busca de sinais de inflamação e correlacionar esses achados com o tamanho da câmara miocárdica, espessura da parede sistólica ventricular e função diastólica. A RCM é uma modalidade de imagem sem irradiação que pode ser repetida com a frequência necessária, sem aumentar o risco de malignidade.²⁻⁶

Neste contexto, faz-se necessária a revisão de estudos já realizados e a necessidade de estudos pilotos na investigação das ferramentas e métodos disponíveis na RCM para avaliação de rejeição do aloenxerto, verificando a possibilidade de expansão da utilização da técnica nos principais centros transplantadores, que seja uma ferramenta viável para os serviços de saúde e principalmente com entrega de resultados otimizados para os pacientes transplantados

cardíacos. Esta revisão parte da seguinte pergunta: qual a acurácia da RMC para o diagnóstico dos transplantados cardíacos que apresentam sinais e sintomas de rejeição de transplante, quando comparados com a biópsia cardíaca “padrão ouro”? Acredita-se que a utilização correta e adequada dos softwares e diferentes metodologias que a RMC oferece são capazes de rastrear e eleger critérios favoráveis e assertivos no diagnóstico de rejeição.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática desenvolvido com base nas recomendações do guia internacional PRISMA-P.⁷

Critérios de elegibilidade e pergunta da revisão

Para construção da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia *Population, Concept e Context* (PCC). Foram definidos: P- Pacientes que realizaram transplante de coração; C- Realização de biópsia em paciente que realizou o transplante de coração; C- Em contexto hospitalar. Com base nessas definições foi estabelecida a pergunta norteadora: Quais as metodologias da RMC disponíveis para avaliação de rejeição do enxerto nos receptores de Transplante cardíaco?

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados aos estudos: (1) população com faixa etária abaixo de 18 anos; (2) revisões, relatos de casos, séries de casos, protocolos, comunicações curtas, opiniões pessoais, cartas, pôsteres e resumos de conferências.

Fontes de informação e pesquisa

A busca pelos estudos foi realizada nas seguintes bases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foi realizada uma busca na literatura cinzenta, incluindo as bases de dados Google Scholar e OpenGrey. Para garantir a exaustividade na seleção dos estudos, a lista de referência dos estudos incluídos na revisão foram verificadas manualmente. Não foram aplicados filtros em relação ao idioma ou data/período de publicação

Para garantir a consistência no processo de busca, os mesmos descritores e palavras-chave foram utilizados em todas as bases de dados. A estratégia foi adaptada a partir das especificidades de cada base. Os vocabulários controlados MeSH (MEDLINE/PubMed),

Emtree (Embase) e DeCS (LILACS) foram utilizados para seleção dos seguintes descritores: ressonância magnética, rejeição e transplante cardíaco. Sempre que apropriado os descritores foram explodidos para ampliar a sensibilidade (abrangência) da estratégia de busca. Todas as buscas foram realizadas em novembro de 2021 e os resultados foram atualizados em março de 2022.

Triagem e seleção dos estudos

Utilizou-se o aplicativo web Rayyan (*Qatar Computing Research Institute*) para triagem e seleção dos estudos. Os resultados recuperados em cada base foram exportados para o Rayyan e as duplicatas removidas. Posteriormente, apenas os estudos selecionados para leitura em texto completo foram exportados para o gerenciador de referências (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA).

Processo de extração dos dados

Inicialmente, foi realizado um processo de seleção dos estudos pelo título e resumo de forma independente por dois revisores. Em seguida, os estudos potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra e avaliados em detalhes pelos mesmos revisores, de forma separada. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão até chegar a um consenso.

Para a etapa de separação, sumarização e relatório dos elementos essenciais encontrados em cada estudo foram utilizados um formulário estruturado para tabulação desses dados. Foram agrupados itens como: autores, ano de publicação, local do estudo, tipo de estudo, amostra, tempo dos testes e principais descobertas.

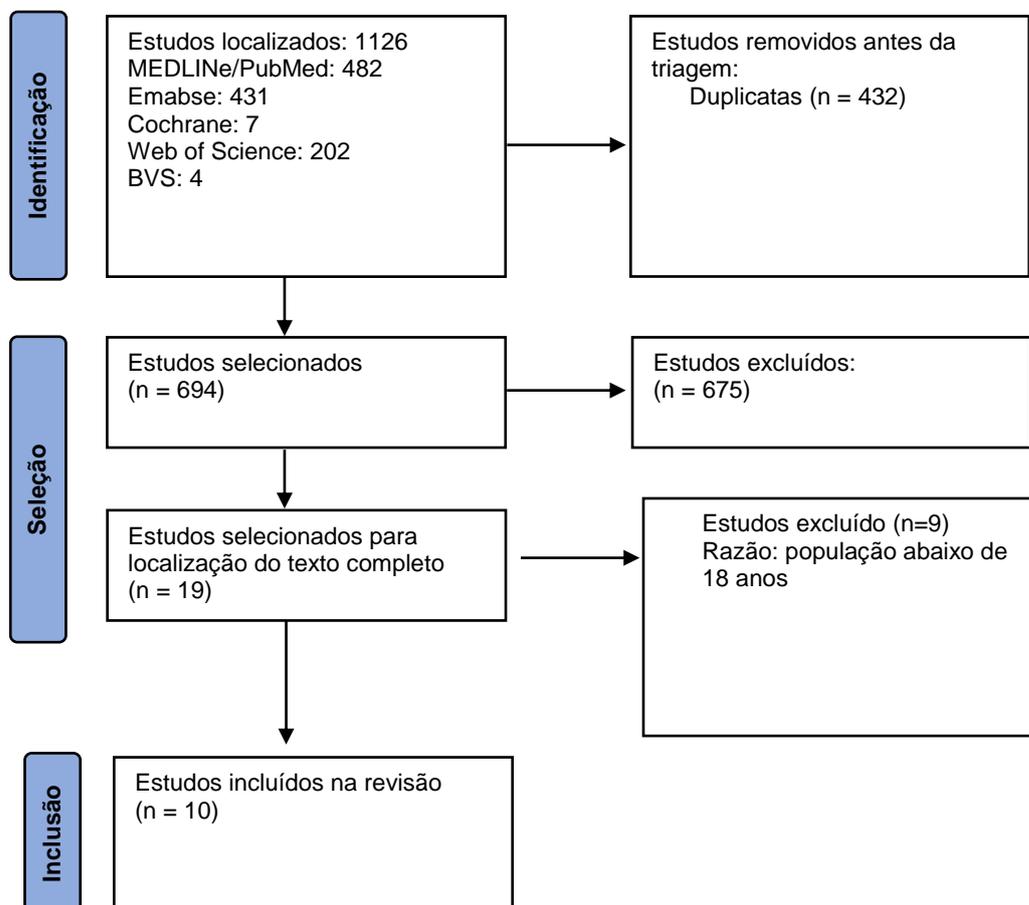
Assim, em cada publicação foram identificadas e extraídas as informações fundamentais envolvidas no contexto do problema estudado. Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados, e o nível de evidência e o risco de viés nos estudos incluídos, foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa Scale⁸. Cada estudo incluído foi julgado em três amplas perspectivas, conforme recomendado pelo Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Um total de 1.126 estudos foram recuperados nas bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 694 estudos foram selecionados por dois revisores através da leitura do título e do resumo. Um total de 19 estudos foram avaliados em textos completos. Desses, 9 foram excluídos, restando, portanto, 10 estudos que preencheram os critérios de seleção e foram incluídos na análise qualitativa (Figura 1).

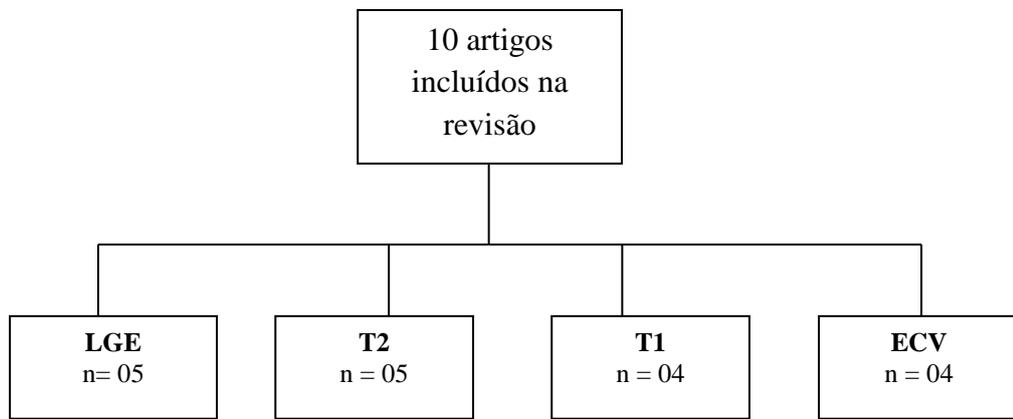
Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão



Características dos estudos selecionados

As informações detalhadas sobre os estudos incluídos estão disponíveis na Figura 1. Os estudos incluídos foram publicados entre 2015 e 2020. Dos 10 estudos presentes nesta revisão, 05 artigos relataram o desempenho diagnóstico do realce tardio, cinco estudos fizeram associação com mapeamento T2, quatro estudos avaliaram metodologias associadas ao cálculo de volume extracelular e quatro associação com mapeamento T1.

