

LUIS PAULO DE MIRANDA ARAUJO SOARES

**Avaliação de rejeição celular aguda precoce em pacientes
transplantados cardíacos com ressonância magnética e
mapeamento T1**

São Paulo
2026

LUIS PAULO DE MIRANDA ARAUJO SOARES

**Avaliação de rejeição celular aguda precoce em pacientes
transplantados cardíacos com ressonância magnética e
mapeamento T1**

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

Coorientador: Profa. Dra. Fabiana
Goulart Marcondes Braga

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Soares, Luis Paulo de Miranda Araujo

Avaliação de rejeição celular aguda precoce em pacientes transplantados cardíacos com ressonância magnética e mapeamento T1 / Luis Paulo de Miranda Araujo Soares; Fernando Bacal, orientador; Fabiana Goulart Marcondes-Braga, coorientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Transplante de coração 2.Rejeição de enxerto
3.Imageamento por ressonância magnética multiparamétrica
4.Biópsia I.Bacal, Fernando, orient. II.Marcondes-Braga, Fabiana Goulart, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-152/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Soares LPMA. Avaliação de rejeição celular aguda precoce em pacientes transplantados cardíacos com ressonância magnética e mapeamento T1 [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa Jessica Bonucci e ao nosso filho Eduardo, por estarem ao meu lado ao longo dessa jornada me dando todo o suporte e apoio necessários.

Aos meus pais Suely e Evandro, meus irmãos Pedro Paulo e Ana Paula, pelo apoio e carinho em todos os momentos.

Aos meus familiares, pela dedicação e auxílio nas nossas batalhas diárias.

Essa conquista também é de vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Bacal, por sua dedicação e entusiasmo pela ciência e pesquisa, e por orientar e incentivar este projeto. Pela sua contribuição ao ensinar desde a minha formação em cardiologia e transplante cardíaco.

À Profa. Dra. Fabiana Goulart Marcondes-Braga, pelo apoio na realização desse projeto e seu comprometimento e dedicação exemplar no cuidado com os pacientes transplantados.

A todos os membros do Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor, que com grande paixão contribuem todos os dias para o funcionamento e crescimento do maior centro de transplante cardíaco da América Latina.

Ao Prof. Dr. Cesar Higa Nomura e ao Dr. Roberto Nery Dantas Junior pela contribuição intelectual e auxílio na análise das imagens do estudo.

À toda a equipe da radiologia do InCor pela dedicação e cuidado com os pacientes.

À Aline Mota, coordenadora de projetos, pelo seu empenho com as pesquisas e auxílio no agendamento dos exames do estudo.

Ao Prof. Dr. Juarez Antônio Simoes Quaresma e a Profa. Dra. Tinara Leila e Souza Araújo, responsáveis pelos meus primeiros passos na vida acadêmica e por orientar meus projetos de iniciação científica.

Aos pacientes, motivo maior deste estudo.

A todos que não foram citados, mas que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

*“Feliz aquele que transfere
o que sabe e aprende o que
ensina.”*

Cora Carolina

RESUMO

Soares LPMA. Avaliação de rejeição celular aguda precoce em pacientes transplantados cardíacos com ressonância magnética e mapeamento T1 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: A busca por métodos de vigilância não invasiva para a rejeição celular aguda (RCA) tornou-se uma prioridade no transplante cardíaco (TxC), visando atenuar a necessidade de biópsias endomiocárdicas (BEM) seriadas. Embora a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) com mapeamento T1 seja promissora, sua aplicabilidade no período pós-transplante precoce constitui uma importante lacuna na literatura, dado que a injúria tecidual perioperatória pode atuar como fator de confusão na interpretação das imagens. **Objetivo:** Avaliar a acurácia diagnóstica do mapeamento T1 na identificação de RCA em receptores de TxC nos primeiros 60 dias pós-operatórios, utilizando a BEM como padrão ouro. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, que incluiu receptores adultos de TxC em fase precoce (até 60 dias). Os pacientes foram submetidos à RMC para obtenção do T1 nativo e quantificação do volume extracelular (VEC). Os achados foram confrontados com a BEM, estratificando os pacientes em grupos com rejeição clinicamente não significativa ($< 2R$) e significativa ($\geq 2R$). **Resultados:** Dos 45 pacientes avaliados, 14 (31,1%) apresentaram RCA $\geq 2R$. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à idade média (50,1 vs. 49,6 anos; $p = 0,79$) ou ao intervalo entre o transplante e a ressonância (32 vs. 31,4 dias; $p = 0,86$). Observou-se elevação significativa do T1 nativo ($1048 \pm 46,2$ vs. $1006,6 \pm 60,6$ ms; $p = 0,028$) e do VEC ($36,8 \pm 5,3\%$ vs. $33,2 \pm 5,5\%$; $p = 0,043$) no grupo com rejeição $\geq 2R$. O T1 nativo apresentou uma AUC de 0,700 (ponto de corte: 1036,5 ms; VPN 82,1%), enquanto o VEC obteve uma AUC de 0,726 (ponto de corte: 37,9%; VPN 82,4%). Na análise multivariada, o volume diastólico final do ventrículo direito indexado e a presença de realce tardio com gadolínio (RTG) configuraram-se como preditores independentes de rejeição. **Conclusão:** A acurácia do mapeamento T1 para o diagnóstico de RCA precoce foi moderada em relação à BEM, embora o T1 nativo e o VEC tenham apresentado elevações significativas nos casos de rejeição. A realização de estudos multicêntricos, a integração de modelos multiparamétricos e a adição de biomarcadores são fundamentais para consolidar o papel da RMC na redução segura das biópsias de rotina.

Palavras-chave: Transplante de coração. Rejeição de enxerto. Imageamento por ressonância magnética multiparamétrica. Biópsia.

ABSTRACT

Soares LPMA. Assessment of early acute cellular rejection in heart transplant recipients using cardiac magnetic resonance and T1 mapping [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Background: Non-invasive surveillance of acute cellular rejection (ACR) has become a primary focus in heart transplantation (HTx), aiming to reduce the frequency of invasive endomyocardial biopsies (EMB). While Cardiac Magnetic Resonance (CMR) with T1 mapping has shown promise as a diagnostic tool, its application during the early post-transplant phase remains a significant knowledge gap, as perioperative tissue injury can confound imaging interpretation. **Objective:** To evaluate the accuracy of cardiac T1 mapping for acute cellular rejection (ACR) in heart transplant recipients within the first 60 days post-transplantation, using endomyocardial biopsy (EMB) as the reference standard. **Methods:** This prospective single-center study included adult HTx recipients within 60 days post-transplant. All patients underwent CMR with native T1 mapping and extracellular volume (ECV) quantification. EMB served as the gold standard, classifying patients into non-significant ($<2R$) and significant ($\geq 2R$) rejection groups. **Results:** Forty-five recipients were included; 14 (31.1%) presented with cellular rejection $\geq 2R$. Baseline characteristics such as recipient mean age (50.1 vs. 49.6 years, $p = 0.79$) and the interval from HTx to CMR (32 vs. 31.4 days, $p = 0.86$) were comparable between groups. Native T1 (1048 ± 46.2 vs. 1006.6 ± 60.6 ms, $p = 0.028$) and ECV ($36.8 \pm 5.3\%$ vs. $33.2 \pm 5.5\%$, $p = 0.043$) were significantly elevated in the $\geq 2R$ group. Native T1 demonstrated an AUC of 0.700 for diagnosing rejection $\geq 2R$ (cutoff: 1036.5 ms; sensitivity 64.3%, specificity 74.2%, PPV 52.9%, NPV 82.1%), whereas ECV yielded an AUC of 0.726 (cutoff: 37.9%; sensitivity 57.1%, specificity 90.3%, PPV 72.7%, NPV 82.4%). Multivariate analysis identified indexed RV end-diastolic volume and the presence of late gadolinium enhancement (LGE) as independent predictors of rejection. **Conclusion:** The diagnostic accuracy of T1 mapping for early ACR was moderate compared to EMB, although both native T1 and ECV showed significant elevations in rejection cases. Larger multicenter studies, the integration of multiparametric models, and the addition of biomarkers are essential to consolidate the role of CMR in safely reducing the need for routine surveillance EMB.

Keywords: Heart transplantation. Graft rejection. Multiparametric magnetic resonance imaging. Biopsy.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

LISTA DE FIGURAS

Figura – 1	Representação esquemática da sequência <i>Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)</i> de mapeamento T1 miocárdico.....	29
Figura – 2	Fluxograma do desenho do estudo.....	36
Figura – 3	Mensuração da intensidade de sinal na sequência Triplo IR..	40
Figura – 4	Edema miocárdico avaliado pela sequência Triplo IR.....	41
Figura – 5	Avaliação multiplanar do realce tardio miocárdico.....	41
Figura – 6	Pós-processamento e análise da curva de relaxamento T1.....	42
Figura – 7	Pós-processamento e análise da curva de relaxamento T1 em paciente com rejeição celular aguda.....	42
Figura – 8	Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.....	46
Figura – 9	Boxplots da medida T1 nativo (ms) para cada um dos grupos avaliados.....	51
Figura – 10	Boxplots das medidas de volume extracelular para cada um dos grupos avaliados.....	52
Figura – 11	Boxplots das medidas de T1 nativo (ms) dos grupos com rejeição significativa e sem rejeição significativa.....	53
Figura – 12	Boxplots das medidas de Volume Extracelular (%) dos grupos com rejeição significativa e sem rejeição significativa.	53
Figura – 13	Curva ROC para a medida T1 nativo em relação aos grupos com e sem rejeição significativa.....	55
Figura – 14	Curva ROC para a medida Volume Extracelular em relação aos grupos com e sem rejeição significativa.....	56
Figura – 15	Medidas evolutivas de T1 nativo (ms) no pré e pós-tratamento.....	57
Figura – 16	Medidas evolutivas de Volume Extracelular no pré e pós-tratamento.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela – 1	Classificação histopatológica da rejeição celular aguda.....	17
Tabela – 2	Classificação histopatológica da rejeição mediada por anticorpos.....	18
Tabela – 3	Distribuição dos transplantados segundo resultado da biopsia endomiocárdica	47
Tabela – 4	Comparação das medidas basais entre os grupos sem rejeição significativa e com rejeição significativa.....	47
Tabela – 5	Comparação das medidas de ressonância magnética entre os grupos com e sem rejeição significativa.....	49
Tabela – 6	Comparação das análises realizadas pela técnica de realce tardio e avaliação de edema miocárdico em T2 entre os grupos com e sem rejeição significativa.....	50
Tabela – 7	Comparação da localização do realce tardio entre os grupos com e sem rejeição significativa.....	50
Tabela – 8	Comparação das medidas de mapeamento T1 entre o grupo controle e os pacientes transplantados de cordo com cada grau de rejeição.....	51
Tabela – 9	Descrição dos parâmetros principais no grupo de pacientes segundo rejeição significativa e resultado dos testes comparativos.....	52
Tabela – 10	Medidas de acurácia do T1 nativo e Volume extracelular comparados à biopsia endomiocárdica para o diagnóstico de rejeição aguda.....	54
Tabela – 11	Medidas do mapeamento T1 pré e pós-tratamento de rejeição celular aguda.....	57
Tabela – 12	Resultados da regressão logística para identificação de preditores de rejeição celular aguda.....	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
AUC	Área sob a curva
BEM	Biópsia endomiocárdica
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CICr	Clearance de creatinina
dd-cfDNA	Donor-derived cell-free DNA
DVE	Doença vascular do enxerto
DSA	Donor specific antibody
ECG	Eletrocardiograma
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GEP	Gene Expression Profiling
HCFMUSP	Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina da USP
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSD	Honestly Significant Difference
hs-cTn	High-Sensitivity Cardiac Troponin
HTx	Heart transplantation
IC	Intervalo de confiança
InCor	Instituto do Coração
IS	Intensidade de sinal
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide
OR	Odds ratio
PRA	Painel de reatividade de anticorpos
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RA	Rejeição aguda
RCA	Rejeição celular aguda
RMA	Rejeição mediada por anticorpos
RMC	Ressonância magnética cardiovascular

ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Região de interesse
RTM	Realce tardio miocárdico
SLG	Strain longitudinal global
SLPLVD	Strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito
SSFP	Steady-State Free Precession
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TxC	Transplante cardíaco
VD	Ventrículo direito
VDFVDi	Volume diastólico final do ventrículo direito indexado
VE	Ventrículo esquerdo
VEC	Volume extracelular
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VSFVDi	Volume sistólico final do ventrículo direito indexado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Rejeição aguda	17
1.2	Biópsia endomiocárdica	19
1.3	Avaliação não invasiva de rejeição	20
1.3.1	Troponina	20
1.3.2	Peptídeos natriuréticos	21
1.3.3	Perfil de expressão gênica	22
1.3.4	DNA livre do doador	24
1.3.5	Ecocardiografia e speckle tracking	25
1.4	Ressonância magnética cardiovascular	26
1.4.1	Mapeamento T1	28
1.4.2	Mapeamento T1 no transplante cardíaco	31
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo primário	33
2.2	Objetivos secundários	33
3	MÉTODOS	34
3.1	Aquisição de dados	34
3.2	Critérios de inclusão	34
3.3	Critérios de exclusão	34
3.4	Desenho do estudo	35
3.5	Biópsia endomiocárdica	36
3.6	Ressonância magnética cardiovascular	37
3.6.1	Protocolo de RMC	37
3.6.2	Análise das imagens	38
3.7	Cálculo amostral	43
3.8	Análise estatística	43
3.8.1	Análise descritiva	43
3.8.2	Comparação entre grupos	44
3.8.3	Modelagem preditiva	44
3.8.4	Acurácia diagnóstica	44
3.9	Aspectos éticos	45

4	RESULTADOS	46
4.1	População do estudo	46
4.2	Avaliação da ressonância magnética cardiovascular	48
4.3	Avaliação do mapeamento T1	51
4.4	Modelagem preditiva	58
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXOS	77

1. Introdução

O diagnóstico da rejeição aguda (RA), particularmente no primeiro ano após o transplante cardíaco (TxC), permanece como um dos maiores desafios no manejo clínico desses pacientes. A ocorrência de episódios de RA na fase precoce correlaciona-se a desfechos desfavoráveis a longo prazo, como o desenvolvimento da doença vascular do enxerto (DVE) e o aumento de mortalidade¹.

A maioria dos episódios de RA se apresenta de forma subclínica e assintomática, por isso a vigilância fundamenta-se na realização sistemática de biópsias endomiocárdicas (BEM) durante o primeiro ano. Contudo, apesar de ser o padrão-ouro, a BEM possui limitações críticas, como seu caráter invasivo, riscos de complicações e possibilidade de erros de amostragem². Nesse contexto, a busca por métodos não invasivos tornou-se prioritária. Destacam-se biomarcadores, como o perfil de expressão gênica (GEP) e o DNA livre do doador (dd-cfDNA), além de técnicas avançadas de imagem, como a Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) com mapeamento tecidual^{3,4}.

A evolução das técnicas de mapeamento tecidual recolocou a RMC em evidência no campo do transplante cardíaco. Dados robustos demonstram que o mapeamento T1 é capaz de identificar alterações precoces na composição miocárdica associadas à rejeição⁴. No entanto, apesar desses avanços, as evidências atuais ainda não são consideradas definitivas para que o método seja formalmente incorporado nas diretrizes mais recentes, permanecendo como uma ferramenta suplementar ou sob investigação em centros específicos.

Além disso, os meses iniciais pós-TxC representam um desafio diagnóstico adicional. Nesse período, o miocárdio sofre insultos decorrentes da morte encefálica e da lesão de isquemia-reperfusão, o que pode mimetizar ou mascarar a RA nos métodos não invasivos. Embora a RMC com mapeamento T1 apresente resultados promissores, os valores de T1 nativo e do volume extracelular (VEC) são fisiologicamente mais elevados na fase precoce⁵.

Subsistem, portanto, incertezas sobre o momento exato em que a RMC se torna clinicamente confiável para a vigilância. Diante dessa lacuna, este estudo

avalia a acurácia e a exequibilidade do mapeamento T1 no diagnóstico da RA em pacientes adultos nos primeiros 60 dias após o transplante.

1.1 Rejeição Aguda (RA)

A RA do enxerto cardíaco manifesta-se por meio de dois mecanismos imunológicos distintos, porém frequentemente sobrepostos: a rejeição celular aguda (RCA) e a rejeição mediada por anticorpos (RMA).

A RCA é o fenótipo mais comum e decorre, primordialmente, de uma resposta imune mediada por linfócitos T. O processo inicia-se com o reconhecimento de aloantígenos do doador pelas células apresentadoras de antígenos do receptor. Esse reconhecimento desencadeia a ativação e proliferação de células T (especialmente CD4+ e CD8+), que infiltram o parênquima miocárdico⁶.

Do ponto de vista histopatológico, observa-se um infiltrado inflamatório mononuclear que, em estágios iniciais, concentra-se no espaço perivascular. Com a progressão da gravidade, ocorre a expansão desse infiltrado para o interstício miocárdico, culminando em edema inflamatório e agressão direta aos miócitos. É justamente essa alteração na homeostase hídrica tecidual (edema) que fundamenta a utilidade das técnicas de mapeamento por RMC. A graduação da RCA segue os critérios da ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2004, conforme detalhado na Tabela 1⁷.

Tabela 1- Classificação histopatológica da rejeição celular aguda

Nomenclatura	Achados histológicos
Grau 0R	Ausência de infiltrado inflamatório
Grau 1R	Infiltrado inflamatório perivascular ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular OU apenas um foco de agressão aos cardiomiócitos.
Grau 2R	Infiltrado inflamatório multifocal, com dois ou mais focos de agressão aos cardiomiócitos.
Grau 3R	Infiltrado inflamatório difuso, geralmente com presença de neutrófilos, associado a múltiplos focos de agressão aos cardiomiócitos.

Fonte: adaptado de Stewart S et al. (2005)

Diferentemente da RCA, a RMA é mediada pela ação de anticorpos contra aloantígenos presentes nas células endoteliais do enxerto (principalmente anticorpos anti-HLA). A ligação desses anticorpos ativa a cascata do sistema complemento, resultando em injúria endotelial profunda, microtrombose capilar e aumento da permeabilidade vascular.

Embora a RMA possa ocorrer de forma isolada, sua presença está associada a um pior prognóstico, maior risco de disfunção ventricular precoce e desenvolvimento acelerado de vasculopatia do enxerto. Histologicamente, caracteriza-se por edema e congestão capilar, hemorragia intersticial e a presença de imunocomplexos (como o fragmento C4d) detectados por imunofluorescência ou imuno-histoquímica⁸. O diagnóstico de RMA é mais complexo e requer a correlação entre achados histopatológicos e evidências de ativação do complemento ou presença de anticorpos específicos contra o doador (DSA)⁹. A partir de 2013, a ISHT definiu critérios diagnósticos para rejeição mediada por anticorpos combinando dados histopatológicos e imunopatológicos da biopsia endomiocárdica conforme descrito na Tabela 2¹⁰.

Tabela 2 - Classificação histopatológica da rejeição mediada por anticorpos

Graduação	Definição	Achado
pAMR 0	Negativa para rejeição mediada por anticorpos.	Avaliação histopatológica e imunopatológica negativa.
pAMR 1 (H+)	Rejeição mediada por anticorpos apenas histopatológica.	Presença de achados histopatológicos e ausência de achados imunopatológicos.
pAMR 1 (I+)	Rejeição mediada por anticorpos apenas imunopatológica.	Presença de achados imunopatológicos (CD 68 + e/ou CD4d +) e ausência de achados histopatológicos.
pAMR 2	Rejeição mediada por anticorpos histo e imunopatológica.	Presença de achados histológicos e imunopatológicos para rejeição mediada por anticorpos.
pAMR 3	Rejeição aguda mediada por anticorpos grave.	Hemorragia e edema intersticiais, fragmentação capilar, necrose de células endoteliais, inflamação polimórfica e presença de marcadores imunopatológicos.

Fonte: adaptado de Berry GJ et al. (2013)

Em estudo conduzido por Campos et al. (2024), que analisou 239 pacientes transplantados no Instituto do Coração (InCor) entre 2013 e 2019, observou-se que 29,8% dos pacientes apresentaram ao menos um episódio de RCA e 1,7% de RMA nos primeiros 90 dias pós-transplante. A gravidade desses episódios é demonstrada pelo fato de que 52% dos casos resultaram em reinternação hospitalar nesse período crítico¹¹.

O manejo terapêutico da RA baseia-se na intensificação da imunossupressão, variando conforme o fenótipo e a gravidade histológica. Enquanto episódios leves de RCA podem ser manejados com ajuste da terapia oral, rejeições moderadas a graves ($\geq 2R$) geralmente requerem pulsoterapia com corticosteroides ou, em casos resistentes, o uso de anticorpos citolíticos. Já a RMA exige uma abordagem multimodal, incluindo plasmaférese, imunoglobulina endovenosa e, eventualmente, agentes anti-CD20¹².

Considerando que o sucesso do tratamento e a preservação do enxerto dependem de uma detecção precoce, torna-se imperativo um método de vigilância robusto. Historicamente, essa função tem sido desempenhada pela biópsia endomiocárdica.

1.2 Biópsia Endomiocárdica (BEM)

A BEM consiste na obtenção de fragmentos do tecido miocárdico por meio de dispositivos específicos denominados biótomos¹³. Geralmente, é acessado o ventrículo direito (VD), pela veia jugular interna ou veia femoral direita. Desde a sua introdução na prática clínica, esses instrumentos evoluíram consideravelmente. O desenvolvimento de dispositivos flexíveis, descartáveis e com pinças menores permite que, atualmente, o procedimento apresente baixos índices de complicações.

A despeito de sua segurança relativa, a BEM é um procedimento invasivo sujeito a riscos como sangramentos, acidentes de punção, insuficiência tricúspide, arritmias e, mais raramente, perfuração ventricular. O índice de complicações pode variar entre 1% e 6%, dependendo da casuística¹⁴. Em um registro com 561 pacientes e 1368 biópsias o índice de complicações foi de 4,1%, sendo apenas 0,8% classificadas como ameaçadoras à vida¹⁵.

Além do risco clínico, o método apresenta limitações diagnósticas intrínsecas. Por representar apenas uma amostra restrita do endocárdio, está sujeito a erros de amostragem e resultados falso-negativos, especialmente quando o processo inflamatório é focal ou predominantemente subendocárdico ¹⁶. Inerente ao método, a BEM detecta a rejeição apenas quando o dano miocárdico já está estabelecido, o que ressalta a necessidade de estratégias diagnósticas não invasivas, acuradas e capazes de detecção precoce.

Outra preocupação é o ônus financeiro que a BEM impõe aos sistemas de saúde. Embora a periodicidade varie entre as instituições, a diretriz brasileira recomenda a execução de sete procedimentos programados entre a 2^a e a 56^a semana pós-transplante, além de coletas adicionais em casos de suspeita clínica ou controle pós-terapêutico¹². Em centros internacionais, essa frequência pode ser ainda mais expressiva, com registros de até 20 biópsias anuais. Dados norte-americanos indicam que o custo mediano de uma única biópsia ambulatorial atingiu aproximadamente \$7918,00 em 2019². Quando ocorrem complicações graves, os custos de internação podem ser acrescidos em mais de \$88.000,00 com um prolongamento médio de cinco dias na hospitalização¹⁷.

Diante desse cenário de alto custo, riscos inerentes e limitações técnicas, a medicina diagnóstica tem buscado intensamente alternativas não invasivas que permitam uma vigilância mais segura, frequente e precoce do enxerto.

1.3 Avaliação não invasiva de rejeição

1.3.1 Troponina

As troponinas cardíacas (subunidades T e I) são proteínas estruturais do aparelho contrátil miocárdico e representam os biomarcadores de escolha para a detecção de injúria celular na prática cardiológica. No contexto do TxC, o uso da troponina convencional apresentou resultados historicamente controversos e falhou em demonstrar correlação robusta com RA.

Com o advento dos ensaios de alta sensibilidade (hs-cTn), o interesse no método foi renovado. Uma revisão sistemática de 2018, que incluiu 12 estudos e

mais de 3.700 medidas pareadas com biópsias, sugeriu que a hs-cTn possuía elevada sensibilidade (82% a 100%) e valor preditivo negativo (97% a 100%), posicionando-a como uma potencial ferramenta para triagem e exclusão de necessidade de BEM¹⁸. Contudo, a maioria desses estudos excluiu pacientes nos primeiros três meses pós-cirurgia, período em que os níveis de troponina estão fisiologicamente elevados devido ao trauma cirúrgico e à lesão de isquemia-reperfusão.

Contrastando com esses achados iniciais, um estudo prospectivo de 2022, que apresenta a maior casuística atual (170 pacientes e 883 biópsias pareadas no primeiro ano de TxC), revelou uma acurácia diagnóstica insatisfatória, com área sob a curva (AUC) de 0,500 (IC 95%: 0,42 – 0,59). Mesmo com a exclusão das amostras colhidas nos primeiros 90 dias, a hs-cTn não foi capaz de identificar de forma confiável os episódios de RA¹⁹.

Atualmente, a diretriz mais recente da ISHLT considera o uso da hs-cTn apenas como uma ferramenta para estratificação de risco (Classe 2b, Nível de Evidência C). Não há, portanto, recomendação para o seu uso isolado no diagnóstico de rejeição ou como critério para dispensa da BEM²⁰.

1.3.2 Peptídeos Natriuréticos (BNP e NT-proBNP)

Os peptídeos natriuréticos, especificamente o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua porção N-terminal (NT-proBNP), são biomarcadores amplamente utilizados na prática clínica para o diagnóstico e manejo da insuficiência cardíaca. Esses marcadores são liberados em resposta ao estiramento dos miócitos e ao aumento das pressões de enchimento ventricular, condições que podem estar associadas aos episódios de rejeição aguda. No entanto, a interpretação desses biomarcadores no pós-transplante é complexa, pois os níveis encontram-se fisiologicamente elevados após a cirurgia.

De acordo com Arnau-Vives et al. (2004), a concentração de BNP é significativamente maior nos receptores de TxC em comparação a indivíduos saudáveis. Embora níveis mais elevados tenham sido observados em pacientes com rejeição nos primeiros 90 dias, o valor discriminatório absoluto foi considerado baixo

para o diagnóstico individual²¹. Diante da baixa acurácia dos valores absolutos, parece mais vantajoso investigar a variação serial dos níveis (análise intra-individual). Kittleson et al. (2009) demonstraram que, enquanto a análise transversal apresentava uma associação fraca com a rejeição, a duplicação do valor do NT-proBNP de um mesmo paciente elevava o risco de rejeição ≥ 2 em quase três vezes, com uma razão de chances (*Odds Ratio* — OR) de 2,9 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,2–7,0). No mesmo estudo, um aumento de cinco vezes do valor basal elevava esse risco em mais de nove vezes, apresentando uma OR de 9,1 (IC 95%: 2,7–31,5)²².

Por outro lado, Garrido et al. (2009) observaram que, em pacientes assintomáticos, nem o nível absoluto de BNP nem a sua variação percentual em relação à biópsia anterior foram capazes de identificar rejeição celular aguda grau $\geq 2R$, sugerindo que fatores como tempo de transplante, função renal e pressões pulmonares exercem forte influência nos níveis basais, dificultando o diagnóstico de rejeição subclínica²³.

Recentemente, uma metanálise envolvendo 32 estudos e 2297 pacientes consolidou essas evidências ao analisar o desempenho diagnóstico dos peptídeos natriuréticos²⁴. Os resultados demonstraram uma sensibilidade global de 77% e uma especificidade de 74% para a detecção de rejeição aguda. Apesar de apresentarem um valor preditivo negativo razoável, concluiu-se que a baixa especificidade e a alta variabilidade biológica impedem que o BNP ou NT-proBNP sejam utilizados como substitutos isolados da BEM, reforçando a necessidade de biomarcadores e métodos de imagem mais específicos.

1.3.3 Perfil de Expressão Gênica

O perfil de expressão gênica (GEP — *Gene Expression Profiling*) baseia-se na análise do RNA mensageiro em células mononucleares do sangue periférico para identificar assinaturas genéticas associadas à ativação imunológica. Diferente da BEM, que detecta o dano tecidual já estabelecido, o GEP busca identificar o estado de "quiescência imunológica" por meio da quantificação da expressão gênica associada à ativação linfocitária. O estudo multicêntrico CARGO (*Cardiac Allograft*

Rejection Gene Expression Observational Study) validou um escore de ativação (0-40) com o objetivo de estratificar o risco de RCA, demonstrando que um escore inferior a 20 em pacientes após o sexto mês de transplante possui um valor preditivo negativo (VPN) de 99,6% para $RCA \geq 2R$ ²⁵.

A consolidação clínica dessa tecnologia ocorreu com o ensaio IMAGE (*A Comparison of AlloMap Molecular Testing and Traditional Biopsy-Based Surveillance for Heart Transplant Rejection*), que demonstrou a não inferioridade do GEP em relação à BEM em pacientes estáveis entre 6 e 60 meses pós-transplante²⁶. Nesse estudo, o desfecho clínico composto (rejeição com compromisso hemodinâmico, morte ou retransplante) foi similar entre os grupos, com 14,5% no braço GEP e 15,3% no braço BEM ($p = 0,86$). Expandindo essa evidência para o primeiro ano de seguimento, o estudo piloto eIMAGE (*Early Invasive Monitoring Attenuation Through Gene Expression*) testou a antecipação dessa estratégia a partir do 55º dia pós-transplante, observando resultados de segurança e eficácia comparáveis aos do padrão-ouro²⁷. Tais achados foram reforçados em larga escala pelo registro OAR (*Outcomes AlloMap Registry*), que reportou uma sobrevida de 99% no primeiro ano em uma coorte contemporânea de mais de 1.500 pacientes sob vigilância não invasiva²⁸.

Apesar do crescente corpo de evidências, o uso do GEP apresenta limitações críticas que restringem sua aplicabilidade universal²⁹. Do ponto de vista técnico, o método possui baixa sensibilidade para a detecção de RMA e sua acurácia pode ser comprometida pelo uso de doses elevadas de corticosteroides ou pela presença de infecções sistêmicas. Outros aspectos são o elevado custo operacional e a necessidade de logística laboratorial especializada que dificultam sua implementação em larga escala. Por fim, é importante ressaltar que toda a evidência que sustenta o uso do GEP excluiu o período crítico dos primeiros 55 a 60 dias pós-transplante. Dessa forma, os meses de maior risco imunológico e instabilidade clínica permanecem, até o momento, dependentes exclusivamente de métodos invasivos.

1.3.4 DNA Livre do Doador

O DNA livre do doador (*donor-derived cell-free DNA* – dd-cfDNA) baseia-se na detecção de fragmentos de DNA liberados na circulação sistêmica em decorrência da morte celular (necrose ou apoptose) do enxerto cardíaco. Diferente do GEP, que monitora a ativação imune, o dd-cfDNA atua como um marcador direto de injúria tecidual. Através do sequenciamento genômico, torna-se possível distinguir e quantificar a fração de DNA proveniente do doador em relação ao total de DNA livre circulante no receptor, permitindo a identificação precoce de processos de rejeição²⁹.

Em 2015, De Vlaminck et al. observaram níveis significativamente elevados de dd-cfDNA em episódios de RA³⁰. Ao analisarem 65 pacientes, os autores encontraram uma AUC de 0,83, com sensibilidade e especificidade superiores em relação aos estudos prévios com GEP. No entanto, a consolidação clínica do método ocorreu em 2019, com a publicação do registro multicêntrico prospectivo D-OAR (*Detection of Graft injury in Cardiac Allograft Recipients*). Este registro, que incluiu 740 receptores avaliados após os primeiros 55 dias de transplante, reportou uma AUC de 0,64 para o diagnóstico de rejeição. Adotando-se o ponto de corte de 0,20%, obteve-se uma especificidade de 80% e um VPN de 97,1% na distinção entre qualquer rejeição aguda e ausência de rejeição³¹.

Posteriormente, o estudo GRAFT (Genomic Research Alliance for Transplantation), conduzido em 5 centros com 171 receptores, revelou que a mediana dos níveis de dd-cfDNA decai após a cirurgia para 0,13% por volta do 28º dia, viabilizando sua aplicação em fases mais precoces³². Utilizando um ponto de corte de 0,25%, o estudo alcançou uma AUC de 0,92 com VPN de 99% para o diagnóstico de RA, demonstrando potencial inclusive para a identificação de RMA. No entanto, os resultados em registros maiores a acurácia diagnóstica parece menor. O registro SHORE (*Surveillance HeartCare Outcomes Registry*), que incluiu 2077 pacientes, demonstrou que a estratégia do uso combinado do dd-cfDNA e GEP foi superior em relação ao seu uso isolado³³. A especificidade do resultado duplo positivo foi de 91,7%, patamar substancialmente superior ao observado nas análises isoladas do GEP (56,8%) e do dd-cfDNA (84,6%). Quando ambos os resultados foram negativos, a incidência de RCA foi de apenas 1,5%. Apesar de interessante,

o uso de ambos os marcadores torna ainda mais difícil o acesso e os custos desse tipo de vigilância.

Além dos custos e do difícil acesso, o método tem outras limitações, como a possibilidade de resultados falso-positivos em cenários de injúria miocárdica não imunológica (vasculopatia do enxerto; quadros de isquemia-reperfusão) ou diante da presença de múltiplos genomas circulantes (transplante de múltiplos órgãos; gestação). Por fim, embora o marcador possa ser utilizado nas semanas iniciais, a maioria dos registros validou seu uso apenas a partir do segundo mês pós-transplante. No registro SHORE por exemplo, a média do tempo de inclusão dos pacientes foi de 3 meses, persistindo uma lacuna de vigilância nas fases mais precoces do seguimento.

1.3.5 Ecocardiografia e *Speckle Tracking*

A ecocardiografia transtorácica é a ferramenta de imagem mais acessível e amplamente utilizada no seguimento TxC. Tradicionalmente, a vigilância baseou-se na análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Entretanto, essa métrica é considerada tardia, visto que a disfunção sistólica franca geralmente ocorre apenas em estágios avançados da RA.

A introdução da técnica de *Speckle Tracking* permitiu a análise da deformação miocárdica (*strain*), que se mostrou mais sensível para detectar alterações subclínicas na função ventricular³⁴. Em 2021, Cruz et al. realizaram um estudo no InCor com 60 pacientes, avaliando o emprego de técnicas de deformação na detecção de rejeição $\geq 2R$ ³⁵. Nesse trabalho, as AUC encontradas para o *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) e para o *strain* longitudinal da parede livre do ventrículo direito (SLPLVD) foram de 0,72 e 0,86, respectivamente. Quando associado à troponina I ultrasensível $> 0,05$ ng/ml, o SLPLVD $< 18\%$ obteve a melhor acurácia diagnóstica, com uma AUC de 0,89.

Embora outros estudos tenham demonstrado resultados semelhantes, a acentuada heterogeneidade entre os achados permanece um desafio. Uma metanálise recente, que incluiu 18 estudos e 915 pacientes com mais de 2.000 biópsias analisadas, confirmou que o SLG de ambos os ventrículos é

significativamente menor em pacientes com rejeição³⁶. Todavia, o índice de heterogeneidade (I^2) encontrado foi de 81% para o VE e 95% para o VD. Esses valores, acompanhados de um Tau^2 elevado (variância entre os tamanhos de efeito), sugerem disparidades metodológicas e populacionais profundas, o que resulta em diferentes valores de referência e acurácias variadas na literatura.

Dessa forma, ainda inexistem na literatura valores de corte universais para o diagnóstico de rejeição. O uso de diferentes softwares e a falta de padronização entre fabricantes impedem a universalização do método. Além disso, a técnica é operador-dependente e altamente sensível à qualidade da imagem, exigindo uma definição precisa das bordas endocárdicas. Em pacientes transplantados, janelas acústicas limitadas no pós-operatório ou o movimento de translação atípico do coração no tórax podem induzir variações na marcação manual dos pontos, aumentando a inconsistência dos dados.

Diante dessas limitações inerentes à ecocardiografia, a RMC surge como o padrão-ouro para a avaliação de volumes e morfologia ventricular, dada a sua resolução espacial superior. Além de oferecer maior reprodutibilidade, a RMC permite a caracterização tecidual detalhada, sendo capaz de identificar precocemente edema e fibrose miocárdica, marcadores fundamentais dos episódios de rejeição.

1.4 Ressonância Magnética Cardiovascular

O uso da RMC para detecção de rejeição aguda é estudado desde os anos 80, quando Wisenberg et al (1987) avaliou 25 pacientes e demonstrou que, após 25 dias do transplante, 14 dos 15 eventos de rejeição detectados no estudo puderam ser corretamente identificados pelo aumento da intensidade de T1 e T2 acima de 2 desvios padrão³⁷. Dentre os métodos mais estudados, se destacam as sequências ponderadas em T2, que se baseiam na avaliação do conteúdo relativo de água dos tecidos. O aumento do conteúdo de água, assim como a movimentação das moléculas de água do intra para o extracelular, gera aumento da intensidade do sinal, evidenciando edema e inflamação.

Diversos estudos corroboraram a correlação positiva entre as sequências ponderadas em T2 e os achados da BEM. Em um marco dessa linha de investigação, Marie et al. (2001) demonstraram que o tempo de relaxamento em T2 era significativamente superior em pacientes com rejeição moderada a grave, em comparação àqueles com rejeição leve ou ausente (60 ms vs. 51 ms, $p < 0,0001$), alcançando sensibilidade de 91% e especificidade de 75%³⁸.

Entretanto, apesar do desempenho diagnóstico promissor nesses cenários controlados, a transição para a prática clínica revelou obstáculos metodológicos importantes. A análise qualitativa da intensidade de sinal é intrinsecamente limitada pela baixa relação sinal-ruído e pela dependência de uma referência anatômica estável para o cálculo da razão miocárdio/músculo esquelético (*edema ratio*). No contexto do pós-operatório, o próprio músculo esquelético pode ser alvo de alterações inflamatórias e edema sistêmico, o que reduz o gradiente de sinal e incrementa a taxa de resultados falso-negativos.

Adicionalmente, a vulnerabilidade a artefatos de fluxo e a subjetividade inerente à interpretação visual comprometem a reprodutibilidade interobservador do método. Essa limitação foi evidenciada em um estudo envolvendo 73 pacientes e 168 exames, no qual a utilização da sequência Short Tau Inversion Recovery (STIR) para o cálculo do *edema ratio* resultou em uma AUC de apenas 0,72, com sensibilidade de 63% e especificidade de 78%³⁹. Tais índices reforçam que as técnicas convencionais de ponderação em T2 carecem de acurácia diagnóstica suficiente para substituir a BEM como método isolado de triagem.