Figura 1 – Características dos estudos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos

Ano	Título	Local do estudo	Tipo de Estudo	Amostra	Período de Coleta de dados	Tempo dos Testes	RMC	Nível de Evidência
2010	Diagnostic performance of multisequence cardiac magnetic resonance in acute cardiac allograft rejection TAYLOR et al ¹⁶	Alfred Hospital, Melbourne, Austrália	Estudo prospectivo	50 pacientes 68 exames de RMC	junho de 2006 e novembro de 2008.	1,2 dias	1,5 Tesla Software Magnevist®, Schering, Alemanha	8
2015	Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection BUTLER <i>et al.</i> ²	Mazankowski Alberta Heart Institute, Canadá	Estudo prospectivo	60 participantes 73 comparações de BEM X RMC	2006 a 2011	24h	1,5 Tesla software de análise Circle 42 (Circle CVI, Calgary, AB, Canadá). MATLAB; MathWorks Natick, MA	9
2016	Diagnostic performance of late gadolinium enhancement in the assessment of acute cellular rejection after heart transplantation SINSEK <i>et al.</i> ⁹	Ege University. Turquia	Estudo retrospectivo	41pacientes Excluíram pacientes com menos de 6 meses de TX.	Setembro de 2011 e abril de 2012	06 horas.	1,5 Tesla Software Argus Siemens Medical Alemanha	8
2016	Myocardial tissue remodeling after orthotopic heart transplantation: pilot study of cardiac magnetic resonance COELHO-FILHO et al ¹⁰	Universidade Estadual de Campinas UNICAMP Campinas, São Paulo, Brasil Brigham and Women´s Hospital Boston, Massachusetts	Estudo prospectivo	26 receptores de TX 30 saudáveis controles do centro norte americano. Total: 56 pacientes.	2011 a 2014	Não informado	1,5 Tesla Software MASS CMR (Holanda)	7
2018	Cardiovascular magnetic	Departamento de	Estudo	20 pacientes	Fevereiro de 2012 a	24h	1,5 Tesla	8

	resonance in heart transplant patients: diagnostic value of quantitative tissue markers: T2 mapping and extracellular volume fraction, for acute rejection diagnosis VERMES <i>et al.</i> ¹	Cardiologia do Centre Hospitalier et Universitaire de Tours, França.	prospectivo	31 comparações	junho de 2015		software Argus, Siemens, solução Medical Alemanha	
2019	T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients SADE <i>et al.</i> ¹¹	Baskent Universit, Turquia	Estudo prospectivo	49 pacientes	Análise retrospectiva BEM, CATE e ECO janeiro de 2009 a janeiro de 2016.	48h	1,5 Tesla software Cardiac Quant dedicado Philips Healthcare.	9
2019	Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplant DOLAN <i>et al.</i> ⁵	Departamento de Radiologia, Northwestern University, Chicago, Illinois	Estudo prospectivo	58 transplantados cardíacos 14 controles = 72 pacientes 97 comparações de RMC e BEM (até 4 RMC)	Agosto de 2014 a maio de 2017	7 dias até 3 meses em pacientes com BEM negativa.	1,5 Tesla Software CVI 42 versão 5.3.6, Circle, Calgary, Alberta, Canadá).	9
2019	Native T1 Mapping in the Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection: A Prospective Histologically Validated Study IMRAN <i>et al.</i> ¹²	Hospital St. Vincent, Sydney, Austrália	Estudo prospectivo	34 pacientes, realizaram 112 comparações de Biópsia e RMC simultânea	01 de abril de 2014 a 31 de dezembro de 2015	24 h com pacientes com 6 até 52 semanas de enxerto.	1,5 Tesla Software CVI 42 Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canadá.	8
2019	Quantitative myocardial	Cedars-Sinai	Estudo	46 pacientes	1º de janeiro de	Biópsias	1,5 Tesla	9

	tissue characterization by cardiac magnetic resonance in heart transplant patients with suspected cardiac rejection MILLER <i>et al.</i> ⁴	Medical Center Los Angeles Califórnia	retrospectivo		2007 e 30 de junho, 2018	endomiocárdicas ocorreram em média até 02 dias antes da RMC.	Software Medis Suite MinnetonkaEUA.	
2020	Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Global Longitudinal Strain and Prognosis After Heart Transplantation SHENOY <i>et al.</i> ¹⁴	Departamento de Medicina, Divisão Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade de Minnesota. Minneapolis, Minnesota	Estudo retrospectivo	152 pacientes	Janeiro de 2004 e dezembro de 2017	O estudo não informou em quanto tempo realizou RMC	1,5 Tesla software (Medviso AB, Lund, Sweden.	8

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Dos 10 artigos relevantes para o propósito desta revisão de literatura, quatro estudos relataram o desempenho diagnóstico da técnica de mapeamento de T1, cinco estudos relataram mapeamento T2, quatro relataram a associação do ECV, e cinco a associação do LGE com diferentes variáveis metodológicas da ressonância e exames como ecocardiograma. A faixa etária dos pacientes variou de 34 a 71 anos em geral do sexo masculino. Todos os exames de RMC foram realizados com mesma técnica usando scanners de 1.5 Tesla, o que facilita a reprodutibilidade do teste. São modelos de RMC disponíveis em todos os centros de saúde de nível terciário.

Três estudos incluíram pacientes 1R como critério de rejeição, o que pode causar incerteza com relação a aplicabilidade do padrão de referência, uma vez que pacientes diagnosticados na BEM com rejeição 1R não são considerados passíveis para tratamento, gerando dúvida e viés de pesquisa clínica.

Rejeição 1R detectada na BEM é definida como não passível de tratamento causa deformação e dessa forma são necessários maiores estudos afim de definir pontos de corte generalizáveis de deformação para classificar a fase inicial de rejeição aguda do aloenxerto cardíaco.

A partir da revisão dos registros selecionados em textos completos, a RMC multiparamétrica é capaz de predizer o diagnóstico de rejeição aguda em pacientes transplantados cardíacos, o mapeamento de T2 apresentou a melhor acurácia diagnóstica, seguida pela técnica do mapeamento do T1 e ECV (cálculo do volume extracelular). A avaliação binária da presença ou ausência do LGE (realce tardio) apresentou menor acurácia diagnóstica, por isso a importância de avaliar novas metodologias, como realce tardio quantitativo, podendo auxiliar nas questões não elucidadas na BEM.

Comparando os diferentes desempenhos diagnósticos com as técnicas de RMC o mapeamento do T2 mostrou a AUC mais elevada quando comparada aos demais parâmetros da RMC, ($p < 0,05$). A presença ou ausência do LGE apresentou precisão diagnóstica limitada com AUC de 0.56 (IC de 95% variando de 0,51-0,60)¹⁵.

A técnica de Realce tardio que ocorre por meio da infusão intravenosa do contraste gadolínio e sua deposição no momento da captação das imagens é capaz de quantificar a fibrose miocárdica no tecido avaliado, porém em estudos inovadores mais recentes na área a ferramenta do Realce tardio não tem tido correlação com a capacidade de detectar rejeição aguda, as imagens capturadas indefere fibrose antiga, ou uma nova área de fibrose, portanto a

ferramenta pode auxiliar em processos de rastreio e redução de exames invasivos realizados por meio da BEM.⁹

Ao aprofundarmos na ferramenta do realce tardio o mesmo já é um parâmetro de imagem amplamente utilizado para avaliação do tecido cicatricial e fibrose nas diferentes cardiomiopatias. Porém é possível observar nos estudos recentes que a presença ou a deposição do realce tardio (LGE) foi observada em pacientes com ausência de rejeição nos pacientes com BEM OR no momento da realização da RMC.⁷

A presença de LGE foi detectada em pacientes transplantados cardíacos com maior tempo de enxerto, maior tempo de isquemia no momento da captação e pacientes com maior número de procedimentos de BEM. É possível também que a área da rejeição seja pequena e não ser detectada pelo observador para delimitação do realce tardio. Dessa forma a utilidade diagnóstica do realce tardio pode ser limitada para diagnosticar rejeição. Portanto os estudos fornecem informações prognósticas úteis na prática clínica podendo reduzir a indicação da BEM.

Em uma metanálise foi avaliado que a unificação de parâmetros da RMC mostrou ser aprimorado quando combinados. Vermes *et al.* estudou a combinação do mapeamento T2 com ECV e apresentou melhor empenho diagnóstico. (100% sensibilidade e 100% de valor preditivo negativo).¹⁵ Taylor¹⁶ demonstrou que o diagnóstico de rejeição do enxerto combinando metodologias de RMC, incluindo LGE e intensidade do sinal de T2 foi capaz de mostrar uma sensibilidade de 100% e especificidade de 73%. Butler *et al.*² relataram que o índice do volume diastólico final do ventrículo direito (IVDFVD) é um preditor independente dos resultados positivos de pacientes com BEM com rejeição, e a combinação IVDFVD e os valores de T2 melhoraram a precisão diagnóstica, quando comparado com T2 isolado.

Para os estudos que tiveram como objetivo avaliar a sensibilidade do realce tardio, os estudos apresentam uma sensibilidade regular quanto à capacidade de identificar fibrose aguda, com IC 95%. O que ocorre que os estudos apresentam uma limitação importante quanto à generalização dos achados. O número de estudos na área é muito escasso, e a população estudada muito específica o que acarreta em resultados muito heterogêneos. A dificuldade em avaliar a acurácia do método em uma população pode dificultar a precisão diagnóstica das diferentes metodologias que a RMC pode oferecer. Dessa forma são necessários maiores estudos prospectivos a fim de avaliar e interpretar o limiar ideal da sensibilidade e especificidade.

A análise do LGE foi realizada visualmente, definindo as áreas de hiper realce em todos os segmentos miocárdicos vistos em cortes de eixo longo ou curto e quantificados

usando um método de largura total, porém não foi possível afirmar com força suficiente e permitir a diferenciação das características da RMC entre subtipos de rejeição, sendo necessários estudos maiores na área. MILLER, 2019.

Presença de realce tardio de gadolínio em pacientes transplantados cardíacos foi de (AUC 0,601, IC 95% 0,456 – 0,748), conferindo uma sensibilidade regular, baseada no realce tardio.⁴

Alguns estudos têm aprimorado técnicas de mapeamento na acurácia diagnóstica da RMC em pacientes com suspeita de miocardite. Avaliar as sequências de mapeamento T1 e T2 são ferramentas atuais capazes de avaliar com precisão o edema intersticial e a expansão do espaço extracelular e podem detectar a rejeição aguda do aloenxerto em pacientes transplantados cardíacos.⁵

Centros transplantadores aqui referenciados avaliaram o tempo de prolongamento do relaxamento de T2, o aumento significativo dos valores absolutos tem sido uma forma quantitativa de avaliação do edema miocárdico e tem proporcionado resultados reprodutíveis na determinação de pacientes com diagnóstico de Rejeição 2R. A combinação de informações estruturais e funcionais por meio de exames de imagem podem ser capazes de definir melhor o grau do dano miocárdico relacionado à rejeição.

A captura da imagem do T2 tem sido importante ferramenta usada. O aumento significativo dos valores absolutos de T2 ou da intensidade relativa do sinal de T2 foram associados a rejeição celular. O estudo recente avaliou de forma quantitativa o prolongamento do tempo de relaxamento do T2 tem sido reprodutível em pacientes transplantados cardíacos com diagnóstico de rejeição 2R.¹¹

Os tempos de T1 que foram avaliados no estudo conduzido por Sade *et al.*,¹¹ associados ao cálculo do volume extracelular refletem a expansão extracelular, essa interpretação pode evidenciar não apenas fibrose, mas também edema e inflamação que são características típicas de rejeição aguda do enxerto dependendo do grau de acometimento. Assim foi visto que o prolongamento do tempo T1 associado ao aumento do ECV foi associado aos pacientes com rejeição 2R. Assim como os pacientes que realizaram RMC e tiveram o prolongamento do T1 foram resolvidos após a intensificação ou ajuste do tratamento imunossupressor.