A técnica de Realce Tardio Miocárdico (RTM) é amplamente consolidada na prática clínica para a avaliação de fibrose focal. Sua fundamentação física baseia-se na diferença do tempo de recuperação da magnetização longitudinal (T1) entre o miocárdio sadio e áreas de fibrose. O acúmulo de contraste à base de gadolínio no espaço extracelular expandido promove um encurtamento do T1, resultando em hiperintensidade de sinal⁴⁰. Por ser uma avaliação essencialmente qualitativa, o RTM fundamenta-se na existência de áreas de miocárdio preservado para a detecção de tecidos alterados, sendo uma ferramenta diagnóstica eficaz na distinção entre cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas.

No cenário do transplante cardíaco, a presença de RTM demonstrou correlação com pior prognóstico^{41,42}. Em uma coorte de 152 pacientes, a identificação de RTM em 18% dos casos foi associada a um risco três vezes maior de desfechos clínicos adversos, incluindo morte e retransplante⁴³. Todavia, no que tange à detecção específica de RA, o RTM apresenta limitações importantes e tem falhado em demonstrar correlação com a BEM.

Os resultados da meta-análise conduzida por Han et al (2021). ratificam essa limitação técnica⁴⁴. Ao analisarem 564 pacientes transplantados, os autores observaram que o RTM apresenta baixa acurácia para rejeição aguda, com sensibilidade de 50,1% e especificidade de 60,2%. O achado de uma AUC de 0,56 é particularmente revelador, pois indica que o uso isolado do RTM não ofereceu poder discriminatório clinicamente útil, o que o torna insuficiente como ferramenta isolada de triagem neste cenário.

A principal limitação diagnóstica do RTM reside na sua incapacidade de detectar alterações teciduais difusas. Como a técnica depende da comparação de sinal entre áreas distintas, processos inflamatórios que acometem o miocárdio de forma global e microscópica podem não gerar o contraste necessário para a visualização, resultando em exames falso-negativos. Diante da necessidade de superar a natureza qualitativa e comparativa das técnicas convencionais, o desenvolvimento do mapeamento paramétrico surge como uma solução promissora, permitindo a quantificação absoluta e direta das propriedades físicas do tecido miocárdico.

1.4.1 Mapeamento T1

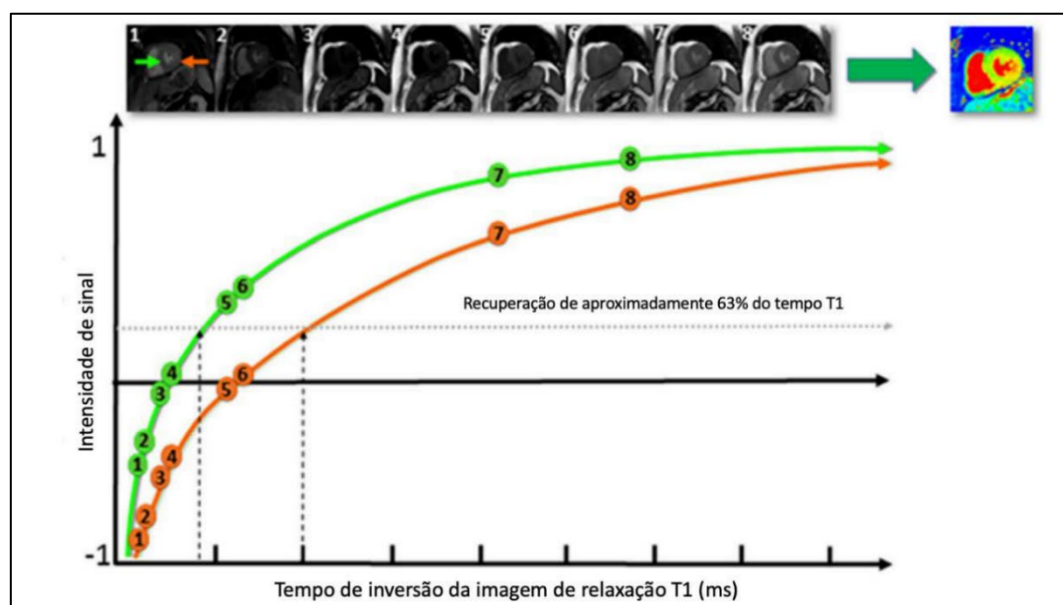
O T1 é a constante de tempo que define a velocidade de recuperação exponencial da magnetização longitudinal em direção ao equilíbrio, após esta ter sido perturbada por um pulso de radiofrequência. Como esse tempo de recuperação varia conforme o ambiente bioquímico e molecular onde os prótons estão inseridos, a medida torna-se um marcador sensível da composição tecidual.

Para a obtenção do mapa T1, diversas imagens são obtidas em diferentes pontos ao longo da curva de recuperação da magnetização, sendo posteriormente

ajustadas a um modelo matemático de crescimento exponencial. O resultado desse processamento é uma imagem paramétrica quantitativa, na qual a cor de cada *pixel* representa o tempo médio de relaxamento T1 dentro do *voxel* correspondente, permitindo uma caracterização tecidual objetiva e espacialmente definida⁴⁷.

A base histórica dessa mensuração remete a 1970, quando Look e Locker propuseram a coleta sucessiva de dados após a inversão da magnetização⁴⁵. Com o aperfeiçoamento tecnológico, os tempos do exame foram drasticamente reduzidos, culminando no desenvolvimento da sequência *Modified Look-Locker Inversion Recovery* (MOLLI). Atualmente, a MOLLI é a técnica mais difundida por permitir a obtenção do mapa de T1 em uma única apneia⁴⁶. Evoluções no esquema de amostragem, como o protocolo 5(3)3, otimizaram o processo: nele, são registradas 8 imagens ao longo de 11 ciclos cardíacos (5 batimentos de aquisição, 3 de recuperação e 3 finais). Essa configuração minimiza a sensibilidade a variações da frequência cardíaca e reduz o esforço respiratório do paciente (Figura 1).

Figura 1 – Representação esquemática da sequência *Modified Look-Locker Inversion Recovery* (MOLLI) de mapeamento T1 miocárdico



Fonte:

adaptado de Haaf et al (47)

Legenda: figura ilustrativa do protocolo MOLLI que aplica dois pulsos de inversão para adquirir 8 imagens em 11 batimentos cardíacos (esquema 5(3)3). Para efeitos de exemplificação a curva laranja se refere a uma área de infarto miocárdico e elevados valores de T1 nativo (ms). A curva verde se refere a uma área de miocárdio normal, com valor de T1 nativo normal (ms).

A principal vantagem desta modalidade é a geração de imagens paramétricas, nas quais cada *pixel* armazena o valor absoluto de T1 daquela unidade tecidual. Essa característica elimina vulnerabilidades típicas do RTM, como a dependência de um ajuste de janelamento adequado ou a falha na anulação do sinal miocárdico. Entretanto, o método não é isento de limitações. Por possuir uma resolução temporal restrita, a técnica é sensível a artefatos de movimento e depende da colaboração do paciente em apneia. Adicionalmente, a comparabilidade dos resultados exige rigor metodológico, uma vez que os valores absolutos de T1 variam conforme a intensidade do campo magnético (1.5T vs. 3.0T), a sequência utilizada e o *software* de pós-processamento⁴⁸.

As métricas de maior relevância clínica derivadas desta técnica são o T1 nativo (pré-contraste) e a fração de volume extracelular (VEC). O T1 nativo é um marcador sensível ao aumento do conteúdo hídrico tecidual, sendo fundamental na identificação de edema e injúria miocárdica aguda. Embora o T2 ponderado seja o método clássico para avaliar edema, evidências indicam que o T1 nativo apresenta acurácia diagnóstica superior em patologias inflamatórias como a miocardite, alcançando sensibilidade e especificidade acima de 90%⁴⁹.

Já o VEC representa uma estimativa da expansão da matriz intersticial, sendo um biomarcador robusto para fibrose difusa. O seu cálculo integra os valores de T1 pré e pós-contraste (tanto do miocárdio quanto do compartimento hemático) ajustados pelo hematócrito do paciente, partindo do princípio de que este último reflete a fração celular onde o gadolínio não se distribui. Em indivíduos hígidos, os valores de VEC situam-se tipicamente entre 22% e 29%, enquanto o T1 nativo apresenta variações fisiológicas conforme a potência do campo magnético (aproximadamente 950-1000 ms em 1.5T e 1100-1250 ms em 3T)⁵⁰.

O mapeamento T1 consolidou-se como uma ferramenta versátil na caracterização tecidual não invasiva. Sua utilidade transcende a detecção de fibrose e edema, sendo aplicada com sucesso no auxílio diagnóstico de cardiomiopatias infiltrativas, inflamatórias e no envolvimento cardíaco de doenças sistêmicas autoimunes.

Em tecidos onde as moléculas de água se movimentam com maior liberdade, o relaxamento T1 é menos eficiente, resultando em tempos de relaxamento

prolongados. Esse princípio explica o T1 nativo elevado observado no edema miocárdico, como na miocardite. De forma análoga, o prolongamento do T1 nativo é observado em patologias que expandem o VEC, seja por deposição proteica, como na amiloidose, ou por fibrose miocárdica difusa⁵¹.

Por outro lado, tecidos ricos em lipídeos facilitam um relaxamento T1 mais rápido e eficiente, resultando em tempos de recuperação encurtados. Essa característica torna o mapeamento T1 uma ferramenta diagnóstica singular para a identificação de tecidos com T1 curto, como no acúmulo de glicosfingolipídeos na Doença de Fabry, na metaplasia lipomatosa pós-infarto crônico ou em lipomas cardíacos⁵¹. Assim, a capacidade da técnica em discriminar tecidos com tempos de relaxamento opostos confere ao mapeamento T1 um papel central na fenotipagem tecidual não invasiva.

1.4.2 Mapeamento T1 no transplante cardíaco

A capacidade de identificar alterações teciduais sutis, como a fibrose subclínica e a injúria inflamatória aguda, consolidou o mapeamento T1 como uma ferramenta de investigação crescente no TxC. Estudos demonstram que tanto o T1 nativo quanto o VEC encontram-se elevados em receptores de transplante quando comparados a indivíduos saudáveis com corações nativos, sugerindo uma remodelação tecidual contínua no enxerto⁵². Mesmo na ausência de rejeição aguda, a expansão do VEC (>29%) mostrou-se um preditor independente de desfechos clínicos adversos, incluindo maior taxa de mortalidade e hospitalização⁵³. De forma análoga, o mapeamento paramétrico tem demonstrado utilidade na detecção da Doença Vascular do Enxerto (DVE). Em um estudo com 77 pacientes incluídos após um ano de transplante, houve aumento significativo do VEC no grupo com DVE moderada a grave (CAV 2 e 3) em comparação àqueles com doença leve ou ausente⁵⁴.

Contudo, é na monitorização da Rejeição Celular Aguda (RCA) que o mapeamento T1 apresenta seu maior potencial clínico. Diversos estudos unicêntricos demonstraram boa correlação entre a alteração dos índices do mapa T1 e as alterações da BEM⁵⁵⁻⁵⁷. Entretanto, um marco recente nessa área foi o estudo

piloto prospectivo e randomizado publicado por Anthony et al. (2022)⁵⁸. Neste trabalho, 106 pacientes foram randomizados a partir da 4ª semana pós-transplante para seguir um protocolo de vigilância baseado em BEM ou em RMC multiparamétrica. Com um total de 401 ressonâncias confrontadas com 354 biópsias, o estudo demonstrou que a estratégia baseada em imagem foi não inferior ao padrão-ouro convencional. Notavelmente, o grupo acompanhado por RMC apresentou menores taxas de complicações, como internações e infecções. Os autores relataram que o T1 nativo isolado obteve uma sensibilidade de 92,9% e um valor preditivo negativo (VPN) de 98,7% para a detecção de rejeição clinicamente significativa (graus $\geq 2R$, 3R ou rejeição mediada por anticorpos).

Esses achados são reforçados por uma metanálise recente que sintetiza o desempenho global do método⁴. Ao analisar oito dos principais estudos na área, observou-se que o T1 nativo apresenta uma sensibilidade de 86% (IC 95%: 78–92%) e especificidade de 79% (IC 95%: 73–85%). O VEC, por sua vez, demonstrou sensibilidade de 90% (IC 95%: 79–97%), consolidando-se como um marcador sensível para a expansão do espaço intersticial decorrente do infiltrado inflamatório. O elevado VPN dessas métricas reforça o papel da RMC como uma ferramenta de triagem capaz de identificar pacientes com baixo risco de rejeição.

Apesar dos resultados promissores, ainda subsistem incertezas quanto à aplicabilidade universal do mapeamento T1 e ao momento exato no pós-operatório em que esses valores atingem sua estabilidade diagnóstica. Atualmente, o uso da RMC ainda não foi incorporado de forma definitiva nas principais diretrizes internacionais de manejo pós-TxC. Para que o método alcance um grau de recomendação mais elevado, é imperativo o desenvolvimento de estudos que estabeleçam protocolos padronizados e pontos de corte específicos para o T1 nativo e o VEC, adaptados à realidade de diferentes populações e instituições. Nesse contexto, a definição desses valores de referência e a validação da técnica em nosso centro tornam-se fundamentais para a implementação de uma estratégia de vigilância menos invasiva e mais segura.

2. Objetivos

2.1 Primário

Avaliar a acurácia do T1 nativo em relação à biopsia endomiocárdica para o diagnóstico de rejeição celular aguda em pacientes nos primeiros 60 dias após o transplante cardíaco.

2.2 Secundários

- a) Avaliar a acurácia do Volume Extracelular em relação à biopsia endomiocárdica para o diagnóstico de rejeição celular aguda em pacientes nos primeiros 60 dias após o transplante cardíaco.
- b) Avaliar o comportamento evolutivo dos valores de T1 nativo e Volume Extracelular após o tratamento específico para rejeição celular aguda.
- c) Definir preditores de risco de rejeição baseados nos parâmetros da ressonância magnética cardiovascular.

3. Métodos

3.1 Aquisição de Dados

Trata-se de um estudo conduzido com pacientes transplantados cardíacos acompanhados no Instituto do Coração do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/ HC-FMUSP), no período de março de 2020 a dezembro de 2023. Os indivíduos selecionados foram submetidos à RMC com protocolo específico para mapeamento T1, cujas imagens foram analisadas por dois especialistas em imagem cardíaca. Além da quantificação do T1 nativo e do VEC, obtiveram-se parâmetros morfológicos e funcionais, incluindo frações de ejeção e volumes dos ventrículos esquerdo e direito, presença de realce tardio e avaliação de edema miocárdico por sequências ponderadas em T2.

As variáveis sociodemográficas, a etiologia da miocardiopatia prévia ao transplante, os resultados das BEM de rotina e os dados laboratoriais foram extraídos do banco de dados da unidade de transplante (REDCap) e complementados mediante revisão sistemática dos prontuários eletrônicos.

3.2 Critérios de Inclusão

- a) idade superior a 18 anos;
- b) realização de transplante cardíaco no InCor/HC-FMUSP;
- c) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), manifestando concordância com a participação na pesquisa;
- d) janela temporal específica, compreendida entre a realização da segunda BEM de rotina e 60 dias de pós-operatório;
- e) regime de internação hospitalar no momento da avaliação.

3.3 Critérios de exclusão

- a) recusa do paciente em participar do estudo ou em assinar o TCLE;
- b) participação concomitante em outros protocolos de pesquisa clínica;

- c) realização de BEM para controle pós-tratamento de episódios prévios de rejeição, visando evitar o viés de memória inflamatória tecidual;
- d) limitações anatômicas ou vasculares que impossibilitem a execução técnica da biópsia endomiocárdica;
- e) déficit neurológico ou cognitivo pós-transplante que comprometa a capacidade de discernimento e autonomia para o consentimento;
- f) instabilidade clínica que impossibilite a realização do exame;
- g) disfunção renal grave, definida por taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1,73m², devido às restrições ao uso de contraste paramagnético;
- h) presença de dispositivos metálicos incompatíveis com a ressonância;
- i) claustrofobia severa que impossibilite a permanência no magneto para a aquisição das sequências.

3.4 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo unicêntrico e prospectivo, com delineamento transversal para a análise de acurácia diagnóstica entre a RMC com mapeamento T1 e a BEM para diagnóstico de RCA.

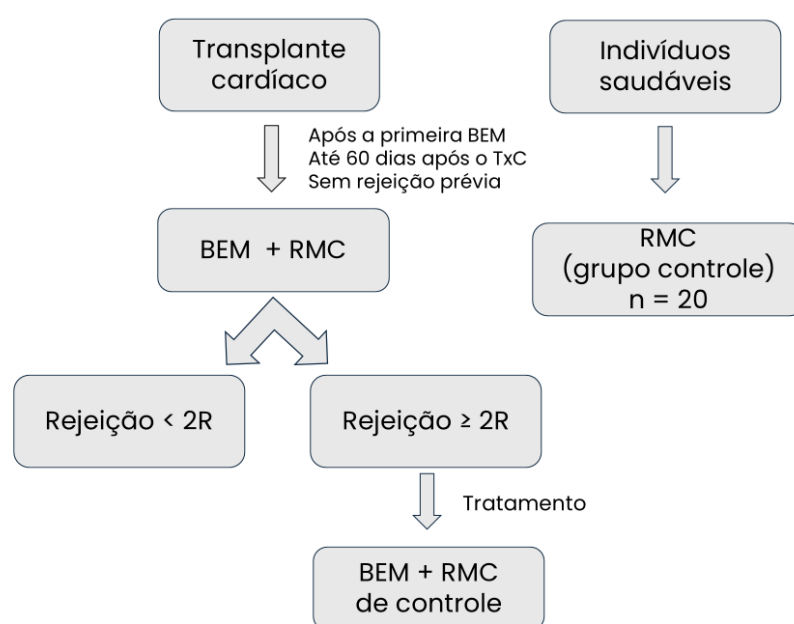
A aquisição das imagens de ressonância foi realizada de forma pareada à BEM de rotina em pacientes sem histórico de tratamento prévio para rejeição dentro da janela do estudo. Para a análise do objetivo primário, incluiu-se apenas um par de exames (biópsia e imagem) por indivíduo. Pacientes diagnosticados com RCA foram submetidos a um novo protocolo de controle (RMC e BEM) após a conclusão do tratamento específico. Nos casos de etiologia chagásica com BEM $\geq 2R$, procedeu-se à reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Trypanosoma cruzi*, visando o diagnóstico diferencial entre RCA e reativação da doença de Chagas.

Com base nos achados histopatológicos, a casuística foi estratificada em dois grupos:

- a) grupo sem rejeição significativa: BEM $< 2R$;
- b) grupo com rejeição significativa: BEM $\geq 2R$.

Para assegurar a padronização dos índices paramétricos da RMC, foi recrutado um grupo controle composto por voluntários saudáveis, pareados por idade, sexo e etnia, visando estabelecer valores normativos locais para o T1 nativo e ECV. Considerando que esses valores apresentam alta dependência equipamento e dos algoritmos de pós-processamento, esta coorte serviu exclusivamente como padrão de referência técnica. O desenho experimental está sintetizado na figura 2.

Figura 2 - Fluxograma do desenho do estudo



Fonte: autoria própria

Legenda: BEM: biópsia endomiocárdica; TxC: transplante cardíaco; RMC: ressonância magnética cardiovascular.