Apesar de estudos recentes com limitações restritas devido a pequena amostragem da população, um estudo com 20 pacientes transplantados cardíacos foram submetidos a 31 comparações de BEM e RMC em tempos oportunos sem mudança do quadro terapêutico e foi observado que os valores de T1 foram mais elevados com compartimento extracelular

aumentado por fibrose, edema e amiloidose. A partir do T1 basal e após infusão de contraste é possível calcular a fração de volume extracelular que representa o volume intersticial, essa expansão do volume intersticial é o efeito fisiopatológico da fibrose difusa, edema e doenças infiltrativas, que podem sugerir um processo de rejeição aguda.¹

Os valores de T2 foram significativamente maiores em pacientes com rejeição aguda em comparação com os controles, As AUCs do mapeamento de T2 foram estatisticamente significativas com uma sensibilidade de 71%, especificidade de 96%, um valor preditivo positivo de 83% e um valor preditivo negativo de 92%.⁵

As sequências de imagens de mapeamento T1 e T2 na RMC permitem a detecção precisa e reprodutível de edema intersticial miocárdico e fibrose, o seu papel na detecção e monitoramento da miocardite aguda e isquemia miocárdica já está bem estabelecido.

Estudo recente em um centro transplantador em Sidney com 112 comparações de BEM e RMC foram adquiridas imagens do mapeamento de T1 basal por indivíduos não transplantados como controle. Os valores de T1 basal foram significativamente maiores em pacientes com rejeição.⁸⁻¹²

Mapeamento T1 parece ser promissor na redução do número de vigilância de biópsias cardíacas, neste estudo todos os pacientes com rejeição grau 3R definidos pelos critérios da ISHLT apresentaram valores de T1 superiores a 1.100 ms.¹²

Este estudo minúscia o papel do mapeamento T1 e demonstra ser altamente sensível para o diagnóstico de aloenxerto cardíaco, capaz de rastrear a recuperação após terapia imunossupressora de pulso, e reduzir necessidade de novas BEM, foi possível observar: sensibilidade 93%; especificidade 79%; valor preditivo negativo de 99%; AUC = 0,89).¹²

Recentemente, a técnica de mapeamento T1 por RMC surgiu como uma modalidade não invasiva para quantificar a fibrose miocárdica por meio da medição do volume extracelular do miocárdio e do tempo T1 nativo. A RMC derivada do volume extracelular e as análises de rastreamento de deformação tecidual são também propostas como métodos adicionais não invasivos para quantificar a fibrose e a deformação miocárdica.¹³

O mapeamento CMR T1 está sendo cada vez mais recomendado como uma ferramenta diagnóstica não invasiva na caracterização do tecido miocárdico. Resultados de uma pesquisa realizada com 22 pacientes aguardando transplante cardíaco revelaram que o ECV derivado da RMC se correlaciona bem com a fração de volume de colágeno histológico, indicando seu uso potencial como uma nova técnica de imagem não invasiva capaz de quantificar fibrose miocárdica e conduzir intervenções clínicas associadas á terapêutica instituída.¹³

No estudo conduzido por Dolan *et al.*⁵ Os tempos de T1 e T2 foram maiores em pacientes transplantados cardíacos quando comparados aos controles (mesmo para pacientes sem história de rejeição prévia). Quando comparados aos pacientes com rejeição os tempos de T1 e T2 também foram maiores. Esses achados demonstram que várias alterações estruturais estão presentes no coração transplantado, que são ainda mais alteradas durante a fisiopatologia da rejeição. A elevação dos valores de T1 e T2 em todos os pacientes transplantados, mesmo sem história de rejeição, em comparação com os controles sugere que todos os corações transplantados apresentam mais edema miocárdico e fibrose intersticial na linha de base o que corroboram vários estudos anteriores.

Todos os centros de transplante têm programas de vigilância intensos e os pacientes são submetidos em média de 12 a 15 biópsias nos primeiros anos do transplante, procedimento invasivo associado a um risco de 3% a 6% de complicações graves, como: pneumotórax, regurgitação tricúspide, arritmias cardíacas e tamponamento cardíaco além da variabilidade interobservador.

O pequeno número de estudos incluídos é uma limitação desta revisão, os resultados são heterogêneos na avaliação da sensibilidade e especificidade, afetando a precisão diagnóstica das diferentes variáveis metodológicas da RMC aqui relatados, estudos prospectivos com protocolos de RMC padronizados podem esclarecer a principal acurácia diagnóstica da RMC para rejeição do enxerto em pacientes transplantados cardíacos. Apesar das limitações os achados comprovam a validação do exame de RMC como ferramenta promissora na vigilância de rejeição.¹⁴⁻¹⁶

A importância de aprofundar o conhecimento nas novas técnicas de ressonância e software disponíveis em nossos serviços podem auxiliar nos processos de condução clínica.

CONCLUSÃO

As definições da imagem do LGE em receptores de transplante cardíaco ainda não são claras. Existem poucos estudos com pequenos grupos sobre o valor prognóstico do realce tardio e sua correlação com vasculopatia do enxerto. Os estudos na área ainda são poucos, e com metodologias e desenhos muito heterogêneos, como diferentes protocolos no momento da obtenção de imagem, diferentes limiares diagnósticos, amostra limitada e diferentes definições sobre o desempenho da fibrose e edema, o que acarreta em interpretações diferentes sobre as novas metodologias disponíveis no exame de imagem.

Estudos prospectivos são importantes para elucidar novas interpretações diagnósticas associado a outros exames disponíveis. Realce tardio LGE pode não estar associado a uma forte evidência de desempenho diagnóstico para detecção de rejeição precoce do enxerto, contudo as informações contidas nas metodologias quantitativas fornecem dados prognósticos importantes e que podem auxiliar nos processos de conduta e indicação de BEM.

Novas metodologias quantitativas como Mapeamento de T1 e T2, seguida da quantificação de T1 e ECV já evidenciaram uma maior acurácia diagnóstica. Dessa forma é preciso consolidar novos processos para a etapa inicial de caracterização do realce tardio LGE para avançar em novas tecnologias disponíveis na RMC.

REFERÊNCIAS

1. Vermes E, Pantaléon C, Auvet A, Cazeneuve N, Machet MC, Delhommais A, Bourguignon T, Aupart M, Brunereau L. Cardiovascular magnetic resonance in heart transplant patients: diagnostic value of quantitative tissue markers: T2 mapping and extracellular volume fraction, for acute rejection diagnosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):59. doi: 10.1186/s12968-018-0480-9.
2. Butler CR, Savu A, Bakal JA, Toma M, Thompson R, Chow K, Wang H, Kim DH, Mengel M, Haykowsky M, Pearson GJ, Kaul P, Paterson I. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):643-50. doi: 10.1016/j.healun.2014.12.020.
3. Hughes A, Okasha O, Farzaneh-Far A, Kazmirczak F, Nijjar PS, Velangi P, Akçakaya M, Martin CM, Shenoy C. Myocardial Fibrosis and Prognosis in Heart Transplant Recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):e009060. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009060.
4. Miller RJH, Thomson L, Levine R, Dimbil SJ, Patel J, Kobashigawa JA, Kransdorf E, Li D, Berman DS, Tamarappoo B. Quantitative myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance in heart transplant patients with suspected cardiac rejection. *Clin Transplant*. 2019;33(10):e13704. doi: 10.1111/ctr.13704.
5. Dolan RS, Rahsepar AA, Blaisdell J, Suwa K, Ghafourian K, Wilcox JE, Khan SS, Vorovich EE, Rich JD, Anderson AS, Yancy CW, Collins JD, Carr JC, Markl M. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1632-1641. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.026.
6. Mielniczuk L, Haddad H, Davies RA, Veinot JP. Tricuspid valve chordal tissue in endomyocardial biopsy specimens of patients with significant tricuspid regurgitation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1586-90. doi: 10.1016/j.healun.2004.11.007.
7. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
8. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.

9. Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin Ç, Yağdı T, Özbaran M. Diagnostic performance of late gadolinium enhancement in the assessment of acute cellular rejection after heart transplantation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(2):113-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.5961.
10. Coelho-Filho OR, Shah R, Lavagnoli CFR, Barros JC, Neilan TG, Murthy VL, de Oliveira PPM, Souza JRM, de Oliveira Severino ESB, de Souza Vilarinho KA, da Mota Silveira Filho L, Garcia J, Semigran MJ, Coelho OR, Jerosch-Herold M, Petrucci O. Myocardial tissue remodeling after orthotopic heart transplantation: a pilot cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1):15-24. doi: 10.1007/s10554-016-0937-6.
11. Sade LE, Hazirolan T, Kozan H, Ozdemir H, Hayran M, Eroglu S, Pirat B, Sezgin A, Muderrisoglu H. T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1601-1614. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.022.
12. Imran M, Wang L, McCrohon J, Yu C, Holloway C, Otton J, Huang J, Stehning C, Moffat KJ, Ross J, Puntmann VO, Vassiliou VS, Prasad S, Kotlyar E, Keogh A, Hayward C, Macdonald P, Jabbour A. Native T₁ Mapping in the Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection: A Prospective Histologically Validated Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1618-1628. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.027.
13. Cui Y, Cao Y, Song J, Dong N, Kong X, Wang J, Yuan Y, Zhu X, Yan X, Greiser A, Shi H, Han P. Association between myocardial extracellular volume and strain analysis through cardiovascular magnetic resonance with histological myocardial fibrosis in patients awaiting heart transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):25. doi: 10.1186/s12968-018-0445-z.
14. Shenoy C, Romano S, Hughes A, Okasha O, Nijjar PS, Velangi P, Martin CM, Akçakaya M, Farzaneh-Far A. Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Global Longitudinal Strain and Prognosis After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep;13(9):1934-1942. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.004.
15. Han D, Miller RJH, Otaki Y, Gransar H, Kransdorf E, Hamilton M, et al. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2337-49. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.008.
16. Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, et al. Diagnostic Performance of Multisequential Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Acute Cardiac Allograft Rejection. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):45-51. doi: 10.1093/eurjhf/hfp174.