3.5 Biópsia endomiocárdica

As biópsias endomiocárdicas foram realizadas seguindo o protocolo institucional do InCor/HC-FMUSP, nos períodos previstos de 15 dias, 1, 3, 6, e 12 meses após o transplante cardíaco.

Cada procedimento foi executado em ambiente de hemodinâmica, sob monitorização eletrocardiográfica contínua. Utilizou-se a técnica de Seldinger para

obtenção de acesso venoso central, preferencialmente por meio da veia jugular interna direita. Sob orientação fluoroscópica, um biótomo foi introduzido e avançado até o ventrículo direito, onde foram obtidos, rotineiramente, pelo menos quatro fragmentos de tecido miocárdico provenientes do septo interventricular, visando minimizar o risco de perfuração da parede livre e garantir representatividade amostral.

Os fragmentos obtidos foram imediatamente fixados em formalina a 10% e processados para análise histopatológica. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina para gradação de RCA. Adicionalmente, realizou-se análise imunohistoquímica para pesquisa de deposição de C4d e contagem de macrófagos CD68+, conforme protocolo para avaliação de RMA. As lâminas foram analisadas por patologista cardiovascular experiente, que permaneceu cego em relação aos resultados da RMC.

3.6 Ressonância Magnética Cardiovascular

Os exames de RMC foram realizados em equipamento de 1,5 Tesla (*Vantage Titan, Canon Medical Systems Corporation, Japão*), utilizando-se bobina de superfície dedicada ao tórax (*phased-array* de 32 canais). Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, sob monitorização eletrocardiográfica contínua para sincronização da aquisição.

As sequências foram obtidas preferencialmente sob apneia expiratória. O protocolo incluiu sequências de localização triaxiais, seguidas por sequências de cine-RMC com técnica de precessão livre no estado estacionário (*Steady-State Free Precession* - SSFP) para avaliação funcional e morfológica nos eixos longo (duas, três e quatro câmaras) e curto do ventrículo esquerdo.

3.6.1 Protocolo de RMC

- a) Avaliação Morfológica e Funcional (Cine-RMC): Utilizou-se a técnica SSFP para aquisição de imagens nos eixos longos (2 e 4 câmaras, via de saída do ventrículo esquerdo) e eixo curto. Os parâmetros incluíram: tamanho do voxel

de 1,56 x 1,56 x 8,0 mm, TR/TE de 3,4/1,7 ms, *flip angle* de 69° e matriz de 192 x 192. A resolução temporal foi de 49 ms, com aquisição retrospectiva e *view sharing* de 14 segmentos.

- b) Avaliação de Edema (Sequência T2-ponderada): Para a caracterização de edema miocárdico, empregou-se a técnica *Triple Inversion Recovery* (Triplo IR) em cortes representativos do eixo curto (basal, médio e apical). Os parâmetros configurados foram: TE de 80 ms, TR de 3 intervalos RR (sob apneia média de 12 segundos), *flip angle* de 180° e TI de 150 ms. O tamanho do voxel foi de 2,08 x 1,56 x 10 mm com matriz de 192 x 256.
- c) Mapeamento Paramétrico T1: realizado no eixo curto (níveis basal, médio e apical) utilizando-se a sequência MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion Recovery*), com padrão de amostragem 3(3)3(3)5. As imagens foram obtidas em dois momentos: fase pré-contraste (T1 nativo) e 15 minutos após a administração de 0,2 mmol/kg de meio de contraste à base de gadolínio (*Dotarem®*, Guerbet, França). Os parâmetros técnicos de aquisição incluíram: espessura de corte de 10 mm, campo de visão (field of view) de 300 x 300 mm, matriz de 152 x 150 e *flip angle* de 40°. O tempo de inversão (TI) mínimo foi de 60 ms, com incremento de TI de 150 ms.
- d) Realce Tardio Miocárdico (RTM): A avaliação de fibrose miocárdica foi realizada a partir de 8 minutos após a injeção do contraste, utilizando sequências 2D segmentadas nos eixos longo e curto (voxel 2,4 x 1,82 x 10 mm; TR/TE 8,9/3,4 ms; *flip angle* 25°). Adicionalmente, obteve-se uma sequência 3D segmentada no eixo curto (voxel 1,81 x 1,61 x 10 mm; TR/TE 3,7/1,3 ms) para complementar a análise espacial do realce.

3.6.2 Análise das imagens

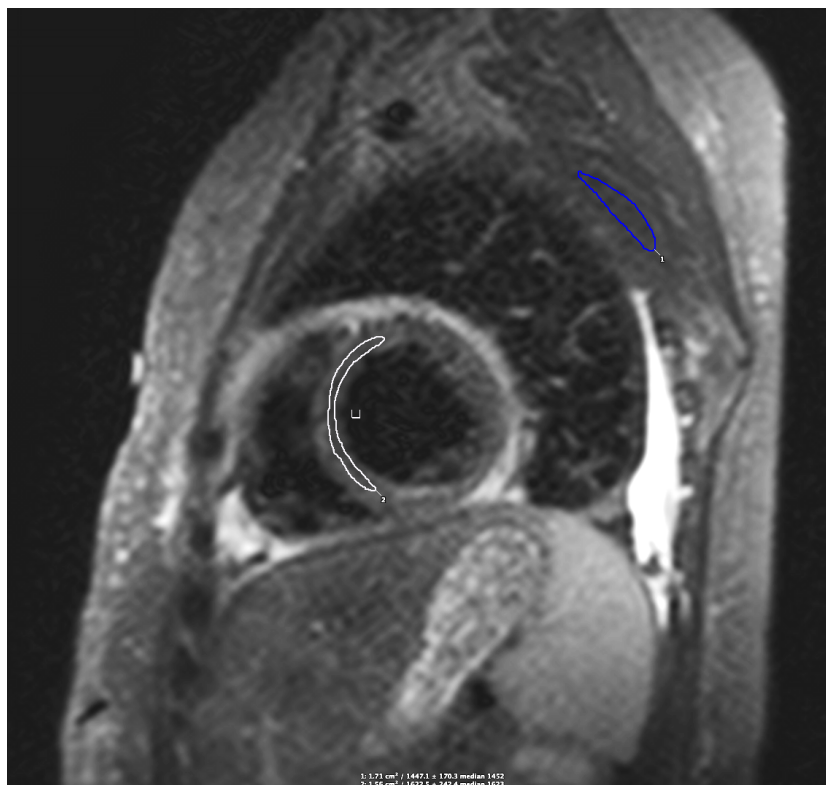
As análises das imagens foram realizadas em software dedicado (**cvi42**, *Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá*) e analisadas por um radiologista com mais de 10 anos de experiência em imagem cardiovascular, mantendo-se o cegamento em relação aos resultados das biópsias

endomiocárdicas. Todo o pós processamento e análise foi realizada conforme as recomendações da Sociedade de Ressonância Magnética Cardiovascular ⁵⁹.

- a) Avaliação Funcional e Morfológica: os volumes diastólico final e sistólico final, a massa miocárdica e a fração de ejeção biventricular foram calculados por meio do traçado manual dos contornos endocárdicos e epicárdicos nas sequências de cine-RMC (eixo curto), utilizando o método de somatório de discos (regra de Simpson).
- b) Caracterização de Edema (T2): para a avaliação qualitativa e quantitativa de edema, utilizou-se a sequência ponderada em T2 (Triplo IR). A intensidade de sinal (IS) do miocárdio foi comparada à IS do músculo esquelético adjacente no mesmo corte (figura 3). O diagnóstico de edema miocárdico foi estabelecido quando a razão de sinal miocárdio/músculo foi $> 1,9$ ⁶⁰.
- c) Realce Tardio Miocárdico: as imagens foram analisadas qualitativamente quanto à presença, padrão (subendocárdico, mesocárdico, subepicárdico ou transmural) e distribuição regional da fibrose miocárdica, seguindo o modelo de 17 segmentos da *American Heart Association* (AHA), com exclusão do ápice.
- d) Mapeamento T1 e Cálculo do VEC: Para a quantificação dos tempos de relaxamento T1 e estimativa do VEC, adotou-se a técnica de segmentação manual no miocárdio septal (nível médio) em eixo curto (figura 4). Esta abordagem visou minimizar a contaminação de sinal proveniente da via de saída do ventrículo esquerdo (comum no nível basal) e evitar o efeito de volume parcial em camadas miocárdicas mais delgadas. Os valores de T1 nativo e pós-contraste foram obtidos tanto no miocárdio quanto no *pool* sanguíneo intracavitário. A fração de VEC foi calculada utilizando-se o hematócrito (Ht) coletado de forma contemporânea ao exame, conforme a fórmula⁵⁹:

$$ECV = (1 - \text{hematócrito}) \frac{\frac{1}{T1 \text{ miocárdio pósGd}} - \frac{1}{T1 \text{ miocárdio nativo}}}{\frac{1}{T1 \text{ sangue pósGd}} - \frac{1}{T1 \text{ sangue nativo}}}$$

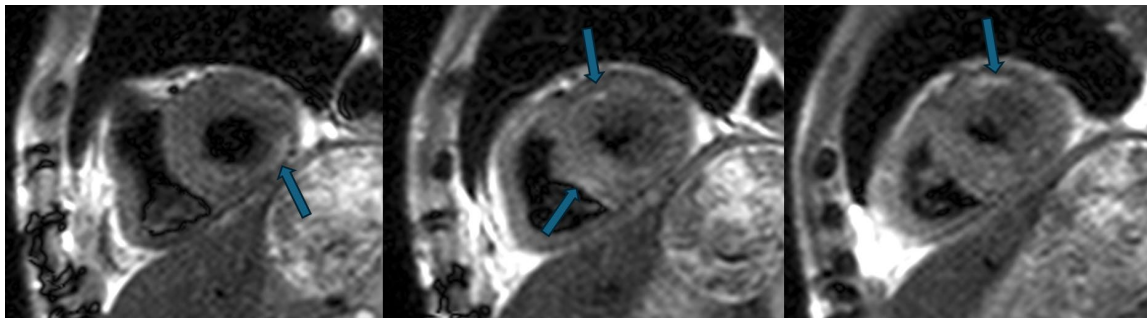
Figura 3 - Mensuração da intensidade de sinal na sequência Triplo IR.



Legenda: autoria própria.

Exemplo de pós-processamento para avaliação de edema miocárdico. Observa-se a delimitação manual de regiões de interesse (ROI) no septo interventricular do ventrículo esquerdo (contorno branco) e na musculatura esquelética peitoral (contorno azul). O posicionamento das ROIs foi realizado de forma cautelosa para evitar a inclusão de sinal proveniente da cavidade ventricular (sangue) ou de tecidos pericárdicos, garantindo a acurácia na obtenção da razão de intensidade de sinal miocárdio/músculo esquelético.

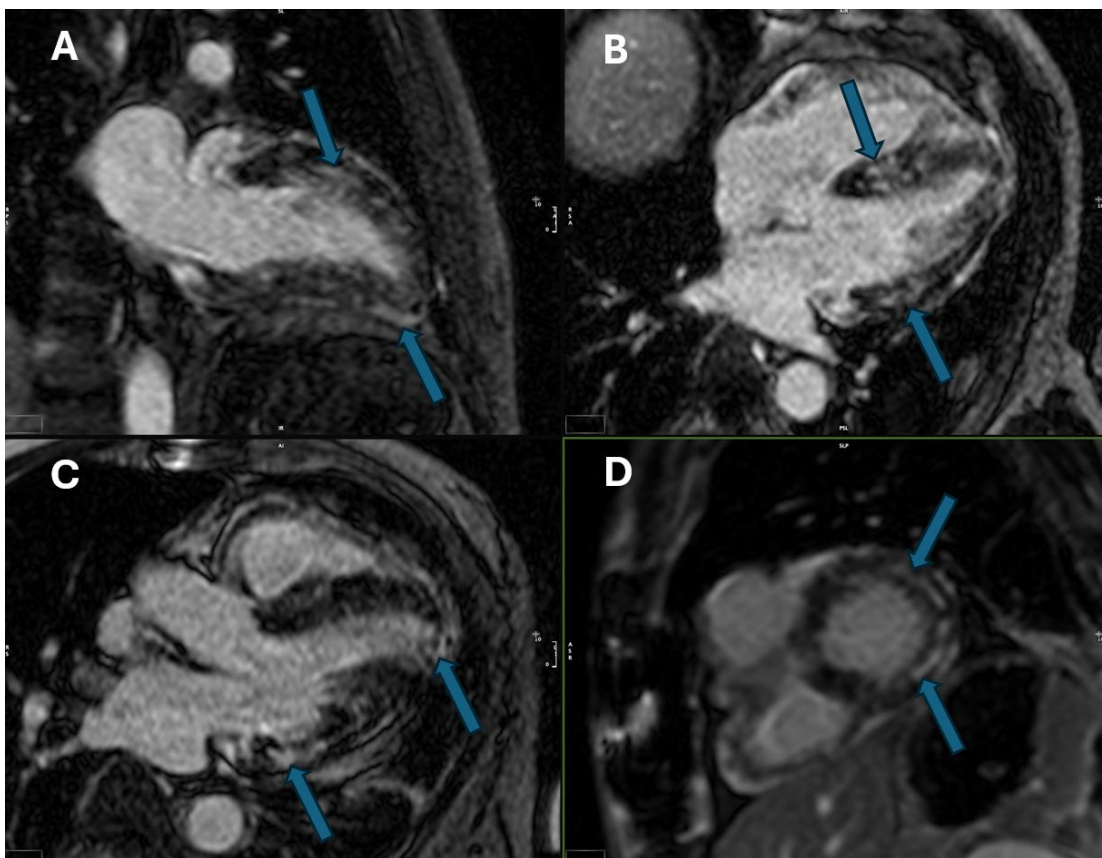
Figura 4 – Edema miocárdico avaliado pela sequência Triplo IR.



Fonte: autoria própria

Legenda: exemplo de avaliação de edema pela Sequência Triplo IR no eixo curto. As setas indicam áreas de hipersinal intramiocárdico, compatíveis com edema miocárdico agudo em diferentes segmentos do ventrículo esquerdo.

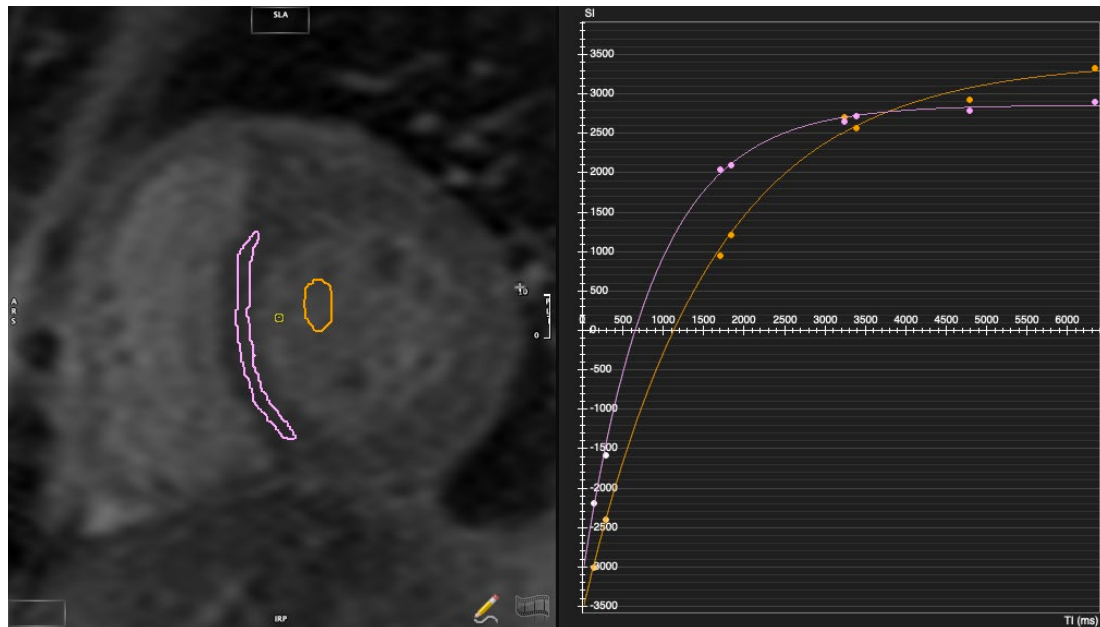
Figura 5 - Avaliação multiplanar do realce tardio miocárdico



Fonte: autoria própria

Legenda: sequências de realce tardio com gadolínio adquiridas nos planos de duas câmaras (A), quatro câmaras (B), três câmaras/via de saída (C) e eixo curto (D). A análise combinada destes planos permite a caracterização espacial detalhada de áreas de fibrose ou necrose miocárdica. Nas figuras, observa-se a presença de realce tardio macroscópico (setas) com distribuição predominantemente subepicárdica e mesocárdica, envolvendo as paredes lateral e infero-lateral. Este padrão é sugestivo de injúria miocárdica de etiologia não isquêmica. O protocolo multiplanar assegura a cobertura de todos os 17 segmentos miocárdicos.

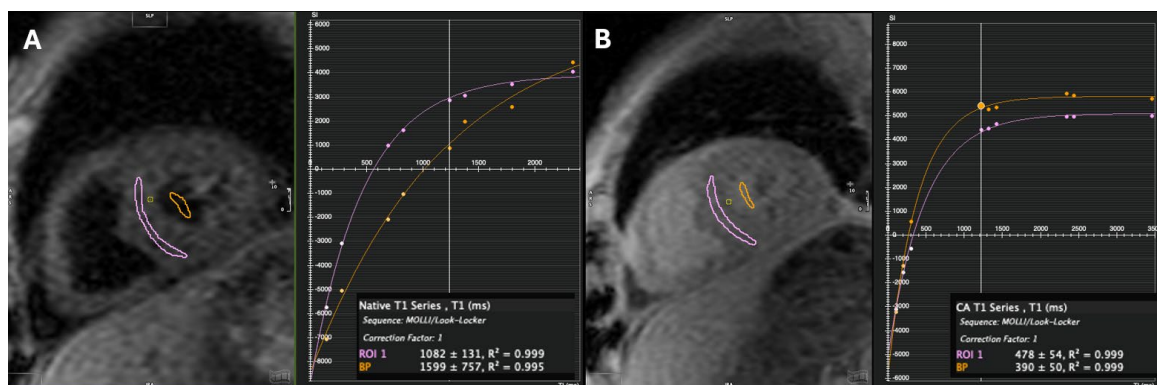
Figura 6 - Pós-processamento e análise da curva de relaxamento T1.



Fonte: autoria própria

Legenda: exemplo de segmentação em sequência de mapeamento T1 (MOLLI). À esquerda, observa-se o traçado manual das regiões de interesse (ROI) no miocárdio septal (contorno roxo) e no *pool* sanguíneo intracavitário (contorno laranja). A delimitação das superfícies endocárdica e epicárdica foi realizada de forma criteriosa para excluir tecidos adjacentes e evitar o efeito de volume parcial. Na ROI do sangue, evitou-se a inclusão de músculos papilares. À direita, o gráfico ilustra a curva de recuperação da magnetização longitudinal (ajuste de *fitting*), onde os pontos representam as amostras de sinal obtidas em diferentes tempos de inversão (TI). A concordância entre os pontos e a curva garante a fidelidade dos valores de T1 nativo e pós-contraste calculados.

Figura 7 - Pós-processamento e análise da curva de relaxamento T1 em paciente com rejeição celular aguda.