5.2 Artigo 2: Resultados

CORRELATION BETWEEN ENDOMYOCARDIAL BIOPSY AND CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE IN THE DIAGNOSIS OF GRAFT REJECTION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS: EXPERIENCE FROM A TRANSPLANT CENTER

Anna Leticia Miranda*^a, Fábio Morato de Castilho^a, Eduardo Belisario Falchetto^b, Rochelle Coppo Militão Raush^a, Victor Pimentel de Matos^b, Karla Cordeiro Gonçalves^a, Wagner Carvalho do Nascimento^a, Gustavo dos Santos Alves Maria^c, Maria da Consolação Vieira Moreira^c

^aUniversity Hospital of the Federal University of Minas Gerais. *Professor Alfredo Balena Avenue, 110, 30.130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.*

^cFelício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Brazil. *Contorno Avenue, 9530, 30.110-934, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.*

^cSchool of Medicine, Federal University of Minas Gerais. *Professor Alfredo Balena Avenue, 190, 30.130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.*

**Address for Correspondence*

Anna Leticia Miranda

Rua Alagoas, 904

Bairro Savassi

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

30.130-167

+55 (31) 99961-5787

anna_leticia10@hotmail.com

All authors e-mail addresses: fabiomorcastilho@gmail.com, falchettoeduardo@gmail.com, rochellecoppo@hotmail.com, pimenteldematos@gmail.com, karla.cges@gmail.com, wagnernasccarvalho@gmail.com, gustavomariamd@gmail.com, mariacvmoreira@gmail.com

ABSTRACT

Background: Graft rejection in heart transplant (HT) patients is a diagnostic challenge. Currently, the endomyocardial biopsy (EMB) is considered the gold standard for the diagnosis, but it has intrinsic limitations. Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) is a non-invasive imaging modality with a potential of global evaluation of the myocardium, and is considered less uncomfortable if compared to EMB. The objective of this study was to evaluate the accuracy of CMR in comparison to EMB for the diagnosis of graft rejection. Sensitivity and specificity were assessed with tissue characterization in T1, quantitative analysis in T2, and evaluation of late gadolinium enhancement (LGE). **Materials and Methods:** Twenty-six HT patients from a Brazilian reference transplant center who underwent EMB screening from June 2019 to February 2022 participated in the study. They were divided into two groups, one without evidence of rejection (0R / n = 13), and one with severe rejection ($\geq 2R$ / n = 13). CMR examinations were performed up to 120 hours after the diagnosis of rejection by EMB, before therapeutical optimization. **RESULTS:** LGE was detected in (84.6%) of patients with severe rejection and in 38.5% of patients without rejection (p = 0.016). Fibrosis regression models, defined by the quantitative analysis of LGE, were significantly associated with BEM results (p = 0.022). **Conclusion:** Both subjective and quantitative analyzes of LGE may be promising in the screening of rejection in HT patients.

Keywords: Heart Transplantation; Graft Rejection; Magnetic Cardiac Resonance.

INTRODUCTION

Heart transplantation (HT) is indicated for patients with heart failure (HF) with a New York Heart Association (NYHA) functional classification of III or IV, who are refractory to clinical treatment.[1,2]

Despite strict management with immunosuppressive therapy, about 40% to 70% of HT patients experience at least one episode of acute graft rejection in the first six months to one year after transplantation.[3]

Graft rejection is defined as a non-uniform inflammatory process, detected by endomyocardial biopsy (EMB), a diagnostic exam performed always in the interventricular septum of the right ventricle.[4] In clinical practice, false-negative biopsy results (true rejection with negative biopsy) occur in 10 to 20% of rejection cases [4]. In addition, EMB is an invasive procedure, performed with central venous puncture, and involves risks, although rare, of serious complications, such as cardiac tamponade, arrhythmias, and bleeding.[5]

On average, 10 to 15 EMBs are performed in the first year after transplantation, depending on the protocol of the transplant center.[6] This number could theoretically be reduced if a non-invasive test, such as CMR, proves to be capable of diagnosing rejection.

This could lead to an improvement of the HT patient's quality of life and reduce costs associated with graft rejection screening.[6]

CMR is an image exam with the potential of a global assessment of the heart, including the characterization of myocardial tissue, its morphology and cavity volumes. Thus, besides its lower risk profile, it does not have the limitation of being restricted to only a small area of the heart.[4]

The aim of this study is to evaluate CMR's potential of lesion grading and diagnosis of rejection, using tissue characterization techniques, T2-weighted sequence, and evaluation of late gadolinium enhancement (LGE), comparing it with EMB.

MATERIALS AND METHODS

This is a validation study, carried out with patients undergoing HT in a single Brazilian transplant center. The study was approved by the institution's research ethics committee under the approval number CAAE: 67792517.1.0000.5149 and all patients were instructed and signed an informed consent form, in compliance with resolution 466/2012.

Patients over 18 years of age who underwent rejection screening EMB from June 2019 to February 2022 were included. Exclusion criterion was formal contraindication for CMR, including claustrophobia, intolerance to dorsal decubitus, presence of metal devices incompatible with CMR and renal dysfunction, characterized by a glomerular filtration rate (GFR) < 30ml/min.[4] Patients who had EMB classified as 1R (mild rejection) were also excluded from the study. Therefore, only patients without rejection or with moderate to severe rejection were included.

Patients were divided into two groups, depending on the EMB grading, according to the Working Group of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) system: without rejection (Grade 0R) or with rejection, defined as those with EMB grade \geq 2R. [6] The patients who participated in the study underwent CMR up to 120h after the EMB result, before initiating any specific treatment based on the biopsy result. The physicians who interpreted the CMR did not have access to EMB results before the completion of the CMR analysis.

A sample size of at least 13 individuals per group was required to estimate the sensitivity of CMR for the diagnosis of graft rejection, considering it 93%.[4] For such estimate, a precision of 0.10 was considered. A statistical significance of 0.05 was adopted.

The calculations were performed by the PASS Sample Size software, version 11 (Kaysville, Utah).[7]

Protocol of EMB

The access routes for the EMBs were the right internal jugular vein or femoral veins. An average of 3 to 5 fragments of suitable sizes of approximately 1 to 3 mm were removed from the right ventricular wall.[8] The samples were analyzed and classified according to ISHLT guidelines[9] as shown in Table 1.

Table 1: International Society for Heart and Lung Transplantation Standardized Cardiac Biopsy Classification

EMB classification	0R	1R	2R	3R
Grading	No rejection	Mild rejection	Moderate Rejection	Severe Rejection
Histological findings	No evident findings of mononuclear inflammation.	Presence of 1 focus or interstitial and/or perivascular infiltrate without damage to the myocytes.	2 or more foci of infiltration with myocyte-associated damage	Diffuse infiltrate with myocyte damage in multiple foci, presence of edema, hemorrhage and vasculitis.

EMB: endomyocardial biopsy.

Protocol of CMR

The data analysis was performed on two workstations by two blinded observers. The CMR technique was standardized and performed with the acquisition of cine-resonance-type images for anatomical and functional assessment of the left ventricle and other cardiac chambers, as well as for the assessment of LGE and myocardial edema. CMR images were acquired using a 1.5T equipment (GE 1.5-T CV/i System, Wakeusha, Wisconsin).[9,10] Steady-state free precession sequences were calibrated with TR 3.8ms, TE 1.6ms, tilt angle 45°, reception bandwidth 125KHz, field of view from 34 to 36cm, matrix 256x128, slice thickness 8.0mm, space between slices 2.0 mm and 50ms temporal resolution. To assess the presence of myocardial edema, fast spin-echo sequences with triple inversion-recovery

pulses were performed, with the purpose of canceling the signal from the blood and fat (TR 2 x RR, TE 65ms, TI 140ms, slice thickness 5mm, range 5mm, field of view 34 x 38cm, matrix: 256 x 256).[10,11]

To search for necrosis and/or myocardial fibrosis, delayed enhancement sequences were performed. They consist of gradient-echo sequences with inversion prepulse (180°), loaded in T1 (TR 7.1ms, TE 3.1ms). The angle of inclination used for excitation of the radiofrequency pulse was small (20-30°), to maintain tissue differentiation based on the inversion prepulse and the determined inversion time. The images were acquired in the diastolic phase, in expiratory apnea (14-20s). For this, its start was programmed to occur after about 500ms of the QRS complex (trigger delay). To allow full recovery from T1, acquisition was made every 2 RR intervals of the QRS complex. The inversion time was programmed for each patient to cancel the signal from the healthy myocardium, generally between 200 and 300ms. Images were taken in the same planes previously marked during cine-resonance, with 8mm slices and 2mm intervals, with a 256 x 192 matrix, 31.25 kHz band frequency, and NEX 1. Image acquisition started after 5-10 min of intravenous administration of gadolinium-based contrast (0.2mmol/kg). The transmural extent of late enhancement was visually evaluated in the short-axis slices, according to the 17-segment model, as a percentage of involvement of each segment. The analysis of the presence of myocardial fibrosis and its consequent quantification was performed by the automatic detection of the software dedicated to high-precision cardiovascular imaging. The CVI-42 software (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) has a methodology for verifying fibrosis in those regions where the signal intensity is greater than 5 standard deviations above the mean value of normal tissue. The quantification of this area is determined automatically. After joining with the other slice planes, the volume is found and later transformed into mass, considering the density of the myocardium.[12]

To quantify myocardial edema, the CVI-42 software verified the signal intensity that was greater than 2 standard deviations above the mean value of normal tissue by comparing it with the skeletal muscle signal intensity (serratus anterior or pectoralis major). A ratio of mean myocardial signal to mean skeletal muscle signal > 1.9 was considered abnormal. For image acquisition after GFR assessment, patients received 0.2mmol/kg of non-ionic gadolinium-based contrast agent (gadodiamide 0.5mmol/ml) via endovenous puncture.[10,13]

Statistical analysis

For statistical analysis, categorical variables were expressed with frequency and percentage. Numerical variables were expressed according to the normality of their Gaussian distribution, verified by the Shapiro-Wilk test.[14] Those normally distributed were presented as mean and standard deviation, and those without a normal distribution were presented as median, first and third quartiles.

To verify the hypothesis of association between the numerical variables of EBM and CMR with rejection outcome, the non-parametric Mann-Whitney test was applied to not normally distributed variables, and the Student's t test for the normally distributed ones. To verify the hypothesis of association between categorical variables with the categorical outcome rejection, Pearson's chi-square test was applied. The adjusted residual value was used as an indication of categories with significant association.[14]

To verify the accuracy of EBM and CMR variables in relation to the diagnosis of rejection, diagnostic testing tools such as the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve were used. Sensitivity and specificity values were determined according to the cutoff values chosen for each variable with statistical significance. Cuts were determined to maximize sensitivity and specificity. Finally, binary logistic regression models were adjusted to allow the estimation of the probability associated with the occurrence of the binary outcome in the face of a set of explanatory variables. The results of the estimation by the model were contained in the range from 0 to 1, so that the cut-off point between 0 and 1 is determined as the proportion that best predicts the rejection result.[15]

All analyzes were performed using SPSS software (Armonk, New York) version 23, at a significance level of 0.05.[16]

RESULTS

Twenty-six patients were included, divided into two groups of 13: those diagnosed with graft rejection ($EMB \geq 2R$) and those without rejection ($EMB 0R$). Table 2 describes the clinical characteristics of the patients. As shown, the covariates analyzed did not significantly differ between the two groups.