Fonte: autoria própria

Legenda: exemplo de avaliação do mapeamento T1 em paciente com rejeição celular aguda 2R. (A) Mapa T1 nativo (pré-contraste) com curva de recuperação de sinal demonstrando valor médio de 1082 ± 131 ms na região de interesse (ROI). (B) Mapa T1 pós-contraste apresentando valor de 478 ± 54 ms. A combinação desses valores, junto ao hematócrito do paciente, permite o cálculo do Volume Extracelular.

3.7 Cálculo amostral

O dimensionamento da amostra foi fundamentado na acurácia diagnóstica do T1 nativo para a identificação de rejeição celular aguda, utilizando a Área Sob a Curva (AUC) como desfecho primário.

Tomou-se como referência o estudo de Imran et al., que reportou uma AUC de 0,89 para o T1 nativo⁵⁶. Para o cálculo, estabeleceu-se a hipótese nula de que a AUC seria $\leq 0,50$ (sem poder discriminatório) frente à hipótese alternativa de que a AUC seria $> 0,50$. Considerando um poder estatístico de 80% ($1 - \beta = 0,80$) e um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), o tamanho amostral mínimo necessário seria de 24 indivíduos.

Contudo, seguindo as recomendações metodológicas de Obuchowski et al. (2004) para estudos de acurácia (que sugerem um mínimo de 10 casos classificados em cada grupo) e considerando uma prevalência estimada de RCA $\geq 2R$ de aproximadamente 25% na casuística institucional do InCor/ HC-FMUSP, determinou-se a inclusão de, pelo menos, 40 pacientes⁶¹.

3.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software R (versão 4.2.2, R Core Team, 2022), utilizando o pacote *pROC* para os cálculos de acurácia e tamanho amostral. Para todos os testes, adotou-se um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), com testes bicaudais.

3.8.1 Análise Descritiva

As variáveis quantitativas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil Q1; Q3], conforme a normalidade da distribuição dos dados avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absolutas e relativas, n (%). Em casos de dados omissos, o denominador foi ajustado e indicado nas tabelas correspondentes.

3.8.2 Comparação entre Grupos

As variáveis quantitativas foram comparadas utilizando-se o teste *t* de *Student* para amostras independentes ou a análise de variância (ANOVA) de uma via para a comparação entre três ou mais grupos. Nos casos em que a ANOVA revelou diferença estatisticamente significativa, aplicou-se o teste de post-hoc de Tukey (HSD – *Honestly Significant Difference*) para identificar as diferenças específicas nas comparações paritárias (2 a 2).

Para variáveis com distribuição não normal, empregou-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste exato de Fisher (dicotômicas) ou pelo teste de Qui-quadrado (três ou mais categorias). Para a avaliação de medidas evolutivas no mesmo paciente (pré e pós-tratamento), utilizou-se o teste *t* pareado.

3.8.3 Modelagem Preditiva (Regressão Logística)

Realizou-se inicialmente uma regressão logística univariada para avaliar a associação de cada variável clínica e radiológica com a presença de rejeição celular aguda. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$ na análise univariada foram selecionadas para o modelo de regressão logística multivariada.

Utilizou-se o método de seleção *stepwise backward*, com critérios de entrada e saída de 5%. Para evitar o viés de multicolinearidade, dada a elevada correlação entre o volume diastólico final indexado (VDFVDi) e o volume sistólico final indexado (VSFVDi) do ventrículo direito, optou-se pela manutenção apenas do VDFVDi na análise multivariada.

3.8.4 Acurácia Diagnóstica

A acurácia das medidas de T1 nativo e VEC foi avaliada por meio da construção de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com o cálculo das respectivas AUC. A partir destas, determinaram-se a sensibilidade e a especificidade

para cada parâmetro, acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), assim como o cálculo VPP e VPN.

3.9 Aspectos éticos

A presente investigação constitui um subestudo vinculado a um projeto principal voltado à avaliação de métodos não invasivos para o diagnóstico de rejeição pós-transplante cardíaco. O protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP em 11 de fevereiro de 2020, sob o parecer número 3.831.550 (Anexo A).

O estudo foi conduzido em estrita observância às normas éticas vigentes e aos requisitos da referida comissão. Todos os pacientes e voluntários do grupo controle foram devidamente informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, manifestando sua concordância por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

Esta pesquisa contou com o suporte financeiro da Canon Medical Systems do Brasil. É importante ressaltar que o patrocinador não teve interferência na coleta, análise ou interpretação dos dados, bem como na redação final deste trabalho.

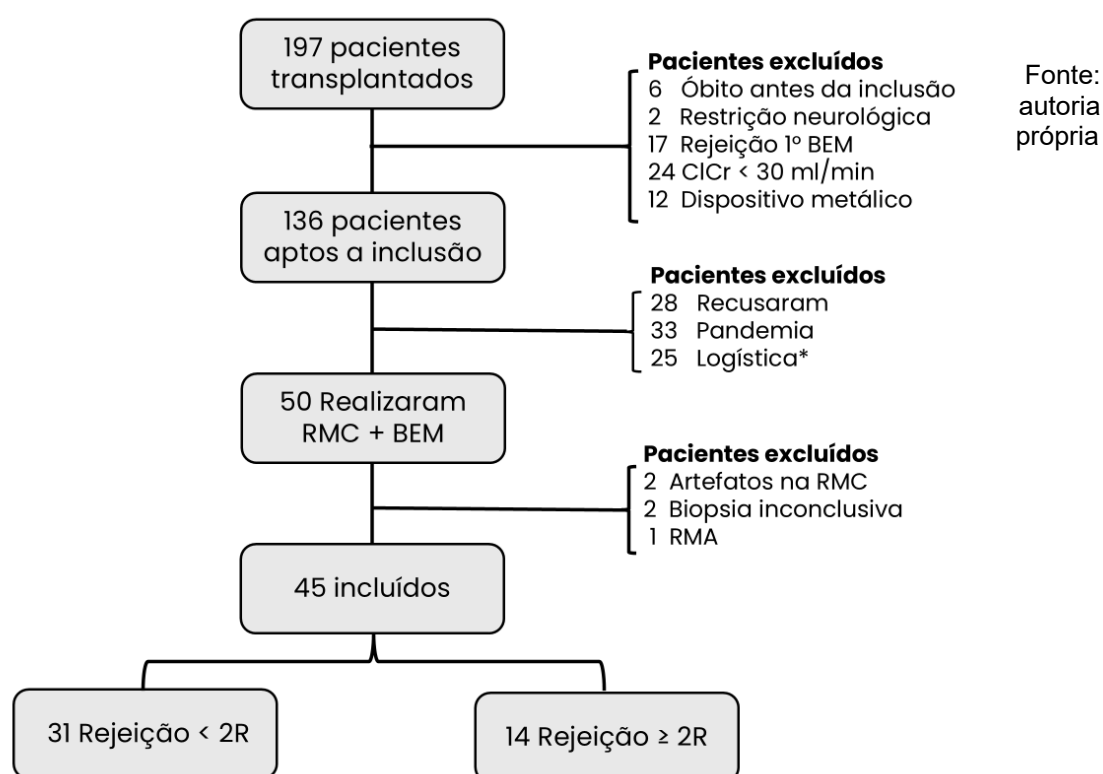
No que tange à segurança dos participantes, pacientes e controles que apresentaram achados clínicos ou radiológicos relevantes durante a realização da RMC foram prontamente encaminhados para avaliação e discussão clínica junto à equipe multidisciplinar de transplante da instituição, garantindo a continuidade do cuidado e a conduta médica adequada.

4. Resultados

4.1 População do Estudo

Durante o período de estudo, 197 pacientes foram submetidos a TxC no InCor/ HC-FMUSP. A seleção da amostra final, composta por 45 receptores, foi conduzida conforme o fluxograma detalhado na Figura 8. É importante ressaltar que a progressão do estudo foi impactada pelo cenário da pandemia de COVID-19, que impôs interrupções sistemáticas ao protocolo de monitorização e exigiu a exclusão de pacientes diagnosticados com a infecção ou que mantiveram contato próximo com casos positivos, visando preservar a segurança dos participantes e a integridade da coleta de dados.

Figura 8 - Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.



Legenda: TxC = transplante cardíaco; BEM = biópsia endomiocárdica; ClCr = *clearance* de creatinina; RMC = ressonância magnética cardiovascular; RMA = rejeição mediada por anticorpos. (*) Refere-se a períodos de inatividade do equipamento, restrições de agendamento dentro da janela do protocolo do estudo e limitações operacionais inerentes à demanda do serviço público de saúde.

A distribuição dos graus de RCA na BEM está ilustrada na Tabela 3. Notavelmente, não foram identificados casos de RCA grau 3R ou episódios de reativação da doença de Chagas na coorte analisada. As características demográficas e clínicas basais, estratificadas pelos grupos de rejeição não significativa (< 2R) e significativa ($\geq 2R$), encontram-se sumarizadas na Tabela 4. Ressalta-se que o intervalo médio entre o transplante cardíaco (HTx) e a RMC foi de $31,8 \pm 9,8$ dias, sem diferença estatística entre os grupos.

Tabela 3 - Distribuição dos transplantados segundo o resultado da biopsia endomiocárdica.

BEM	n (%)
0R	12 (27,7%)
1R	19 (42,2%)
2R	14 (31,1%)

Fonte: autoria própria

Legenda: BEM = biopsia endomiocárdica

Tabela 4 - Comparação das medidas basais entre os grupos sem rejeição significativa e com rejeição significativa.

Medida	BEM < 2R (n = 31)	BEM $\geq 2R$ (n = 14)	Total (n = 45)	p-valor
Sexo				> 0,999
Masculino (n, %)	18 (58,1)	8 (57,1)	26 (57,8)	
Feminino (n, %)	13 (41,9)	6 (42,9)	19 (42,2)	
Idade receptor	$49,4 \pm 10,1$	$50,1 \pm 8,5$	$49,6 \pm 9,6$	0,797
Etiologia (n, %)				0,836
Chagásica	8 (25,8)	5 (35,7)	13 (28,9)	
Isquêmica	5 (16,1)	1 (7,1)	6 (13,3)	
Dilatada	15 (48,4)	6 (42,9)	21 (46,7)	
Hipertrofica	1 (3,2)	1 (7,1)	2 (4,4)	
Hipertensiva	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	
Periparto	1 (3,2)	1 (7,1)	2 (4,4)	
Idade doador	$28,8 \pm 9,6$	$31,2 \pm 8,7$	$29,6 \pm 9,3$	0,413
Hipertensão (n, %)	10 (3,3%)	6 (42,9)	16 (35,6)	0,519
Diabetes (n, %)	6 (19,4%)	3 (21,4)	9 (20,0)	> 0,999

Medida	BEM < 2R (n = 31)	BEM ≥ 2R (n = 14)	Total (n = 45)	p-valor
ClCr	72,4 ± 24,9	68,1 ± 22,9	71,1 ± 24,1	0,570
PRA > 10% (n, %)	3 (10)	2 (13,3)	5 (11,1)	>0,999
Tipagem ABO (n, %)				0,859
A	12 (38,7)	5 (35,7)	17 (37,8)	
B	6 (19,4)	2 (14,3)	8 (17,8)	
O	13 (41,9)	7 (50,0)	20 (44,4)	
Idade receptor (anos)	49,4 ± 10,1	50,1 ± 8,5	49,6 ± 9,6	0,797
Tempo isquemia (horas)	3:08 ± 1:13	3:09 ± 1:20	3:08 ± 1:14	0,851
DPE (n, %)	2 (6,5)	3 (21,4)	5 (11,1)	0,166
Intervalo txC/RMC (dias)	32,0 ± 9,9	31,4 ± 9,9	31,8 ± 9,8	0,867
Intervalo RMC/BEM (dias)	-0,6 ± 3,0	0,0 ± 4,8	-0,4 ± 3,6	0,663
ISS (n, %)				
Corticoide	31 (100,0)	14 (100,0)	45 (100,0)	> 0,999
Ciclosporina	29 (93,5)	13 (92,9)	42 (93,3)	> 0,999
Tacrolimo	2 (6,5)	1 (7,1)	3 (6,7)	> 0,999
Micofenolato	23 (74,2)	9 (64,3)	32 (71,1)	0,502
Azatioprina	8 (25,8)	5 (35,7)	13 (28,9)	0,502

Fonte: autoria própria

Legenda: PRA = painel de reatividade de anticorpos; DPE = disfunção primária do enxerto; TxC = transplante cardíaco; RNM = ressonância nuclear magnética; BEM = biópsia endomiocárdica; ClCr = clearance de creatinina; ISS = imunossupressor.

4.2 Avaliação da Ressonância Magnética Cardiovascular

A Tabela 5 compara os valores da análise funcional morfológica entre pacientes com e sem rejeição significativa. Observa-se uma diferença estatisticamente significativa nas variáveis relacionadas ao ventrículo direito.

Especificamente, a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) foi menor no grupo com rejeição ≥ 2R (53,1% ± 7,4 vs. 58,6% ± 7,3; p = 0,029). Além disso, tanto o VDFVDi quanto o VSFVDi foram significativamente maiores nesse grupo (p = 0,031 e p = 0,014, respectivamente).

Tabela 5 - Comparação das medidas de ressonância magnética entre os grupos com e sem rejeição significativa.

Medida	Rejeição < 2R (n = 31)	Rejeição ≥ 2R (n = 14)	p-valor
FEVE (%)	63,4 ± 6,3	62,4 ± 9,7	0,721
VDFVEi (ml/m2)	71,0 ± 13,3	80,8 ± 19,8	0,107
VSFVEi (ml/m2)	26,1 ± 7,7	31,7 ± 15,8	0,224
FEVD (%)	58,6 ± 7,3	53,1 ± 7,4	0,029
VDFVDi (ml/m2)	68,5 ± 21,1	85,7 ± 24,1	0,031
VSFVDi (ml/m2)	27,5 ± 10,1	40,1 ± 16,0	0,014
VAEi (ml/m2)	40,9 ± 16,3	51,7 ± 18,6	0,087

Fonte: autoria própria

Legenda: FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVEi = volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; VSFVEi = volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito; VDFVDi = volume diastólico final do ventrículo direito indexado; VSFVDi = volume sistólico final do ventrículo direito indexado; VAEi = volume do átrio esquerdo indexado.

A Tabela 6 apresenta a comparação entre as variáveis obtidas por meio da técnica de realce tardio e da avaliação de edema miocárdio em imagens ponderadas em T2.

A presença de realce tardio foi significativamente maior no grupo rejeição ≥ 2R (85,7% vs. 41,9%; p = 0,009). No grupo rejeição < 2R, apenas um paciente apresentou realce tardio subendocárdico e papilar, enquanto todos os demais, em ambos os grupos, exibiram um padrão de realce não coronariano.

Apesar da maior ocorrência de realce tardio no grupo ≥2R, notou-se que, nos pacientes do grupo <2R com presença de realce tardio, o número de segmentos miocárdicos acometidos foi significativamente superior (p = 0,035).

Quanto à localização do realce, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Os segmentos médio e basal da parede anterolateral foram os mais acometidos (24,4%), seguidos pelos segmentos médio e basal das paredes anterior e inferolateral (tabela 7).

Na análise das imagens ponderadas em T2, observou-se uma maior presença de edema no grupo com rejeição significativa em comparação ao grupo sem rejeição. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 6 - Comparação das análises realizadas pela técnica de realce tardio e avaliação de edema miocárdico em T2 entre os grupos com e sem rejeição significativa.

Medida	Rejeição < 2R (n = 31)	Rejeição ≥ 2R (n = 14)	p-valor
Realce tardio	13 (41,9%)	12 (85,7%)	0,009
Nº segmentos	5,7 ± 3,3 (n = 13)	3,0 ± 2,7 (n = 12)	0,035
Massa (g)	13,1 ± 13,3 (n = 13)	6,5 ± 9,9 (n = 12)	0,170
Edema em T2	11/31 (35,5%)	9/13 (69,2%)	0,053
Nº segmentos	4,5 ± 2,3 (n = 11)	3,0 ± 2,7 (n = 9)	0,218
T2 ratio > 1,9	10/11 (90,9%)	8/9 (88,9%)	> 0,999

Fonte: autoria própria

Tabela 7 - Comparação da localização do realce tardio entre os grupos com e sem rejeição significativa

Medida	Rejeição < 2R (n = 31)	Rejeição ≥ 2R (n = 14)	p-valor
Anterior basal	5 (16,1%)	1 (7,1%)	0,648
Anterior médio	7 (22,6%)	1 (7,1%)	0,402
Anterior apical	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
AL Basal	7 (22,6%)	4 (28,6%)	0,717
AL médio	7 (22,6%)	4 (28,6%)	0,717
Apical lateral	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,311
IL Basal	5 (16,1%)	1 (7,1%)	0,648
IL médio	5 (16,1%)	1 (7,1%)	0,648
Inferior basal	1 (3,2%)	0 (0,0%)	> 0,999
Inferior médio	1 (3,2%)	0 (0,0%)	> 0,999
Inferior apical	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
IS basal	2 (6,5%)	1 (7,1%)	> 0,999
IS médio	1 (3,2%)	1 (7,1%)	0,530
Apical septo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
AS basal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
AS médio	1 (3,2%)	1 (7,1%)	0,530
Apical	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,311
Multifocal	2 (6,5%)	2 (14,3%)	0,578

Fonte: autoria própria

Legenda: AL = ântero-lateral; IL = ínfero-lateral; IS = ínfero-septal; ântero-septal

4.3 Avaliação do mapeamento T1

Ao comparar o grupo controle com os diferentes graus de rejeição, foi observada uma clara tendência de aumento tanto do T1 nativo quanto do VEC em correspondência com o grau de rejeição determinado pela BEM, como demonstrado na tabela 8 e figuras 9 e 10.

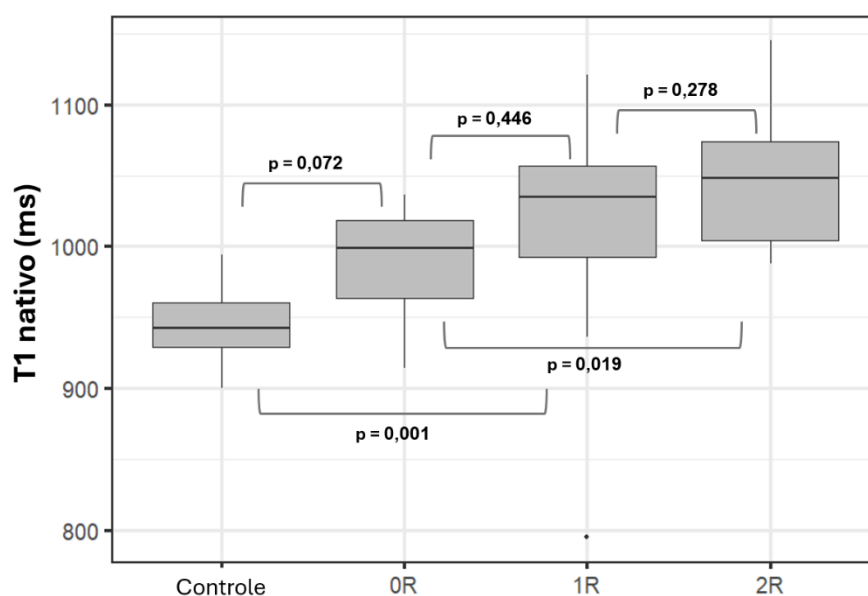
Tabela 8 - Comparação das medidas de mapeamento T1 entre o grupo controle e os pacientes transplantados de acordo com cada grau de rejeição.

Medida	Controle (n = 20)	0R (n = 12)	1R (n = 19)	2R (n = 14)	p-valor
T1 nativo (ms)	945,9 ± 25,0	990,1 ± 36,3	1016,9 ± 70,9	1048,0 ± 46,2	< 0,001
VEC (%)	24,4 ± 2,7	31,0 ± 4,1	34,5 ± 5,8	36,8 ± 5,3	< 0,001

Fonte: autoria própria

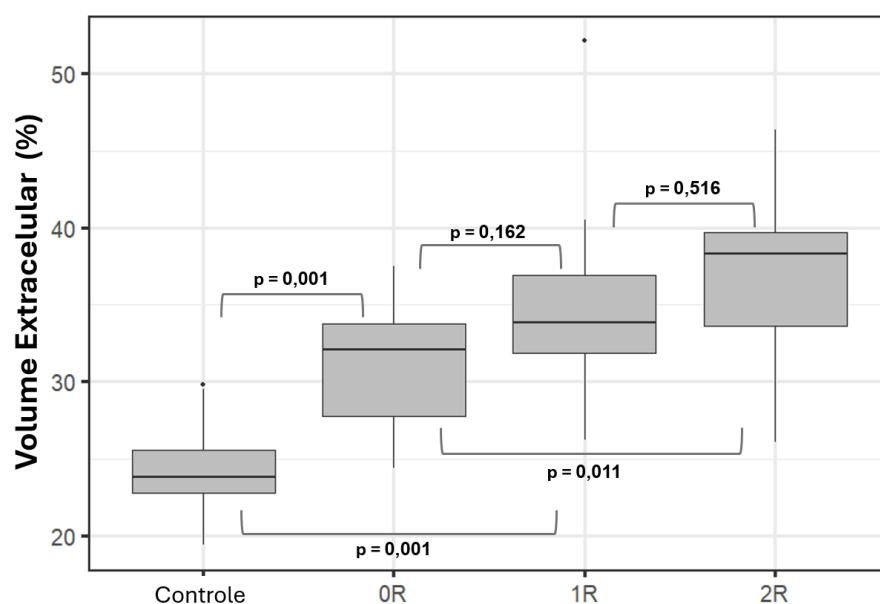
Legenda: VEC = Volume Extracelular

Figura 9 - Boxplots da medida T1 nativo (ms) para cada um dos grupos avaliados.



Fonte: autoria própria

Figura 10 - Boxplots das medidas de volume extracelular para cada um dos grupos avaliados.



Fonte: autoria própria

Na comparação entre os grupos de pacientes transplantados, houve um aumento estatisticamente relevante tanto no T1 nativo quanto no VEC nos pacientes que cursaram com rejeição $\geq 2R$ quando comparados àqueles com biópsias $< 2R$ (Tabela 9).

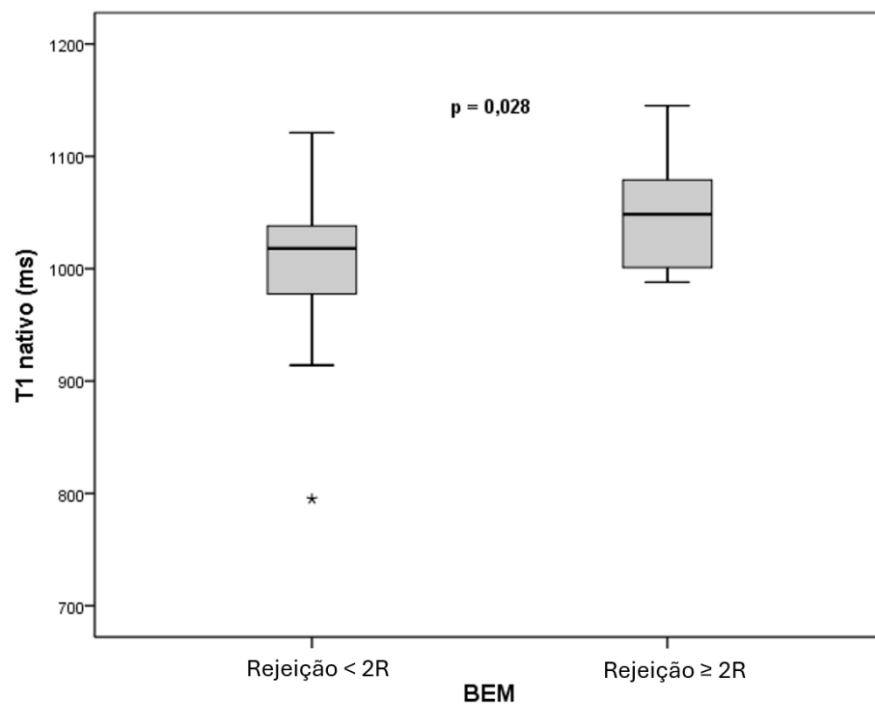
Tabela 9 - Descrição dos parâmetros principais no grupo de pacientes segundo rejeição significativa e resultado dos testes comparativos.

Medida	Rejeição < 2R (n = 31)	Rejeição $\geq 2R$ (n = 14)	Total (n = 45)	p-valor
T1 nativo (ms)	1006,6 $\pm$ 60,6	1048 $\pm$ 46,2	1019,4 $\pm$ 59,3	0,028
VEC (%)	33,2 $\pm$ 5,5	36,8 $\pm$ 5,3	34,3 $\pm$ 5,6	0,043

Fonte: autoria própria

Legenda: VEC = Volume Extracelular

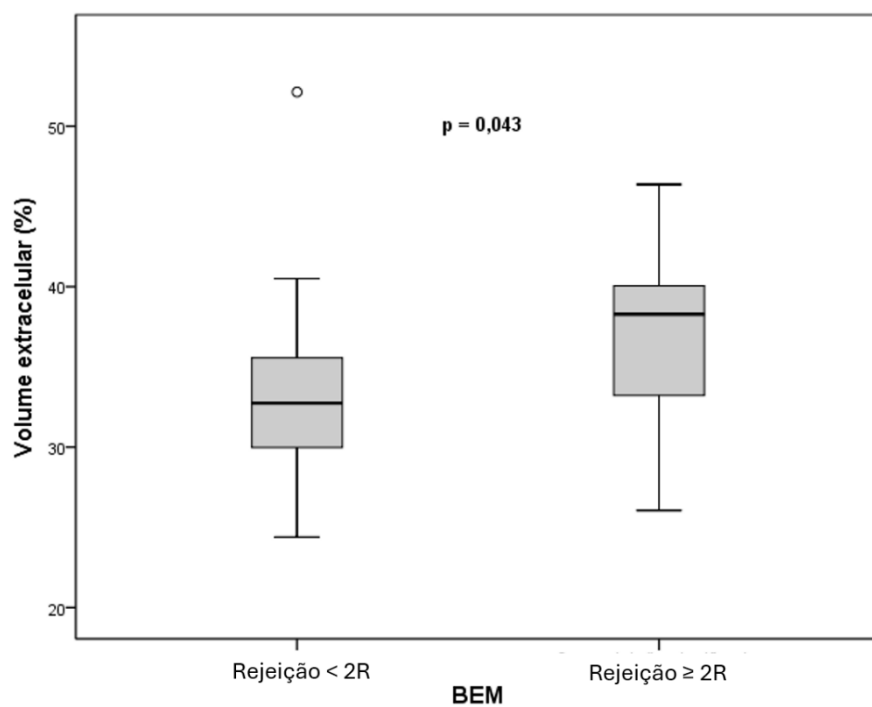
Figura 11 - Boxplots das medidas de T1 nativo (ms) dos grupos com rejeição significativa e sem rejeição significativa.



Fonte: autoria própria

Legenda: BEM = Biópsia endomiocárdica

Figura 12 - Boxplots das medidas de Volume Extracelular (%) dos grupos com rejeição significativa e sem rejeição significativa.



Fonte: autoria própria

Legenda: BEM = Biópsia endomiocárdica

Para avaliar acurácia das medidas T1 nativo e VEC, obtiveram-se as curvas ROC e suas respectivas AUC e foi calculada a sensibilidade e especificidade resultantes para cada medida, demonstrados na Tabela 10 e Figuras 13 e 14.

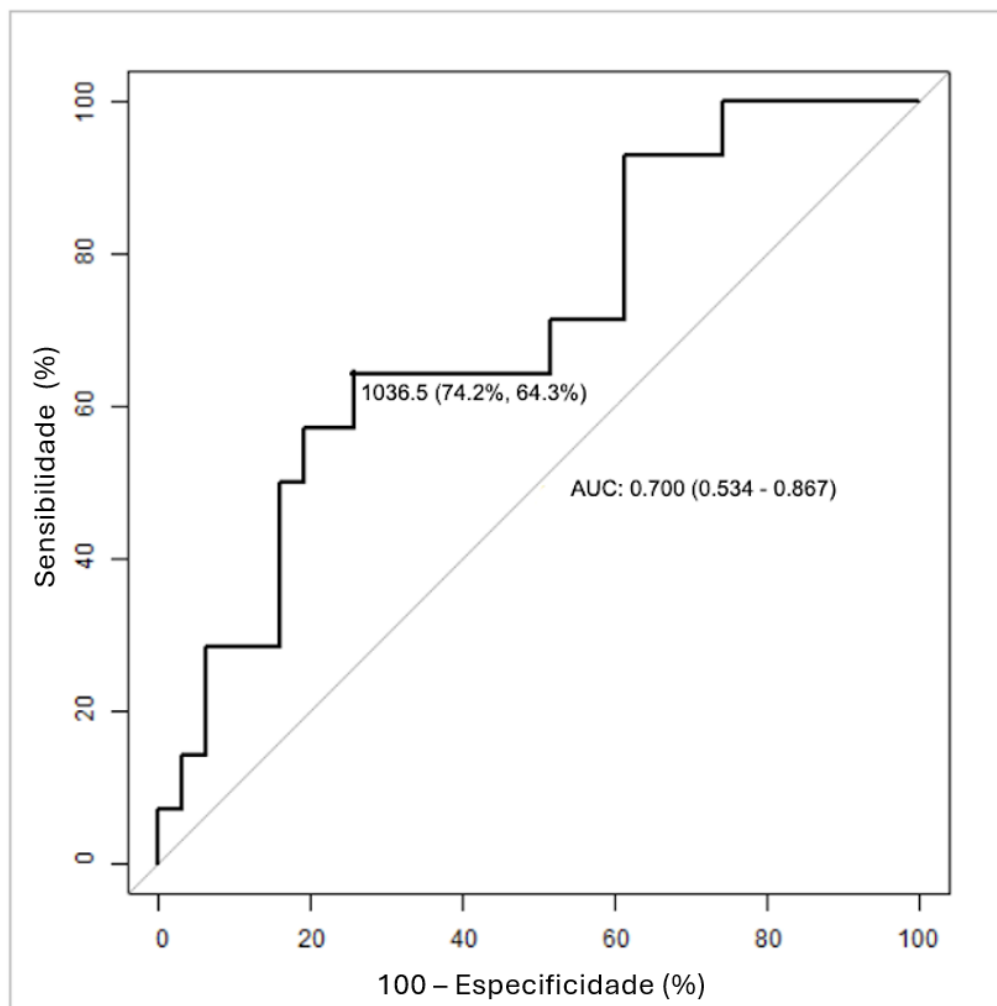
Tabela 10 - Medidas de acurácia do T1 nativo e Volume extracelular comparados à biopsia endomiocárdica para o diagnóstico de rejeição aguda.

Medida	Cut off	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC	IC(%)
T1 nativo	1036,5 ms	64,3	74,2	52,9	82,1	0,700	0,534 – 0,867
VEC	37,9%	57,1	90,3	72,7	82,4	0,726	0,549 – 0,903

Fonte: autoria própria

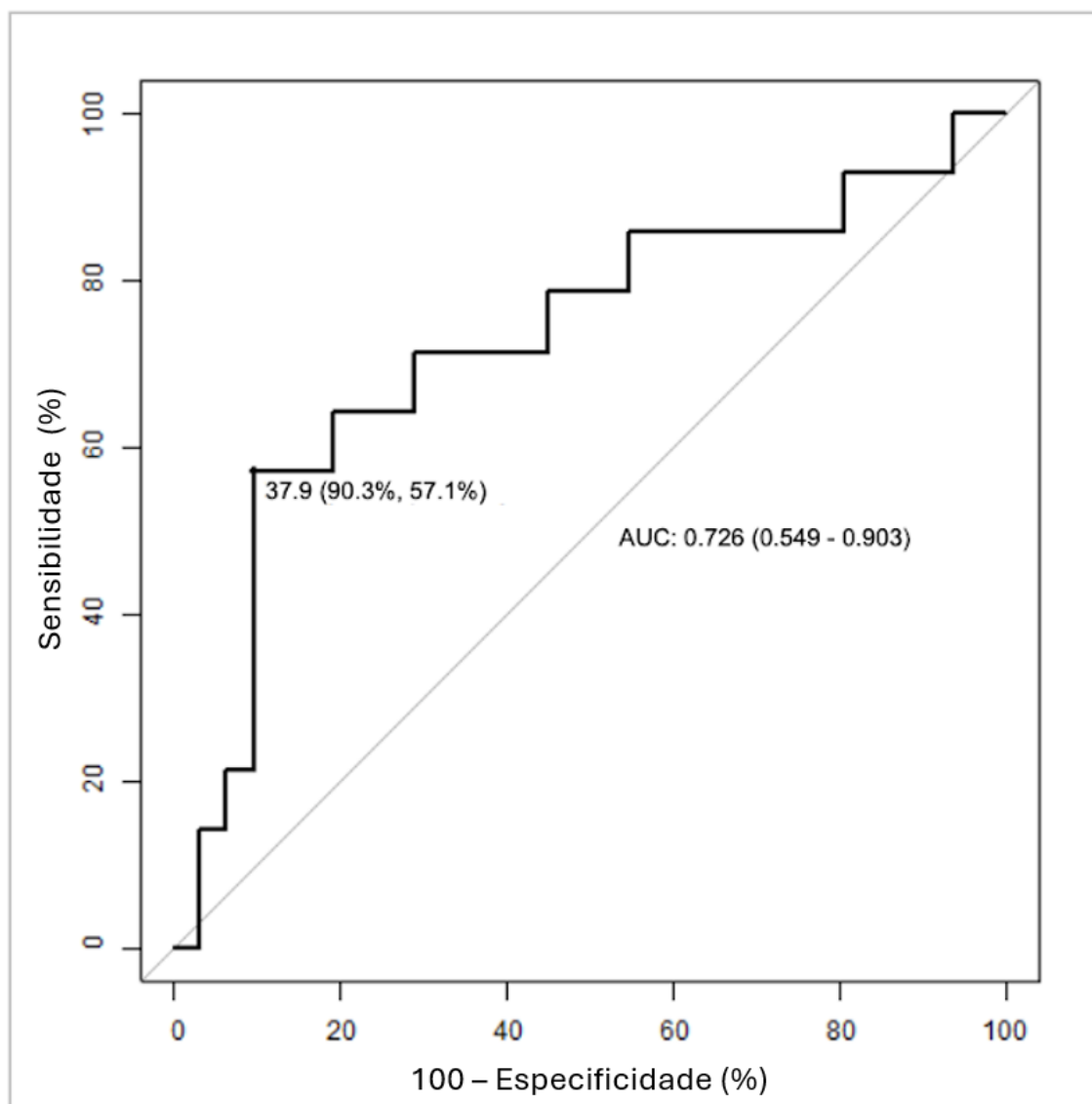
Legenda: Cut off = ponto de corte; Sen = sensibilidade; Esp = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN valor preditivo negativo; AUC = área sob a curva; IC = intervalo de confiança; VEC = Volume Extracelular.

Figura 13 - Curva ROC para a medida T1 nativo em relação aos grupos com e sem rejeição significativa.



Fonte: autoria própria

Figura 14 - Curva ROC para a medida Volume Extracelular em relação aos grupos com e sem rejeição significativa.



Fonte: autoria própria

Dos 14 pacientes que apresentaram rejeição significativa, 6 realizaram ressonância antes e após o tratamento da rejeição. A tabela X apresenta as medidas de T nativo e VEC pré e pós-tratamento. Para ambas as medidas, houve redução significativa entre os 2 períodos.

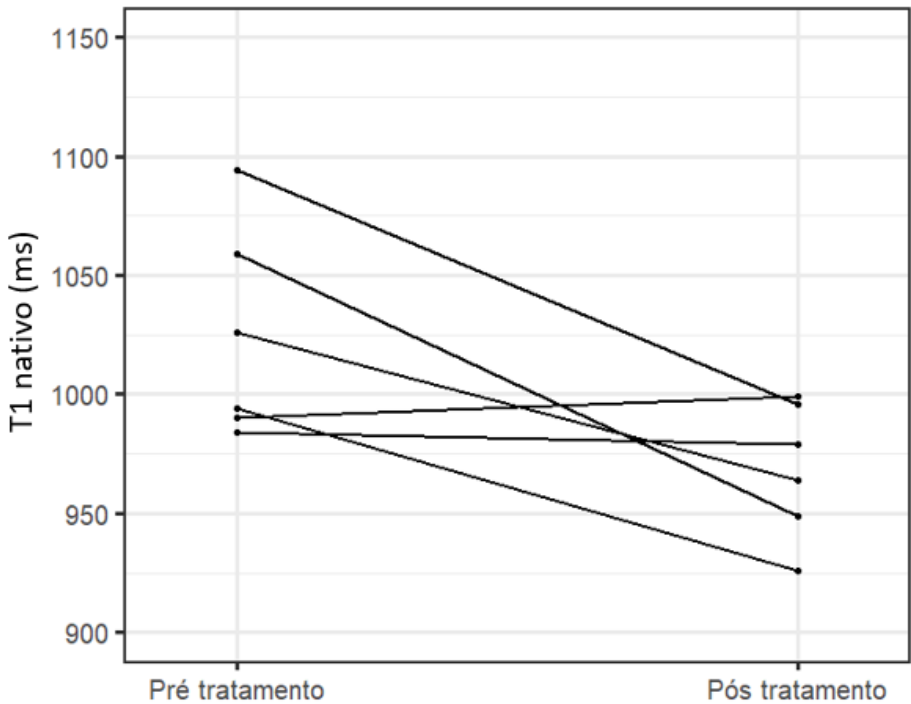
Tabela 11 - Medidas do mapeamento T1 pré e pós-tratamento de rejeição celular aguda.