Most patients were male, both in the non-rejection group (84.6%) and in the rejection group (69.2%), with interquartile range from 38.0 to 57.5 years in both groups.

The sample consisted of a wide variety of patients, ranging from recently transplanted (until 7th post-operative day) and patients up to 6 years post-HT. There was no statistical difference between the time of transplantation in the two groups. The most common etiology of HF leading to HT was Chagas cardiomyopathy, in both groups.

Table 2: Clinical characteristics of patients with or without allograft rejection

Variables	Rejection		p-value
	No (n = 13)	Yes (n = 13)	
Age (years)	43.0 (38.0 – 63.5)	53.0 (43.0 – 57.5)	0.441
Time from HT (in months)	6.0 (1.5 – 20.0)	9.0 (3.0 – 23.50)	0.520
Sex			
Female	2 (15.4%)	4 (30.8%)	
Male	11 (84.6%)	9 (69.2%)	
Death			1.000
No	12 (92.3%)	13 (100.0%)	
Yes	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Indication for HT			0.911
Chagas cardiomyopathy	7 (53.8%)	9 (69.2%)	
Dilated cardiomyopathy	1 (7.7%)	1 (7.7%)	
Hypertrophic cardiomyopathy	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Idiopathic cardiomyopathy	1 (7.7%)	2 (15.4%)	
Ischemic cardiopathy	1 (7.7%)	1 (7.7%)	
Valvar cardiopathy	1 (7.7%)	0 (0.0%)	

Median (1st quartile – 3rd quartile); Frequency (%); HT = Heart Transplantation

Table 3: Number of patients with at least one prior rejection deposit

Variables	Rejection		p-value
	No (n=13)	Yes (n=13)	
Presence of at least one previous biopsy $\geq 2R$	4(30,8)	13(100,0)	<0,001

When evaluating the history of patients undergoing BEM, 30.8% of patients without a diagnosis of rejection identified for performing CMR had at least one episode of previous rejection $\geq 2R$, while the group with rejection had 100% ($p < 0.001$). In the group without rejection with the presence of at least one previous biopsy $> 2R$, only one patient (25%) had late enhancement, while in the group with current rejection and the presence of at least one previous biopsy $> 2R$, 11 patients (84.6%) showed delayed enhancement.

Table 4 describes the results of the subjective analysis of delayed enhancement, made by a first radiologist. Quantitative analysis for fibrosis and edema methodologies were performed by a second radiologist.

Table 4: Methodological characteristics of CMR: Subjective analysis of late enhancement and quantitative variables of signal enhancement for investigation of fibrosis and edema.

Variables	Rejection		p-value
	No (n = 13)	Yes (n = 13)	
LGE (number of patients)	5 (38.5%)	11 (84.6%) ^a	0.016*
Total Mass	90.65 (\pm 28.52)	94.01 (\pm 26.54)	0.801
5D LGE Mass	0.00 (0.00 – 0.47)	0.08 (0.00 – 2.32)	0.139
5D % LGE	0.00 (0.00 – 0.65)	0.01 (0.00 – 2.65)	0.287
3D LGE Mass	0.00 (0.00 – 1.62)	1.30 (0.00 – 9.55)	0.057
3D % LGE	0.00 (0.00 – 2.30)	3.30 (0.00 – 11.09)	0.081
FWHM	0.00 (0.00 – 12.89)	17.20 (0.00 – 38.99)	0.081
% FWHM	0.00 (0.00 – 17.79)	22.10 (0.00 – 39.98)	0.057
Manual by LGE slice fibrosis	0.00 (0.00 – 0.81)	1.15 (0.00 – 6.44)	0.064
% Manual by LGE slice	0.00 (0.00 – 0.85)	0.80 (0.00 – 7.93)	0.072
Total Mass T2	98.48 (\pm 30.61)	106.97 (\pm 32.06)	0.801
Total Mass T22D	2.48 (0.64 – 7.13)	4.40 (2.50 – 9.52)	0.153
% T22D	2.80 (0.67 – 5.05)	5.10 (3.10 – 6.38)	0.081
Manual by LGE slice edema	0.05 (0.00 – 1.34)	0.00 (0.00 – 9.16)	0.687
% Manual by LGE slice	0.04 (0.00 – 1.27)	0.07 (0.00 – 11.59)	0.579
Altered SM (number of patients)	5 (38.5%)	9 (69.2%)	0.116
SM (mean value)	1.96 (\pm 0.43)	2.20 (\pm 0.39)	0.125

LGE: late gadolinium enhancement; Frequency (%); mean (\pm standard deviation); median (1st quartile – 3rd quartile); ^aadjusted residual value >1.96; * p-value < 0.05; Total Mass = myocardial mass (difference between the epicardium and the endocardium); 5D LGE Mass = signal strength of delayed enhancement 5 times the standard deviation above the mean; 3D LGE Mass = signal strength of delayed enhancement 3 times the standard deviation above the mean; FWHM = Full Width Half Maximum (over the 50th percentile above the mean); Total Mass T22D = T2 signal strength 2 times the standard deviation above the mean; SM: skeletal muscle (T2 signal strength 2 times above the mean, comparing myocardium with skeletal muscle).

The presence of delayed enhancement in the subjective analysis was detected in 11 patients in the rejection group (84.6%) and in 5 patients (38.5%) in the non-rejection group (p = 0.016). The Odds Ratio for developing graft rejection was 8.8 (95% Confidence Interval = 1.35 – 57.42) when patients with LGE were compared to those without it. All quantitative late enhancement methodologies analyzed showed higher results in the group with rejection than in the group without it (3 to 5 standard deviations above the mean), although there was no statistical significance between the groups.

Table 5 summarizes the association between graft rejection and the main imaging variables, which were fibrosis (interstitial expansion) and edema, as well as differences

among CMR methodologies. The results show that none of the variables was independently associated with the diagnosis of rejection in EMB.

Table 5: Accuracy values for the percentage of fibrosis and edema, stratified by methodological variables, according to the diagnosis of allograft rejection

CMR variables	Area	Confidence interval 95%	p-value
Fibrosis			
5D LGE Mass	0.672	(0.461 – 0.882)	0.137
3D LGE Mass	0.722	(0.522 – 0.921)	0.054
Manual by LGE slice	0.716	(0.514 – 0.918)	0.061
FWHM	0.701	(0.496 – 0.907)	0.081
Edema			
Total Mass T22D	0.666	(0.451 – 0.880)	0.151
Manual by slice	0.547	(0.316 – 0.778)	0.682
SM	0.678	(0.466 – 0.889)	0.124
SM slice 1.9	0.615	(0.395 – 0.835)	0.317

LGE: late gadolinium enhancement; Frequency (%); mean (\pm standard deviation); median (1st quartile – 3rd quartile); ^aadjusted residual value >1.96; * p-value < 0.05; Total Mass = myocardial mass (difference between the epicardium and the endocardium); 5D LGE Mass = signal strength of delayed enhancement 5 times the standard deviation above the mean; 3D LGE Mass = signal strength of delayed enhancement 3 times the standard deviation above the mean; FWHM = Full Width Half Maximum (over the 50th percentile above the mean); Total Mass T22D = T2 signal strength 2 times the standard deviation above the mean; SM: skeletal muscle (T2 signal strength 2 times above the mean, comparing myocardium with skeletal muscle).

Table 6 summarizes the association between graft rejection and the unified quantitative methodologies for fibrosis and edema. While the Edema Regression model showed no correlation with EMB results, both Fibrosis Regression and LGE proved to be significantly related to graft rejection.

Table 6: Accuracy values for the models of Cardiac Magnetic Resonance, according to the diagnosis of allograft rejection

Model	Area	Confidence interval 95%	p-value
LGE	0.731	(0.530 – 0.931)	0.046*
Edema Regression	0.716	(0.516 – 0.916)	0.061
Fibrosis Regression	0.763	(0.569 – 0.957)	0.022*

LGE: late gadolinium enhancement; Edema Regression: T22D Mass + Manual per Slice + Skeletal Muscle; Fibrosis Regression: 5D LGE Mass + 3D LGE Mass + Manual per Slice + Full Width Half Maximum; *p-value < 0.05.

Figures 1 and 2 present the ROC curves of each of these methods, respectively, and Table 7 presents their accuracy, cut off point, sensitivity, and specificity values, as well as positive and native predictive values. In the late quantitative enhancement, the combination of methodologies confirmed the presence of fibrosis in patients with EMB grade \geq 2R.

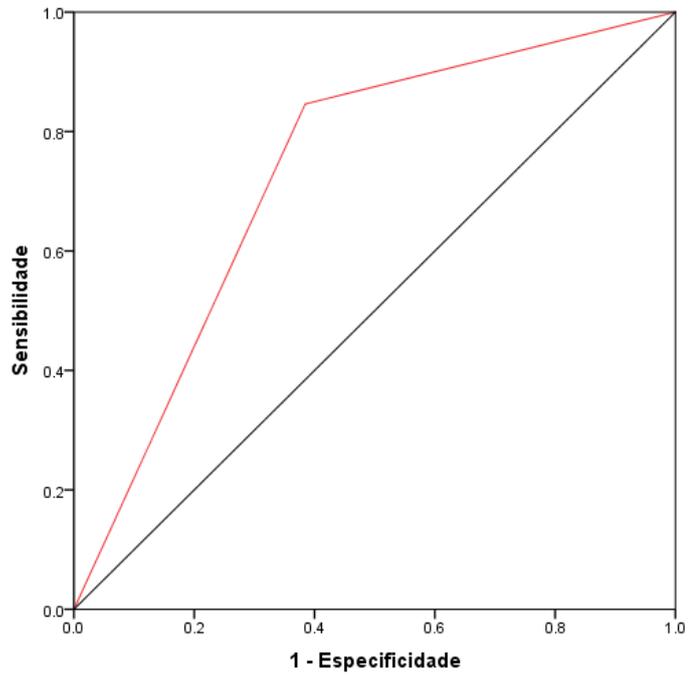
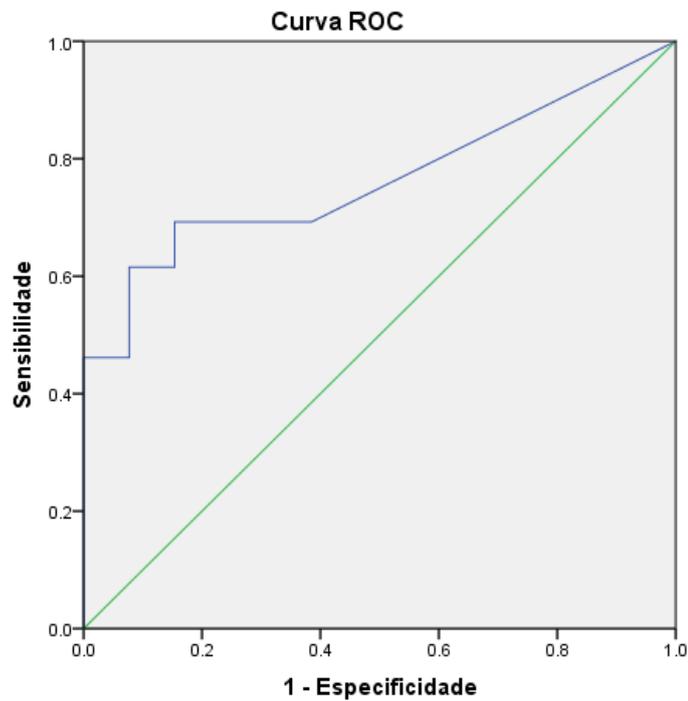


Figure 1: Receiver Operating Characteristic curve for late gadolinium enhancement as a predictor of allograft rejection



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

Figure 2: Receiver Operating Characteristic curve for Fibrosis Regression as a predictor of allograft rejection

Table 7: Accuracy, cut of point, sensitivity, and specificity values for LGE and Fibrosis Regression and positive and negative predictive value.

Model	Area	Confidence interval 95%	Cut off point	Sensibility	Confidence interval 95%	Specificity	Confidence interval 95%
LGE	0.731	(0.522-0.884)		84.6	(0.545-0.981)	38.5	(0.316-0.861)
VPP	0.688	(0.516-0.819)					
VPN	0.080	(0.510-0.939)					
Fibrosis Regression	0.763	(0.569-0.957)	0.50	69.2	(0.386-0.909)	84.6	(0.545-0.981)
VPP	0.818	(0.545-0.944)					
VPN	0.733	(0.541-0.865)					

LGE: late gadolinium enhancement; Fibrosis Regression: 5D LGE Mass + 3D LGE Mass + Manual per Slice + Full Width Half Maximum; *p-value < 0.05.

VPP: positive predictive value

VPN: negative predictive value

The prevalence of rejection considered was 50% for PPV and NPV calculations

DISCUSSION

The present study showed that post-HT patients with LGE seen subjectively on CMR are almost 9 times more likely to have cellular rejection $\geq 2R$ in EMB than those without it. This finding revealed that this CMR is an extremely promising tool for researching post-HT rejection.

As seen in Table 6, the accuracy for the diagnosis of graft rejection was 73.1% with the subjective evaluation of LGE and 76.3% with Fibrosis Regression. Aiming sensitivity maximization, LGE can be considered the most useful tool for graft rejection, presenting a sensibility of 84.6%.

In a meta-analysis performed with 10 studies, the diagnostic performance for graft rejection of various parameters and methodologies currently available in CMR was evaluated [15]. Five studies calculated the performance and accuracy of LGE with a sensitivity of 60.2% (36.7 – 79.7), which corroborates our findings 84.6%. (IC: 54.5-98.1).

Other studies have already associated LGE with clinical covariates of HT recipients. Braggion-Santos *et al.* evaluated 89 HT recipients divided into two groups according to the

age of the graft (newly transplanted and patients with > 30 months post-HT). Newly transplanted patients had significantly higher LGE, associated with older donor age ($p = 0.01$). Greater LGE was found in the group of HT recipients who had longer intraoperative ischemia ($p = 0.03$).[17]

Butler *et al.* compared 38 HT recipients (19 LGE + and 19 LGE -) and found no differences between the mean times of donor ischemia, but the group with positive late enhancement had a higher age of the graft, which may be associated with previous rejections.[4] Taylor *et al.* compared 68 CMR and BEM exams, finding that the presence of LGE was statistically greater in patients with rejection grade $\geq 2R$. [18]

In our sample, the presence of LGE in 5 patients without rejection may be related to the observer's difficulty in differentiating acute processes (identified as necrosis) from chronic processes (identified as fibrosis). This is a reasonable hypothesis, since both cause an increase in volume distribution in the myocardium and result in the presence of LGE. In the group of no current rejection, 38, 5% of patients had had, at some point, episodes of previous rejection ($p: 0,016$).

Quantitative analysis was performed to measure the extent LGE and/or the extent of the gray zone for clinical research purposes. Subjective visual assessment is still a prerequisite for identifying artifacts and tracing endocardial and epicardial borders.[19] Quantitative LGE methodologies for analyzing fibrosis and edema are important to grade identified lesions. This new tool is innovative, since there are no studies that evaluate the association between quantitative methodologies of LGE and their accuracy in the diagnosis of graft rejection.

The fibrosis investigation variables (5D LGE Mass, 3D LGE Mass, FWHM, and Manual by LGE Slice) and the edema investigation variables (Total T22D Mass, Manual by Slice and Skeletal Muscle ME) showed no statistically significant difference between the two groups. However, it is noteworthy that all variables showed lower values in the group without rejection, which may suggest that the lack of statistical significance may be due to the small sample.

The Fibrosis Regression model, which unifies the evaluation of the fibrosis variables, showed to be related to graft rejection. It may be, therefore, a promising tool for clinical protocols that aim graft rejection in HT patients.

Different methods of delineating the extent of the LGE after contrast administration are being described in the literature, including manual planimetry, the n-SD technique and the half-full-width technique. As research applications evolve, it will be possible to

standardize techniques for assessing fibrosis, as there is still no consensus on the ideal method for quantitative assessment.[19]

The time of water's permanence in the intracellular space and the evaluation of cardiomyocyte hypertrophy can be observed by the quantitative analysis of edema in late enhancement, which was proposed in our study.

The pathophysiology of rejection occurs via tissue infiltration of monocytes and lymphocytes, followed by endothelium cell injury. Therefore, the investigation of the edema that precedes this event may be favorable through T2-weighted sequence technologies (Mass T2D, Manual by Slice and ME). Myocardial edema may be an important pathological marker of acute allograft rejection.

Long T2 relaxation times are associated with contexts of high tissue water content, such as in myocarditis [5]. Methodological markers must be simplified and consolidated to better understand this analysis. Future studies should address the extension of lesion necessary for it to become an apparent image of myocardial edema on CMR, and how clinical and biological aspects affect the magnitude, duration, and time of evolution of the inflammatory process.

Non-ischemic injuries, such as acute myocarditis, are considered a rejection process. Signal intensity patterns do not differ between ischemic and non-ischemic lesions, but the distribution of lesions does. Non-ischemic lesions are often multiple, not limited to a single coronary territory, and located in the middle layer or in the epicardial portion of the myocardial wall. Multiple small edematous foci can be found in myocarditis, corresponding to multiple patches of fibrosis in LGE. These lesions can be detected early at the time of active myocarditis, generally do not appear during the late phase of the disease, and are not visualized on the image after active myocarditis has healed. [20]

In a recent meta-analysis, it was demonstrated that LGE enhancement is a widely used CMR imaging parameter for the assessment of scar tissue and fibrosis in different cardiomyopathies [15]. Although LGE does not accurately predict acute rejections and has limitations for the screening of early allograft rejection, it may be a predictor of adverse cardiovascular events in HT patients.

A study conducted by Vermes *et al.*, performed with 20 HT patients, made 31 comparisons between EMB and CMR, using new imaging technologies such as T2 mapping (balanced steady-state free precession prepared on T2) and T1 mapping. It was concluded that a combined approach of technologies, such as T2 mapping and quantification of

extracellular volume calculation, provides a high diagnostic accuracy for the diagnosis of acute rejection when compared to LGE techniques.[6]

The elevation of T1 and T2 values in all transplanted patients, even without a previous history of rejection, suggests that all transplanted hearts have more myocardial edema and interstitial fibrosis. [21]

The main limitation of our study is its small sample size. However, the association between the presence of LGE in the subjective assessment of CMR and allograft rejection in EMB, as well as the accuracy models tested, reinforce the usefulness of CMR for the diagnosis of rejection. The exclusion of patients with grade 1R rejection is also a limitation of the present study. New studies with a greater number of patients are needed to assess the individual utility of each quantitative variable of fibrosis and edema in the diagnosis of post-HT allograft rejection.

The patients in the study performed 162 EMB within the time of follow-up from HT until the end of data collection. This high number of invasive procedures shows a clear limitation of this current gold standard screening test for allograft rejection. We believe that the assessment of myocardial fibrosis by quantitative LGE can provide prognostic information and reduce the number of indications for EMBs in HT patients.

CONCLUSION

LGE was significantly related with confirmed rejection diagnosis by EMB in HT patients. The Fibrosis Regression Model (LGE Mass 5D+ LGE Mass 3D+ Manual by Slice+ FWHM) shown significant correlation with positive EMB. Quantitative analysis of LGE seems promising, although new studies with larger samples are needed to confirm this hypothesis.