Medida	Pré tratamento (n = 6)	Pós tratamento (n = 6)	p-valor (teste pareado)
T1 nativo (ms)	1024,5 ± 44,2	968,8 ± 28,3	0,037
VEC (%)	36,0 ± 4,8	31,5 ± 3,8	0,007

Fonte: autoria própria

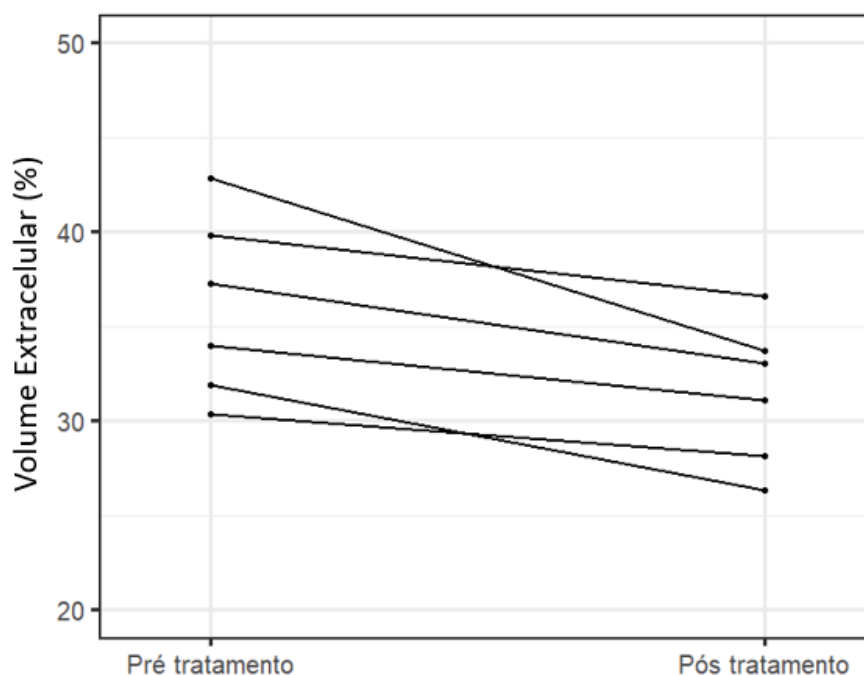
Legenda: VEC = Volume Extracelular

Figura 15: Medidas evolutivas de T1 nativo (ms) no pré e pós-tratamento



Fonte: autoria própria

Figura 16: Medidas evolutivas de Volume Extracelular no pré e pós-tratamento



Fonte: autoria própria

4.4 Modelagem preditiva

Os resultados da análise de regressão logística para a identificação de preditores de rejeição celular aguda estão apresentados na Tabela 12. Na análise univariada, a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD), o volume diastólico final do ventrículo direito indexado (VDFVDi), a presença de realce tardio miocárdico (RTM), o edema em T2 e o tempo de relaxamento T1 nativo demonstraram associação significativa com a rejeição ($p < 0,05$).

Após o ajuste no modelo multivariado, apenas o VDFVDi e a presença de RTM permaneceram como preditores independentes. O VDFVDi apresentou uma razão de chances (*odds ratio* - OR) de 1,036 (IC 95%: 1,001 – 1,073; $p = 0,048$). A presença de RTM foi o preditor com maior força de associação, apresentando um OR de 5,987 (IC 95%: 1,054 – 34,024; $p = 0,044$).

Tabela 12 - Resultados da regressão logística para identificação de preditores de rejeição celular aguda

	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
FEVD (%)	0,890	0,800 - 0,990	0,032			
VDFVDi (ml/m2)	1,034	1,003 - 1,066	0,029	1,036	1,001 – 1,073	0,048
VAEi (ml/m2)	1,036	0,996 - 1,077	0,076			
RTM	8,31	1,58 - 43,61	0,012	5,987	1,054 – 34,024	0,044
Massa de RTM (g)	1,001	0,940 - 1,065	0,980			
Edema em T2	4,09	1,02 - 16,40	0,047			
T1 nativo (ms)	1,017	1,001 - 1,032	0,034			
VEC (%)	1,134	0,996 - 1,291	0,058			

Fonte: autoria própria

Legenda: OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito; VDFVDi = volume diastólico final do ventrículo direito indexado; VAEi = volume do átrio esquerdo indexado; RTM = realce tardio miocárdico; VEC = volume extracelular.

5. Discussão

A vigilância imunológica no período pós-TxC permanece como um dos maiores desafios da especialidade. Embora a BEM se mantenha como o padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição, suas limitações intrínsecas impulsionam a busca contínua por métodos não invasivos. Nesse contexto, a RMC com mapas paramétricos emerge como uma ferramenta promissora. O presente estudo foi delineado para avaliar o desempenho diagnóstico do mapeamento T1 na detecção de RCA, focando especificamente na janela precoce (primeiros 60 dias) pós-transplante, um período caracterizado por alta vulnerabilidade imunológica e elevada complexidade diagnóstica.

Na casuística avaliada, observou-se que 31,1% dos pacientes apresentaram RCA $\geq$ 2R. Este achado é condizente com os dados de Campos et al. (2024), que, ao avaliarem 309 pacientes transplantados entre 2013 e 2019 nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar, encontraram uma prevalência de 29,8% para o mesmo grau de rejeição¹¹. Tais resultados reiteram as evidências da literatura que apontam que aproximadamente um quarto dos receptores sofrerá ao menos um episódio de rejeição significativa no primeiro ano pós-transplante⁶². A manutenção desses patamares de incidência, mesmo com a evolução das terapias imunossupressoras, reforça a necessidade de métodos diagnósticos que sejam simultaneamente eficazes e não invasivos para o acompanhamento clínico rotineiro.

No que tange à RMA, a incidência nesta coorte foi de apenas um caso, o que corrobora a baixa frequência observada por Campos et al. (1,7% em 234 avaliações). A reduzida ocorrência de RMA na fase precoce pode ser atribuída ao rigoroso protocolo de seleção de doadores e à utilização do *crossmatch* virtual, que minimizam o risco de anticorpos doador-específicos (*donor-specific antibodies* - DSA). Além disso, a intensidade da imunossupressão nesta janela inicial atua como um fator protetor contra a resposta humoral.

Quanto à reativação da doença de Chagas, a literatura descreve incidências que variam entre 20% e 45% no primeiro ano pós-transplante⁶³. Contudo, no presente trabalho, não foi identificado nenhum caso de reativação. Esta discrepância também foi observada no levantamento ampliado do InCor/ HC-FMUSP, onde

apenas 4,5% dos pacientes apresentaram tal complicação¹¹. A menor incidência de reativação de Chagas em na instituição pode estar relacionada ao protocolo de imunossupressão diferenciado adotado para esse grupo de risco, com uso de azatioprina ao invés de micofenolato. Adicionalmente, deve-se considerar a ausência de um protocolo de tratamento preemptivo baseado em PCRs seriados (prática descrita em outros centros), uma vez que, na rotina institucional, a pesquisa de reativação de chagas é realizada prioritariamente quando há suspeita clínica ou histológica de rejeição concomitante.

Apesar da busca crescente por métodos não invasivos para o diagnóstico de RCA, a aplicabilidade de tais técnicas permanece limitada no período de alto risco inicial (primeiros 60 dias), fase em que a lesão tecidual basal decorrente do ato cirúrgico e do tempo de isquemia frequentemente confunde a interpretação das imagens.

Essa complexidade diagnóstica é reforçada pelos achados de Yang et al. (2023), que demonstraram instabilidade nos parâmetros de RMC mesmo em receptores assintomáticos durante os primeiros meses pós-operatórios⁵². O estudo evidenciou um pico de anormalidades aos 3 meses, caracterizado por um aumento significativo nos valores de T1 nativo, T2 e VEC, além de uma redução no SGL, com normalização apenas parcial aos 6 meses. O fato de métricas como o T1 nativo e o VEC permanecerem alteradas até o 12º mês em comparação a controles saudáveis sugere que existe um processo de remodelamento e inflamação subclínica persistente. Portanto, a sobreposição entre as alterações fisiológicas esperadas do enxerto e os sinais precoces de rejeição torna o estabelecimento de pontos de corte definitivos particularmente desafiador nesta janela temporal

Nesta coorte, abordou-se exatamente essa lacuna diagnóstica, uma vez que o tempo médio entre o transplante e a RMC foi de $31,8 \pm 9,8$ dias. Embora a literatura prévia incluía pacientes em fases precoces, tais trabalhos geralmente careciam de um foco específico nesta janela inicial desafiadora. Ao que se sabe, este é o primeiro estudo dedicado exclusivamente à fase imediata pós-transplante.

Notavelmente, a acurácia do T1 nativo e do VEC encontrada nesse período (AUC 0,700 e 0,726 respectivamente) foi inferior à relatada anteriormente na literatura. O estudo de Anthony et al. (2022) analisou 401 exames realizados a partir

da 4ª semana pós-TxC⁵⁸. Nesse trabalho, a estratégia de vigilância baseada em RMC foi não inferior à BEM, demonstrando potencial de reduzir a necessidade de biópsias em 94%. Em sua análise, o T1 nativo alcançou uma AUC de 0,897 e um VPN de 98,7% para detecção de rejeição $\geq 2R$. Entretanto, o desenho desse estudo abrangeu um período mais longo (até 52 semanas), e o número de eventos de rejeição de alto grau na fase precoce foi baixo (apenas 1 evento em cada grupo no primeiro mês). Tal fato sugere que a acurácia superior observada naquela coorte pode ter sido impulsionada por dados de fases tardias, quando o efeito de confusão da lesão miocárdica pós-operatória precoce é menos pronunciado. Portanto, embora o mapeamento T1 seja promissor, seu desempenho parece ser mais robusto em estágios posteriores, após a resolução da inflamação cirúrgica.

Contudo, mesmo nesta fase inicial, observou-se uma diferença significativa nos valores de mapeamento T1 entre os grupos com e sem rejeição significativa (Figuras 11 e 12). Além disso, demonstrou-se uma tendência clara de aumento nos valores de T1 nativo e VEC correlacionada à gravidade dos graus de rejeição histológica (Figuras 9 e 10). Esses achados reforçam o potencial de tais parâmetros como indicadores de injúria miocárdica, mesmo em fases mais precoces. Em consonância com esses resultados, Imran et al. (2019) relataram valores de T1 nativo elevados na rejeição de alto grau (1052 ± 69 ms), magnitude muito semelhante aos achados deste trabalho ($1048,0 \pm 46,2$ ms)⁵⁶. A distinção fundamental entre as coortes reside na janela temporal de inclusão: enquanto o estudo de Imran avaliou pacientes em diversas fases após o transplante, o presente trabalho focou exclusivamente nos primeiros 60 dias. Portanto, os nossos achados demonstram que a técnica mantém sua capacidade discriminatória mesmo diante do maior ruído inflamatório de base inerente ao período pós-operatório recente.

Adicionalmente, o desempenho diagnóstico do mapeamento T1 pode ser otimizado por uma abordagem multimodal. Sade et al. (2019) destacaram o valor da combinação do T1 nativo com o SLG ecocardiográfico; a associação de um SLG $> -16\%$ e T1 ≥ 1060 ms identificou a rejeição com 91% de sensibilidade⁵⁷. Tais achados sugerem que o mapeamento T1, especialmente quando integrado a protocolos multiparamétricos, sustenta a tendência de redução de biópsias desnecessárias.

Outro aspecto relevante avaliado nesta coorte foi o comportamento dos parâmetros de mapeamento T1 após o tratamento dos episódios de rejeição significativa ($\geq 2R$). Nos pacientes em que foi possível realizar o exame de seguimento, observou-se uma redução estatisticamente significativa tanto do T1 nativo quanto do VEC após a instituição de pulsoterapia e o ajuste da carga imunossupressora (Figuras 15 e 16).

Esse comportamento dinâmico corrobora os achados de Imran et al. (2019), que realizaram estudos seriados em 6 dos pacientes avaliados⁵⁶. Naquele estudo, os valores de T1 nativo, que se encontravam elevados durante o episódio de rejeição (1.093 ± 76 ms), apresentaram redução significativa após a terapia imunossupressora em quase todos os indivíduos (996 ± 43 ms; $p = 0,02$). Tais achados sugerem que, além da capacidade diagnóstica inicial, a RMC possui um elevado potencial para a monitorização da resposta terapêutica. A consolidação dessa ferramenta como marcador de seguimento poderia reduzir drasticamente a necessidade BEM de controle, comumente realizadas para confirmar a resolução histológica da rejeição.

No que tange à análise funcional e volumétrica, observou-se que os parâmetros do VD apresentaram associação significativa com RCA (Tabela 5). Especificamente, os episódios de rejeição $\geq 2R$ cursaram com menor FEVD e maiores volumes diastólicos e sistólicos finais indexados. É reconhecido que disfunções do VD no pós-TxC correlacionam-se a um pior prognóstico, seja porque o envolvimento desta câmara reflete uma maior extensão tecidual do processo de rejeição, seja por atuar como um marcador de baixo débito cardíaco. Tal relevância clínica é corroborada por um estudo da Universidade de Stanford envolvendo 548 pacientes, no qual a disfunção do VD, após análise multivariada, permaneceu como um preditor independente de morte ou retransplante em um ano ($OR = 4,80$; $p = 0,007$)⁶⁴.

Em relação a rejeição, estudos com ecocardiograma já demonstraram que o envolvimento do VD pode ser um marcador de rejeição, mesmo na ausência de disfunção de VE. Por exemplo, em uma análise conduzida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 170 exames pareados a biópsias, demonstrou-se que a função sistólica do VE (avaliada tanto pela FEVE quanto pelo SLG-VE) não diferiu entre os

grupos com e sem rejeição⁶⁵. Todavia, a função do VD demonstrou redução significativa no grupo 2R quando avaliado por TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), onda S e variação da área fracional. Adicionalmente, o SLG-VD apresentou-se reduzido no grupo com rejeição significativa ($-20,6 \pm 4,9\%$ vs. $-22,97 \pm 4,4\%$; $p = 0,038$). Esses dados reforçam a hipótese de que o VD pode ser um marcador mais precoce e sensível que o VE para a detecção de injúria imunológica.

Em relação aos achados por RMC, Bacal et al. (2005) já haviam demonstrado que os volumes e a massa do VD tendem a estar aumentados fisiologicamente nas fases iniciais do TxC⁶⁶. No entanto, os resultados do presente estudo indicam que o processo de rejeição interfere adicionalmente nesses parâmetros, exacerbando a dilatação e a disfunção. Esse fenômeno também foi observado em populações pediátricas, nas quais a FEVD foi significativamente menor no grupo com rejeição em comparação ao grupo sem rejeição (51% vs. 58%; $p = 0,041$)⁶⁷.

Dessa forma, sugere-se que a identificação da disfunção e da dilatação do VD por RMC pode ser um marcador clínico relevante de RCA na fase precoce pós-TxC. Tais achados indicam que o processo imunológico pode impactar desproporcionalmente a morfologia e a função da câmara direita nesta janela temporal crítica, possivelmente devido à menor reserva contrátil e maior sensibilidade do VD a alterações na pós-carga e à inflamação intersticial difusa observada na fase precoce do transplante.

Na avaliação tecidual, observou-se que a presença de RTM foi significativamente superior no grupo com rejeição, ocorrendo com frequência duas vezes maior em relação aos pacientes com biópsia < 2R (85,7% vs. 41,9%). Embora a acurácia diagnóstica do RTM tenha se mostrado historicamente inconsistente na literatura⁴⁴, os dados do presente estudo sugerem que a RCA possa ser um fator determinante para sua ocorrência na fase precoce pós-TxC.

É fundamental ressaltar que, embora o RTM seja um marcador clássico de fibrose miocárdica, sua identificação nesta janela temporal não representa necessariamente uma lesão irreversível. No contexto da rejeição aguda, o RTM pode refletir tanto a expansão do espaço intersticial quanto o edema tecidual, apresentando potencial de reversibilidade após a otimização da terapia. Essa natureza transitória é corroborada por evidências em modelos de inflamação

miocárdica aguda. No subestudo do registro ITAMY (*Italian Study in Myocarditis*), que avaliou 187 pacientes por meio de exames seriados, demonstrou-se a resolução completa do RTM em uma parcela dos casos: enquanto 96% dos pacientes apresentavam o achado na fase aguda, 10% exibiram desaparecimento total do realce após seis meses, e 46% apresentaram redução no número de segmentos afetados⁶⁸. Portanto, a presença de realce nesta fase não deve ser interpretada invariavelmente como fibrose estabelecida, mas sim como um marcador de injúria tecidual ativa e potencialmente recuperável após a resolução do processo inflamatório.

Um achado intrigante e aparentemente paradoxal nesta coorte foi que, embora o RTM tenha sido mais frequente nos pacientes com rejeição significativa, nos casos em que o realce esteve presente no grupo $< 2R$, o número de segmentos acometidos foi significativamente superior em relação ao grupo $\geq 2R$ (Tabela 6). Essa observação sugere que a natureza intrinsecamente focal do RTM, que depende da presença de miocárdio sadio adjacente para gerar contraste visual, pode subestimar processos inflamatórios mais sutis e disseminados.

É possível que a maior extensão segmentar do realce nos pacientes sem rejeição significativa decorra de alterações teciduais relacionadas ao próprio processo pós-operatório (como lesões por isquemia-reperusão e manipulação cirúrgica) que podem se manifestar de forma mais difusa nesta janela temporal. Em contrapartida, na RCA, o realce parece se manifestar de forma mais localizada, o que poderia levar a técnica a negligenciar áreas de injúria intersticial microscópica. Nesse cenário, o mapeamento T1, por ser uma técnica de quantificação absoluta, demonstra um papel complementar relevante, uma vez que não depende de contraste tecidual relativo e tende a ser mais sensível para capturar o edema difuso típico dos processos de rejeição. Embora nossa análise direta não tenha demonstrado uma superioridade estatística isolada para este fim, a convergência desses achados com dados bibliográficos reforça a ideia de que a avaliação multiparamétrica é necessária para superar as limitações individuais de cada sequência.

Adicionalmente a análise do RTM, a avaliação do edema miocárdico pela sequência ponderada em T2 revelou uma tendência de maior prevalência nos

pacientes com rejeição significativa (69,2% vs. 35,5%; $p = 0,053$). Embora o p -valor seja limítrofe, a magnitude desta diferença reforça o acúmulo de água tecidual como um componente fisiopatológico central da RCA.

No que concerne à extensão e intensidade do sinal, não houve diferença significativa no número de segmentos afetados entre os grupos ($p = 0,218$). Ademais, a presença de um $T2$ ratio superior a 1,9 (critério clássico para a detecção de edema) foi identificada na vasta maioria dos pacientes com sinal positivo em T2, independentemente do grupo (90,9% vs. 88,9%; $p > 0,999$). Estes achados demonstram que, uma vez presente, a distribuição e a intensidade do edema são semelhantes entre as categorias. Contudo, a frequência com que esse fenômeno se manifesta tendeu a ser maior no grupo com rejeição $\geq 2R$.

É fundamental destacar que a detecção do edema é significativamente otimizada pelo mapeamento T2 paramétrico, que supera as limitações intrínsecas da análise visual das sequências clássicas. Uma metanálise recente, integrando cinco dos principais estudos sobre mapas paramétricos no TxC, demonstrou uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 82% para o mapa T2, posicionando-o como o parâmetro mais específico quando comparado ao VEC e ao T1 nativo⁴. Em consonância, no estudo randomizado de Anthony et al. (2022), o mapa T2 revelou-se o parâmetro individual mais robusto para a identificação de rejeição, alcançando uma AUC de 0,938 e um elevado VPN de 98,8%⁵⁸. Tais achados corroboram a importância da avaliação quantitativa do edema tecidual na monitorização da rejeição.

No presente trabalho, a concordância entre a tendência de edema em T2 e a presença significativamente elevada de RTM no grupo $\geq 2R$ ratifica a premissa de que o realce observado nesta fase não reflete fibrose estabelecida, mas sim uma injúria inflamatória ativa. Embora as limitações técnicas tenham impedido a quantificação absoluta através do mapa T2 nesta coorte, os achados qualitativos alinham-se à literatura, sugerindo que a inflamação miocárdica e o edema intersticial são os substratos predominantes das alterações de sinal na rejeição aguda precoce.

Na análise de regressão logística multivariada, o aumento do VDFVDi e a presença de RTM emergiram como os únicos preditores independentes para a ocorrência de rejeição $\geq 2R$. Embora o T1 nativo e o VEC tenham demonstrado

diferenças estatísticas significativas nas análises univariadas, eles não retiveram significância estatística no modelo final (Tabela 12).