FUNDING SOURCE

This study was supported by the Coordenacao de Aperfeicoamento de Pessoal de Nivel Superior - Brasil (CAPES) [Finance Code 001]

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [2] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, *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. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
- [3] Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin Ç, *et al.* Diagnostic Performance of Late Gadolinium Enhancement in the Assessment of Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(2):113-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.5961.
- [4] Butler CR, Savu A, Bakal JA, Toma M, Thompson R, Chow K, *et al.* Correlation of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Findings and Endomyocardial Biopsy Results in Patients Undergoing Screening for Heart Transplant Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(5):643-50. doi: 10.1016/j.healun.2014.12.020.
- [5] Kobashigawa JA, Kiyosaki KK, Patel JK, Kittleson MM, Kubak BM, Davis SN, *et al.* Benefit of immune monitoring in heart transplant patients using ATP production in activated lymphocytes. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):504-8. doi: 10.1016/j.healun.2009.12.015.
- [6] Vermes E, Pantaléon C, Auvet A, Cazeneuve N, Machet MC, Delhommais A, *et al.* Cardiovascular Magnetic Resonance in Heart Transplant Patients: Diagnostic Value of Quantitative Tissue Markers: T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction, for Acute Rejection Diagnosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):59. doi: 10.1186/s12968-018-0480-9.
- [7] Zhou XH, Obuchowski NA, Donna K, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine.* 2nd ed. New York: Wiley; 2014.
- [8] Moscucci M, Chaparro SV. Endomyocardial biopsy. In: Topol EJ, Teirstein os, editors. *Textbook of interventional cardiology.* 5th ed. New York: Saunders Edition; 2013. p. 576-600.
- [9] Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, *et al.* Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
- [10] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, *et al.* Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- [11] Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, *et al.* II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006.
- [12] Eitel I, Friedrich MG. T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Cardiac Disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):13. doi: 10.1186/1532-429X-13-13.
- [13] Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin C, *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(10):1432-8. doi: 10.1111/echo.13650.
- [14] Field A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- [15] Motta VT, Oliveira Filho PF. *SPSS Análise de dados biomédicos*. Rio de Janeiro: MedBook; 2009.
- [16] Galen RS, Gambino SR. *Beyond Normality: The Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnosis*. New York: John Wiley & Sons 1975.
- [17] Braggion-Santos MF, Andre F, Lossnitzer D, Hofmann E, Simpfendorfer J, Dösch A, *et al*. Prevalence of Different forms of Infarct-Atypical Late Gadolinium Enhancement in Patients Early and Late after Heart Transplantation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(1):57-63. doi: 10.1007/s00392-013-0623-9.
- [18] Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, *et al*. Diagnostic Performance of Multisequential Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Acute Cardiac Allograft Rejection. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):45-51. doi: 10.1093/eurjhf/hfp174.
- [19] Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):35. doi: 10.1186/1532-429X-15-35.
- [20] Steen H, Merten C, Refle S, Klingenberg R, Dengler T, Giannitsis E, *et al*. Prevalence of Different Gadolinium Enhancement Patterns in Patients after Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1160-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.059.
- [21] Dolan RS, Rahsepar AA, Blaisdell J, Suwa K, Ghafourian K, Wilcox JE, *et al*. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1632-1641. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.026.
- [22] Han D, Miller RJH, Otaki Y, Gransar H, Kransdorf E, Hamilton M, *et al*. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2337-49. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.008.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresenta importância e relevância científica, uma vez que propõe um novo método diagnóstico para rastreamento de rejeição do enxerto, frente a um único exame utilizado desde a década de 1970. As evidências indicam que esse novo método pode trazer melhor qualidade de vida aos pacientes transplantados e menor custo na condução e manejo da rejeição nesses pacientes.

Porém nosso estudo apresenta algumas limitações: o tamanho da amostra é pequeno e os grupos muito heterogêneos em relação ao tempo pós-transplante.

Nossa maior dificuldade ocorreu no tempo da realização da RMC. Alguns dos principais problemas foi a dificuldade de profissional médico radiologista disponível para a realização da RMC (fator mais limitante para alcançar o cálculo amostral definido), e o tempo adequado para realização da RMC após o resultado da BEM $\geq 2R$, antes que o paciente necessitasse de intervenção após o diagnóstico de rejeição, foi um fator bastante limitante. Além do mais, durante o período do isolamento social decorrente da pandemia do COVID-19, observou-se uma redução de pacientes com diagnóstico de rejeição na BEM $\geq 2R$.

Estudos futuros podem ser realizados com maior amostra e incluir desfechos pós-transplante, a incidência de rejeições anteriores e o impacto dos fatores de risco imunológico nesses pacientes. Incluir pacientes com rejeição 1R e protocolos padronizados na RMC com limiares pré-definidos podem esclarecer a principal acurácia diagnóstica da RMC para rejeição do enxerto em pacientes transplantados cardíacos.

REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai *Set 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. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
4. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb *Set al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Seventh Official adult Heart Transplant Report - 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-103. doi: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
6. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [Internet]. São Paulo: ABTO; 2022 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://site.abto.org.br/transplantes/centros-de-transplantes/?estado=todos&orgao=0>.
7. Han D, Miller RJH, Otaki Y, Gransar H, Kransdorf E, Hamilton M, *et al.* Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(12):2337-49. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.008.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154-235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586.
9. Bacal F, Souza Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, *et al.* II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1 Suppl):e16-76.
10. Butler CR, Savu A, Bakal JA, Toma M, Thompson R, Chow K, *et al.* Correlation of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Findings and Endomyocardial Biopsy Results in Patients Undergoing Screening for Heart Transplant Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(5):643-50. doi: 10.1016/j.healun.2014.12.020.
11. Dolan RS, Rahsepar AA, Blaisdell J, Suwa K, Ghafourian K, Wilcox JE, *et al.* Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac

- Allograft Rejection after Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1632-41. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.026.
12. Kobashigawa JA. Cardiac Magnetic Resonance: Is it Time to REPLACE THE Endomyocardial Biopsy to Detect Heart Transplant Rejection? *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):631-3. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.985.
 13. Moscucci M, Chaparro SV. Endomyocardial Biopsy. In: Topol EJ, Teirstein PS (editors). *Textbook of Interventional Cardiology*. 5th ed. New York: Saunders Edition; 2013. p. 576-600.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://snt.saude.gov.br/links.aspx>.
 15. Usman AA, Taimen K, Wasielewski M, McDonald J, Shah S, Giri S, *et al*. Cardiac Magnetic Resonance T2 Mapping in the Monitoring and Follow-Up of Acute Cardiac Transplant Rejection: A Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):782-90. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.971101.
 16. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, *et al*. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
 17. Brasil. Ministério da Educação. Compras governamentais. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Educação; 2022 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.fnde.gov.br/index.php/acoes/compras-governamentais/compras-nacionais/pregoes-eletronicos>.
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos e órtese e prótese do SUS [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
 19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 2.605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único proibidos de ser reprocessados. Brasília (DF): ANVISA; 2006.
 20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e re-processamento de produtos médicos, e dá outras providências. Brasília (DF): ANVISA; 2006.
 21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências.. Brasília (DF): ANVISA; 2012.
 22. Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin Ç, *et al*. Diagnostic Performance of Late Gadolinium Enhancement in the Assessment of Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(2):113-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.5961.
 23. Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, *et al*. Concordance Among Pathologists in the Second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II). *Transplantation*. 2012;94(11):1172-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e19e2.
 24. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, *et al*. II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006.
 25. Borges LSR. Medidas de Acurácia Diagnóstica na Pesquisa Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29: 218-222. doi: 10.5935/2359-4802.20160030.

26. Universidade Federal de Minas Gerais. Hospital das Clíncias. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Protocolo do Transplante Cardíaco HC/UFMG. Belo Horizonte: HC/UFMG; 2021 (Documento interno).
27. Zhou XH, Obuchowski NA, Mcclish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. 2nd ed. Ney York: Wiley Library; 2002. p. 195-199.
28. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
29. Field A. *Descobrimo a Estatística Usando o SPSS*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
30. Motta VT, Oliveira Filho PF. *SPSS Análise de dados biomédicos*. Rio de Janeiro: MedBook; 2009.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M ()

F ()

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO _____ Nº _____

___APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE:

CEP: _____ TELEFONE: () _____ / () _____

2. RESPONSÁVEL

LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

TELEFONE: () _____ / () _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA:

**CORRELAÇÃO DA BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA E RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO PRECOCE
NA DETECÇÃO DE REJEIÇÃO DE ENXERTO DOS RECEPTORES DE
TRANSPLANTE CARDÍACO**

PESQUISADOR PRINCIPAL: Professora Maria da Consolação Vieira Moreira.

CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular da Faculdade de Medicina da UFMG/ Coordenadora do Transplante Cardíaco do Hospital das Clínicas da UFMG. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: 12960.

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de um estudo o qual chamamos de projeto de pesquisa.

Você foi submetido (a) a um transplante de coração para tratar uma doença chamada insuficiência cardíaca. Você foi informado (a) que após o transplante teria que fazer uso constante de medicamentos imunossupressores para prevenir ou tratar a rejeição do coração novo. Para o acompanhamento e detecção precoce de rejeição o médico cardiologista solicita rotineiramente exame de biópsia endomiocárdica sendo realizado no laboratório de hemodinâmica do Hospital das Clínicas de da UFMG. O procedimento é invasivo e incômodo para o paciente, e pode trazer complicações. Por este motivo nós estamos estudando uma nova técnica por meio de exame não invasivo chamado ressonância magnética cardiovascular que pode futuramente substituir as Biópsias Endomiocárdicas, por isso convidamos você a participar deste estudo.

É muito importante fazermos o diagnóstico precoce de provável rejeição do enxerto para que você seja tratado corretamente e precocemente. Por este motivo você precisa fazer consultas periódicas que fazem parte da rotina do transplantado conforme explicado antes do transplante. Nas consultas com o médico cardiologista, você será encaminhado periodicamente para realizar o exame de biópsia endomiocárdica para diagnóstico de possível rejeição, e após a realização da biópsia você receberá um pedido médico com solicitação para realização do exame de ressonância magnética cardiovascular que será realizada no serviço de radiologia do Hospital das Clínicas de Minas Gerais. Os resultados de imagem e laudo serão encaminhados diretamente para os médicos cardiologistas da equipe do transplante cardíaco do hospital das clínicas para conduta caso seja necessário e para o pesquisador para sequência no estudo.

O tratamento dos doentes será tanto melhor e mais eficaz quanto maiores forem os conhecimentos sobre essa complicação. Por este motivo, você está sendo convidado a participar de um estudo que visa conhecer mais profundamente possíveis fatores envolvidos na sua doença.

A nossa equipe está tentando desenvolver medidas para controlar e ou prevenir esta complicação após o transplante. Para isso necessitamos de autorização para coleta de informações sobre o seu histórico de saúde e realização da ressonância magnética cardiovascular.

Os objetivos da pesquisa:

Analisar um novo método não invasivo, por intermédio da ressonância magnética cardiovascular, para diagnóstico de rejeição do enxerto.

O que acontecerá comigo se eu decidir participar? Quais procedimentos serão realizados?

Se você decidir participar desse estudo, você deve assinar este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Isso é chamado de “dar o consentimento”.

Você realizará todos os exames como rotina do transplantado após consultas no ambulatório Bias Fortes com os médicos cardiologistas da equipe do transplante, incluindo as biópsias endomiocárdicas que são rotina nos primeiros anos do transplante e também a ressonância magnética cardiovascular para que possamos estudar os resultados desse exame não invasivo.

Eu sou obrigado a participar do estudo? O que acontecerá se eu não quiser participar?

Você não é obrigado a participar do estudo. Se decidir por não participar, não heverá nenhuma consequência para o seu tratamento. Você irá ser submetido a todos exames necessários para a detecção de rejeição, apenas você não realizará a ressonância magnética cardiovascular.

Terei alguma vantagem se eu participar do estudo?

Sua participação não acarretará nenhuma vantagem com relação a atendimentos médicos ou tratamentos medicamentosos e cirúrgicos. Entretanto você estará contribuindo de alguma forma para o conhecimento dos fatores que causaram a sua doença, poderá não só lhe trazer benefício imediato, mas também, com este estudo poderão, no futuro, serem desenvolvidos novos exames que poderão beneficiar, sem dúvida, os portadores dessa doença.

Você poderá ser beneficiado (a) a medida que esperamos que a compreensão e controle destes fatores levará uma redução de complicação após o transplante. Futuros pacientes também poderão se beneficiar.

Existe algum custo ou reembolso se eu participar?

Não será pago nenhum valor pela sua participação. Sendo sua participação totalmente voluntária.

Quais os riscos em participar deste estudo

Este estudo não envolve riscos adicionais para você, além dos riscos provenientes da sua doença, porém o exame de Ressonância Magnética apresenta algumas contra-indicações, como pacientes portadores de dispositivo coclear, clipe de aneurisma cerebral, portadores de centelhas de metal no corpo, portadores de marcapasso e cardiodesfibrilador implantável

(CDI). Caso você tenha alguma dessas contraindicações não poderá participar da pesquisa. Isto já foi verificado pelo seu médico assistente. Com relação aos riscos psíquicos, os pacientes com claustrofobia, ou seja, medo de ambientes fechados ou apertados serão orientados pela equipe de enfermagem e médica sendo acalmados e orientados quanto à realização do exame e caso não tenham condições de permanecer na máquina durante a realização do mesmo, o exame será reagendado, e se persistir o medo não irão realizar o exame.

A Ressonância Magnética não emite radiação, mas é utilizado contraste Gadolínico por via endovenosa (punção de uma veia) para obtenção das imagens do exame de forma mais acurada, as reações ao uso do contraste são raras, porém o paciente pode apresentar coceira ou vermelhidão na pele, caso você tenha alergia, é utilizado como medida de precaução um preparo antialérgico que minimiza os efeitos da substância. Pacientes com insuficiência renal que sejam impossibilitados de realizar o exame pelo risco de esclerose sistêmica nefrogênica serão identificados pela equipe médica nas consultas. O contraste utilizado neste exame apresenta menos efeito colateral que o contraste utilizado para a realização da Biópsia Endomiocárdica.

Você deve comparecer em jejum de pelo menos 4 horas antes do agendamento do exame e permanecer no Hospital das Clínicas de Minas Gerais (em torno de 1 hora) e deverá estar acompanhado de uma pessoa maior de 18 anos. Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 110 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-100, serviço de Radiologia.

O termo de consentimento será explicado, assinado e coletado antes da realização do exame, será realizado por profissionais que são membros da pesquisa.

As minhas informações serão de conhecimento de todos?

As informações referentes a qualquer participante do estudo serão mantidas confidencialmente e somente para fins científicos, seu nome não aparecerá em nenhuma publicação. É garantida e respeitada a privacidade na divulgação dos resultados da pesquisa.

Caso eu me arrependa, posso desistir de participar do estudo?

Você tem total liberdade de desistir do estudo em qualquer momento. Esta decisão não acarretará nenhum prejuízo no seu atendimento. Caso você não queira participar futuramente, os responsáveis pelo estudo irão retirar suas informações do banco de dados.

Contato

Em qualquer momento você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador principal é a **Dr^a Maria da Consolação**

Vieira Moreira, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, nº 190, Santa Efigênia, no ambulatório de Cardiologia 3º andar, CEP 30130100 ou no 5º andar do Hospital das Clínicas, telefone 3409-9072 - Belo Horizonte, MG – Brasil, ou com a pesquisadora secundária **Anna Leticia Miranda**, podendo ser encontrada na faculdade de Medicina da universidade Federal de Minas Gerias, Hospital das Clínicas no setor de radiologia ou pelo telefone **(67) 99961-5787**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP – UFMG) – Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha. Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP 31270-901. Email: coep@prpq.ufmg.br. Telefax (31) 3409-4592.

Ao aceitar participar, você receberá uma via deste documento assinada para guardar com você.

Eu discuti com a equipe do Transplante Cardíaco, sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas ou reembolsos. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Se você concorda em participar do estudo assine seu nome na linha abaixo.

Assinatura do paciente

Data ____/____/____

Nos casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos, portadores de deficiência auditiva ou visual que autorizam o consentimento para a participação no estudo, porém são de impossibilitados de assinar.

Assinatura responsável legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação da Biópsia Endomiocárdica e Ressonância Magnética Cardíaca como método diagnóstico precoce na detecção de rejeição de enxerto dos receptores de Transplante Cardíaco.

Pesquisador: Maria da Consolação Vieira Moreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67792517.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.155.405

Apresentação do Projeto:

O objetivo do estudo será avaliar a acurácia da Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) como método diagnóstico não invasivo para detecção precoce de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados cardíacos. Para tal, serão estimadas a sensibilidade e especificidade do método não invasivo de RMC com resultados de biópsia endomiocárdica (BEM) em pacientes Transplantados Cardíacos, avaliando o desempenho da RMC na detecção de rejeição do enxerto através da graduação da lesão por meio da técnica de caracterização tecidual em T1 e T2 e avaliação do realce tardio. A pesquisa será realizada com os pacientes submetidos a transplante cardíaco no Hospital das Clínicas da UFMG e que serão acompanhados rotineiramente no ambulatório de cardiologia Bias Fortes por um período de dois anos. As BEM serão realizadas de acordo com o Protocolo da instituição baseados na Diretriz de Transplante Cardíaco. A amostra será baseada em 96 pacientes definidos pela população de pacientes transplantados cardíacos através do programa Raosoft® com nível de confiança de 95%, valor de alfa de 5%. Os pacientes que realizarão a RMC serão escolhidos aleatoriamente por meio de sorteio. O mesmo paciente poderá realizar a RMC mais de uma vez no estudo. Serão excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, arritmias não controladas, e contra-indicações absolutas para a RMC, (claustrofobia, uso de dispositivos metálicos e TFG < 30ml/min, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica). Os

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.155.405

dados incluirão duas ou mais observações por paciente, de acordo com a coleta de dados prospectiva por meio de análise descritiva e inferencial. A distribuição das amostras de dados quantitativos contínuos será avaliada por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS), sendo que os resultados serão apresentados na forma de média e desvio padrão da média. A análise univariada das variáveis contínuas será realizada por meio do teste t-student ou por meio do teste de Wilcoxon. Variáveis dicotômicas serão analisadas por meio do teste do qui-quadrado ou por meio do teste exato de Fisher, os resultados serão apresentados em frequência relativa e frequência absoluta. Regressão logística multivariada será utilizada para identificar preditores independentes da RMC. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo dos resultados da RMC em relação aos da BEM, serão calculados. A análise será realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 23.0, considerando um nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário:

+ Avaliar a acurácia da Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) como método diagnóstico não invasivo para detecção precoce de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados cardíacos.

- Objetivo Secundário:

+ Comparar a sensibilidade e especificidade do método não invasivo de RMC com resultados de BEM em pacientes Transplantados Cardíacos.

+ Avaliar o desempenho da RMC na detecção de rejeição do enxerto através da graduação da lesão por meio da técnica de caracterização tecidual em T1 e T2 e avaliação do realce tardio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos:

+ Este estudo não envolve riscos adicionais para o paciente além dos riscos provenientes de sua patologia, todos os exames avaliados neste trabalho fazem parte do seguimento de rotina. A ressonância Magnética Cardíaca é um procedimento não invasivo, porém o paciente terá que se locomover até o hospital Felício Rocho para a realização do exame, da mesma forma que se desloca até o Hospital das Clínicas para tratamento e realização da biópsia e acompanhamento no ambulatório de cardiologia Bias Fortes, estando exposto ao risco de estresse físico e psíquico.

- Benefícios:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.155.405

+ O estudo pode contribuir para o conhecimento dos fatores que contribuem para a rejeição do enxerto, e sua detecção precoce, por meio de exame de imagem não invasivo e com menores complicações e menores custos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante para a área de Cardiologia, em especial, de Transplante Cardíaco, cujo mérito científico foi referendado pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Entretanto, alguns pontos precisavam ser revistos na primeira versão do projeto para a sua aprovação quanto aos aspectos éticos:

1) Registro do projeto na GPE-HC/UFMG;

Atendido.

2) Anuência do Ambulatório BIAS Fortes-HC/UFMG para a realização do projeto;

Atendido.

3) Anuência do Hospital Felício Rocho para a realização do projeto ou inclusão da instituição como coparticipante.

Atendido.

4) Especificar melhor, no TCLE, o risco da pesquisa no que diz respeito ao "potencial estresse físico e psíquico". Descrever os riscos para os participantes e estratégias que o grupo de pesquisa fará para evitá-los;

Atendido.

5) Rever a organização do TCLE. Iniciá-lo como convite e deslocar os dados de identificação dos participantes, assim como do pesquisador responsável para o final do documento.

Atendido.

6) Os autores informam como critério de exclusão, o paciente ter idade inferior a 18 anos, mas no TCLE está prevista o consentimento de um responsável legal nas seguintes situações: "Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual." Esclarecer.

Atendido.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.155.405

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Informações básicas do projeto de pesquisa;
- Projeto de pesquisa na íntegra;
- Folha de rosto devidamente assinada pelo pesquisador responsável e pelo Vice-diretor da Faculdade de Medicina da UFMG;
- Parecer consubstanciado do Departamento de Clínica Médica aprovando o projeto de pesquisa;
- TCLE;
- Anuência do Setor de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular para a realização do estudo;
- Protocolo da GPE-HC/UFMG;
- Anuência do Ambulatório Bias Fortes;
- Anuência do Hospital Felício Rocho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores atenderam todas as pendências citadas no parecer sobre a primeira versão do projeto de pesquisa. Assim, diante do exposto, salvo melhor juízo dos demais membros do CEP-UFMG, sou pela aprovação da segunda versão do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_831262.pdf	27/06/2017 21:09:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_plataforma.docx	27/06/2017 21:06:51	Anna Leticia Miranda	Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	27/06/2017 20:42:45	Anna Leticia Miranda	Aceito
Outros	Anuencia_Rocho.pdf	27/06/2017 20:34:01	Anna Leticia Miranda	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.155.405

Outros	Anuencia_ambulatorio.pdf	27/06/2017 20:29:43	Anna Leticia Miranda	Aceito
Outros	Parecer_GPE.pdf	27/06/2017 20:28:07	Anna Leticia Miranda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/06/2017 20:23:46	Anna Leticia Miranda	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	28/04/2017 16:58:03	Anna Leticia Miranda	Aceito
Outros	677925171aprovacaoassinada.pdf	04/07/2017 15:08:54	Vivian Resende	Aceito
Outros	677925171parecerassinado.pdf	04/07/2017 15:09:02	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 04 de Julho de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br