Este fenômeno pode ser atribuído, em parte, à provável interdependência entre essas variáveis. O aumento do T1 nativo e do VEC reflete a expansão do compartimento intersticial e o edema, processos que quando acentuados, podem culminar em alterações da complacência ventricular, dilatação cavitária e no aparecimento do RTM. Assim, no modelo multivariado, o VDFVDi e o RTM podem ter atuado como marcadores de maior especificidade para o dano tecidual instalado, absorvendo a variância explicada pelos parâmetros paramétricos.

Essa observação não invalida a utilidade do mapeamento T1, mas sugere que, na complexa fase precoce, marcadores de repercussão estrutural evidente e injúria tecidual macroscópica carregam um peso preditivo preponderante. Ademais, deve-se considerar que o poder estatístico para identificar múltiplos preditores independentes em uma análise multivariada pode ter sido limitado pelo número total de eventos de rejeição $\geq 2R$ nesta coorte, sugerindo que o mapeamento tecidual ainda possa desempenhar um papel fundamental em modelos de predição em amostras mais amplas

Este estudo corrobora a premissa de que o futuro da avaliação de rejeição do enxerto cardíaco reside em estratégias de vigilância não invasivas. Embora o presente trabalho tenha focado especificamente no mapeamento T1, a evolução do manejo pós-transplante aponta para uma abordagem multimodal. Ainda que o mapeamento T1 tenha demonstrado uma acurácia isolada modesta nesta janela precoce de 30 dias, seu papel complementar (integrando-se a novos biomarcadores teciduais, genéticos e funcionais) é promissor, consolidando sua posição como um componente valioso de uma vigilância clínica abrangente.

Neste cenário, a implementação de ferramentas de Inteligência Artificial (IA) surge como um fator determinante para amplificar a acurácia e a aplicabilidade desses métodos. Recentemente, demonstrou-se o potencial do *deep learning* aplicado a exames simples, como o eletrocardiograma (ECG). Um estudo conduzido pela Mayo Clinic, utilizando mais de 7.500 pares de ECG e biópsias, desenvolveu um modelo de IA capaz de detectar RCA moderada a grave com uma AUC de 0,84 e sensibilidade de 95%⁶⁹. Em uma fase prospectiva de prova de conceito, o modelo

atingiu 100% de sensibilidade, sugerindo o ECG-IA como uma ferramenta de triagem remota e rápida.

Contudo, é razoável inferir que, se modelos de IA aplicados a sinais elétricos unidimensionais do ECG já apresentam resultados tão expressivos, a aplicação dessas ferramentas à RMC possui um potencial ainda superior. Por ser um método de imagem multiparamétrico, que oferece dados tridimensionais detalhados sobre a estrutura, função e caracterização tecidual milimétrica do miocárdio, a RMC fornece um substrato de dados muito mais rico e complexo. A integração da IA para analisar padrões de mapeamento tecidual e realce tardio, imperceptíveis à análise visual padrão, tende a elevar a precisão diagnóstica a patamares que poderão, em breve, reduzir drasticamente a necessidade de protocolos invasivos de biópsia.

Não obstante as contribuições deste trabalho, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiramente, trata-se de uma análise unicêntrica com um tamanho amostral relativamente restrito, o que pode limitar a generalização dos achados para centros com diferentes protocolos de imunossupressão ou perfis populacionais. Além disso, o número reduzido de eventos de rejeição de alto grau (graus 2R e 3R) pode ter impactado o poder estatístico da análise multivariada, dificultando a identificação de outros preditores independentes além do RTM e dos volumes do VD. Consequentemente, os amplos intervalos de confiança observados reforçam a necessidade de prudência na interpretação dos dados.

Adicionalmente, houve uma variabilidade inerente no intervalo de tempo entre a RMC e a EMB (intervalo médio de $-0,4 \pm 3,6$ dias). Considerando que a rejeição celular aguda pode ser um processo dinâmico e de rápida evolução, essa variação no intervalo pode afetar a correlação direta entre os achados de imagem e o estado histológico no momento da biópsia.

Outro ponto relevante foi a impossibilidade de realizar a avaliação quantitativa do mapeamento T2 devido às limitações técnicas do equipamento durante o período de coleta. Embora o T1 nativo e o VEC sejam marcadores sensíveis de injúria tecidual, o mapeamento T2 poderia ter fornecido informações complementares específicas sobre o edema miocárdico, potencialmente aumentando a acurácia diagnóstica global. Por fim, a natureza transversal da análise de acurácia não permite inferências sobre o valor prognóstico a longo prazo dessas métricas. Estudos

multicêntricos prospectivos, com coortes ampliadas e protocolos multiparamétricos padronizados, são necessários para validar estes resultados e consolidar o papel da RMC na fase precoce do pós-transplante.

6. Conclusão

A acurácia do mapeamento T1 para o diagnóstico de RCA nos primeiros 60 dias pós-transplante foi moderada em relação à BEM. Contudo, tanto o T1 nativo quanto o VEC apresentaram elevações significativas nos casos de rejeição $\geq 2R$. O comportamento desses parâmetros mostrou-se dinâmico, com redução dos valores após o tratamento específico, o que sugere sua utilidade no monitoramento da resposta terapêutica. Na análise multivariada, o VDFVDi e a presença de RTM emergiram como os únicos preditores independentes para a ocorrência de rejeição significativa. A realização de estudos multicêntricos, a integração de modelos multiparamétricos e a inclusão de biomarcadores são fundamentais para consolidar o papel da RMC na redução segura das biópsias de vigilância rotineira.

7. Referências

1. López-Sainz Á, et al. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):385-94.
2. Vilalta A. Cost and use trends of endomyocardial biopsy in heart transplant patients: a 4-year claims data analysis. *Transplant Proc.* 2023;55(9):2186-90.
3. Holzhauser L, et al. The end of endomyocardial biopsy?: a practical guide for noninvasive heart transplant rejection surveillance. *JACC Heart Fail.* 2023;11(3):263-76.
4. Anthony C, et al. Diagnostic performance of native T1, T2, and extracellular volume mapping for cardiac allograft rejection. *JACC Heart Fail.* 2025;13(9):102554.
5. Yang Y, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance characteristics and dynamic changes in asymptomatic heart-transplanted patients. *Eur Radiol.* 2023;33(7):4600-10.
6. Costanzo MR, 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.
7. Stewart S, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710-20.
8. Colvin MM, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1608-39.
9. Tambur AR, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation.* 2005;80:1019-25.
10. Berry GJ, et al. The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(12):1147-62.
11. Campos IW, et al. Patterns and risk factors for rehospitalizations within the first 90 days following discharge after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2024;56(8):1790-97.
12. Bacal F, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89.

13. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J*. 1962;3:537-43.
14. Seferović PM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):854-71.
15. Bermpeis K, et al. Safety of right and left ventricular endomyocardial biopsy in heart transplantation and cardiomyopathy patients. *JACC Heart Fail*. 2022;10(12):963-73.
16. Marboe CC, et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT Grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(7 Suppl):S219-26.
17. Jamil AK, et al. Trends in post-heart transplant biopsies for graft rejection versus nonrejection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34(3):345-48.
18. Fitzsimons S, Evans J, Parameshwar J, et al. Utility of troponin assays for exclusion of acute cellular rejection after heart transplantation: a systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):631-38.
19. Fitzsimons SJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin is not associated with acute cellular rejection after heart transplantation. *Transplantation*. 2022;106(5):1024-30.
20. Velleca A, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(5):e1-e141.
21. Arnau-Vives MA, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(7):850-56.
22. Kittleson MM, et al. The change in B-type natriuretic peptide levels over time predicts significant rejection in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):704-09.
23. Garrido IP, et al. Usefulness of serial monitoring of B-type natriuretic peptide for the detection of acute rejection after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1149-53.
24. Zhu V, et al. Diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide and N-terminal-pro brain natriuretic peptide to detect complications of cardiac transplantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023;37(3):100774.

25. Deng MC, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant*. 2006;6(1):150-60.
26. Pham MX, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010;362(20):1890-900.
27. Kobashigawa J, et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):557-64.
28. Moayedi Y, et al. Risk evaluation using gene expression screening to monitor for acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):51-58.
29. Lo YM, et al. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients. *Lancet*. 1998;351(9112):1329-30.
30. De Vlaminck I, et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med*. 2014;6(241):241ra77.
31. Khush KK, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: a prospective multicenter study. *Am J Transplant*. 2019;19(10):2889-99.
32. Agbor-Enoh S, et al. Cell-free DNA to detect heart allograft acute rejection. *Circulation*. 2021;143(12):1184-97.
33. Khush K, et al. Surveillance with dual noninvasive testing for acute cellular rejection after heart transplantation: outcomes from the Surveillance HeartCare Outcomes Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2024;43(9):1409-21.
34. Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.
35. Cruz CBBV, et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19(1):6.
36. Xourgia E, et al. Speckle-tracking echocardiography of left and right ventricle and acute cellular rejection in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2025;41(4):669-79.
37. Wisenberg G, et al. Diagnostic applicability of magnetic resonance imaging in assessing human cardiac allograft rejection. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):130-36.

38. Marie PY, et al. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):825-31.
39. Kriehoff C, et al. Assessment of sub-clinical acute cellular rejection after heart transplantation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. *Eur Radiol*. 2014;24(10):2360-71.
40. Parsai C, et al. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):54.
41. Almufleh A, et al. Diffuse subepicardial late gadolinium enhancement after heart transplant: a potentially ominous finding. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1687.e3-1687.e7.
42. Lawson AA, et al. Late-gadolinium enhancement is common in older pediatric heart transplant recipients and is associated with lower ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023;25(1).
43. Hughes A, et al. Myocardial fibrosis and prognosis in heart transplant recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10).
44. Han D, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for cardiac transplant rejection: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2337-49.
45. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum*. 1970;41(2):250-1.
46. Messroghli DR, et al. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-46.
47. Haaf P, et al. Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):89.
48. Messroghli DR, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1).
49. Ferreira VM, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58.

50. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol.* 2018;109:223-34.
51. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV measurement: underlying concepts and technical considerations. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11 Pt 2):2332-44.
52. Yang Y, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance characteristics and dynamic changes in asymptomatic heart-transplanted patients. *Eur Radiol.* 2023;33(7):4600-10.
53. Chaikriangkrai K, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jul;13(7):1521-30.
54. Abbasi MA, et al. Multiparametric cardiac magnetic resonance imaging detects altered myocardial tissue and function in heart transplantation recipients monitored for cardiac allograft vasculopathy. *J Cardiovasc Imaging.* 2022;30(4):263-75.
55. Dolan RS, 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.
56. Imran M, et al. Native T1 mapping in the diagnosis of cardiac allograft rejection: a prospective histologically validated study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 2):1618-28.
57. Sade LE, et al. 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):1601-14.
58. Anthony C, et al. Cardiovascular magnetic resonance for rejection surveillance after cardiac transplantation. *Circulation.* 2022;145(25):1811-24.
59. Schulz-Menger J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):19.
60. Carbone I, et al. Importance of reference muscle selection in quantitative signal intensity analysis of T2-weighted images of myocardial edema using a T2 ratio method. *Biomed Res Int.* 2015;2015:232649.
61. Obuchowski NA, et al. ROC curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem.* 2004;50(7):1118-25.

62. Gemelli M, et al. Rejection requiring treatment within the first year following heart transplantation: the UNOS insight. *J Pers Med*. 2023;14(1):52.
63. Moreira MDCV, Renan Cunha-Melo J. Chagas disease infection reactivation after heart transplant. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):106.
64. Haddad F, et al. Right ventricular dysfunction predicts poor outcome following hemodynamically compromising rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(4):312-19.
65. Carrion LJB, et al. Impaired right ventricular function in heart transplant rejection. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):638-44.
66. Bacal F, et al. Normalization of right ventricular performance and remodeling evaluated by magnetic resonance imaging at late follow-up of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12):2031-36.
67. Soslow JH, et al. Cardiac magnetic resonance imaging noninvasively detects rejection in pediatric heart transplant recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):e013456.
68. Aquaro GD, et al. Prognostic value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2439-48.
69. Adedinsewo D, et al. Non-invasive detection of cardiac allograft rejection among heart transplant recipients using an electrocardiogram based deep learning model. *Eur Heart J Digit Health*. 2023;4(2):71-80.

8. Anexos

Anexo A: Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

4658/18 1009

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP	
---	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Métodos não invasivos para o diagnóstico de rejeição celular e mediada por anticorpos em pacientes transplantados cardíacos

Pesquisador: Fabiana Goulart Marcondes Braga

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 86764218.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.831.550

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para a inclusão de um subprojeto ao estudo aprovado "Métodos não invasivos para o diagnóstico de rejeição celular e mediada por anticorpos em pacientes transplantados cardíacos. Os pesquisadores enviaram relatórios de atividades e estão solicitando a inclusão do estudo "Avaliação de rejeição aguda em pacientes transplantados cardíacos com ressonância nuclear magnética e MAPA T1". Foi enviada a versão revisada do TCLE, cronograma de execução e custos. O subprojeto é pertinente dentro do estudo aprovado, não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa e é de grande relevância para a especialidade médica que será desenvolvido.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para Inclusão do subprojeto "Avaliação de rejeição aguda pela ressonância nuclear magnética em pacientes transplantados cardíacos" e dos pesquisadores Luís Paulo de Miranda Araújo Soares, Roberto Neri Dantas Junior e Cesar Higa Nomura. No subprojeto proposto os pesquisadores vão determinar a prevalência de Disfunção Primária de Enxerto nos pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco em nossa instituição, avaliando preditores clínicos e laboratoriais, o perfil de expressão gênica tecidual e a função mitocondrial dos pacientes com DPE e comparar com os pacientes que não desenvolveram DPE. Os objetivos do subprojeto estão claros e estão de acordo com o projeto já aprovado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 3.831.550

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O subprojeto proposto não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta do subprojeto está de acordo com a proposta principal do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A nova versão do TCLE está adequada para o desenvolvimento do estudo.

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1477105_E2.pdf	22/11/2019 08:01:06		Aceito
Outros	cronograma_sub_luis.docx	22/11/2019 07:58:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TX_MAPAT1.docx	22/11/2019 07:58:02	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_riscado_revisado.docx	22/11/2019 07:57:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	form_emenda.pdf	22/11/2019 07:57:28	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SUB_REVISADO.docx	22/11/2019 07:57:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_comite.pdf	22/11/2019 07:51:04	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	subprojeto.doc	08/05/2019 16:00:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.631.550

Outros	Relatorio.pdf	08/05/2019 16:00:00	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	orcamentoassinado.pdf	08/05/2019 15:59:49	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	justificativa_TCLE.pdf	08/05/2019 15:59:25	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_Samuel.docx	08/05/2019 15:59:00	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_pos.pdf	08/05/2019 15:58:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	02/04/2018 18:44:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	02/04/2018 18:43:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_recursos_financeiros_2018_16_02_signed.pdf	16/02/2018 11:52:38	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
Outros	Avaliacao_Antecipada_CAPPESQ.pdf	16/02/2018 10:37:05	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
Outros	Biorrepositorio_TX_2018_15_02.pdf	16/02/2018 10:36:32	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2018_08_02.pdf	16/02/2018 10:35:58	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	16/02/2018 10:35:37	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TX_Rejeicao_Transcriptoma_08_02_18_signed.pdf	16/02/2018 10:35:16	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/02/2018 10:34:51	Fabiana Goulart Marcondes Braga	Aceito

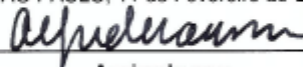
Situação do Parecer:

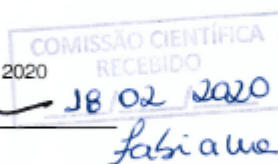
Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Fevereiro de 2020


Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))



Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. Dados da pesquisa:

Título da pesquisa: **Avaliação de rejeição aguda em transplante cardíaco com ressonância nuclear magnética – MAPA T1.**

Pesquisador principal: Luís Paulo de Miranda Araújo Soares

Departamento/Instituto: Núcleo de Transplante Cardíaco – Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC.FMUSP)

De acordo com a resolução [466/2012](#) os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa.

II. Descrição e objetivo da pesquisa:

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: **“Avaliação de rejeição aguda em transplante cardíaco pela ressonância nuclear magnética – MAPA T1”.**

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o senhor (a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas, e o senhor (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá rubricar e assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o senhor (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

1. Apresentação do estudo e objetivo

A insuficiência cardíaca é uma condição em que o coração é incapaz de bombear o sangue em quantidade suficiente para dar resposta às necessidades do corpo. Esta condição pode ser decorrente de dilatação do coração por

diferentes causas como infarto agudo do miocárdio, hipertensão, etilismo (beber), doença de Chagas, alterações genéticas, doenças restritivas, doenças de depósito, infecções virais e diversas outras. Apesar dos avanços no tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca, uma parcela dos pacientes com esta condição permanece com sintomas de cansaço, falta de ar, inchaço, dificuldade para fazer esforço que limitam suas atividades diárias.

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para pacientes que não melhoram dos sintomas mesmo após o uso de medicações adequadas. Apesar do grande sucesso do transplante nas últimas décadas, algumas complicações podem ocorrer ao longo dos primeiros anos após o transplante e podem limitar seu retorno à vida normal. Dentre estas complicações, uma das mais frequentes é a rejeição aguda que se trata de inflamação do coração transplantado por ativação do sistema imunológico do paciente pela presença de um órgão novo em seu corpo. Mesmo com o uso adequado das medicações que reduzem a sua imunidade como prednisona, ciclosporina ou tacrolimus, micofenolato ou azatioprina, sirolimus ou everolimus, é preciso monitorar rejeição para detectá-la o mais precoce possível e tratar antes que gere sintomas e prejudique o paciente transplantado.

Para identificar a presença de rejeição, a única forma até o momento é através da biópsia endomiocárdica (retirar uma pequena amostra do coração). Este procedimento, embora seja de baixo risco, é um exame invasivo, que necessita de uma punção (picada) pelo pescoço ou pela perna para retirar um pequeno fragmento de músculo do coração para análise. No segmento ao longo do primeiro ano após o transplante, o paciente necessita realizar esta biópsia com 15-20 dias, 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o transplante e sempre que há suspeita clínica de rejeição. Apesar de ser a única forma segura de identificar rejeição até o momento, ela reflete apenas uma pequena porção do músculo cardíaco, que pode não detectar o que está acontecendo em todo coração.

Considerando ser um procedimento invasivo, até o momento essencial no acompanhamento pós transplante cardíaco, mas que reflete apenas parte do que pode estar acontecendo no coração naquele determinado momento, estamos buscando encontrar marcadores no sangue, no tecido ou em exames de imagem que possam identificar rejeição aguda de forma mais eficaz e talvez, no futuro, evitar a realização da biópsia endomiocárdica tão frequentemente.

A nossa intenção neste estudo é:

- Identificar marcadores de rejeição aguda no sangue, no tecido ou em exame de imagem.

Sua participação neste estudo consiste na realização de ressonância nuclear magnética do coração no período de uma semana antes da biópsia

endomiocárdica que ocorre em torno de 30 dias após o transplante. Além disso, um dos fragmentos (pedaços) obtidos pela biópsia no dia do transplante e nas biópsias de rotina será armazenado em soro fisiológico para análise futura. Este fragmento será usado exclusivamente para o estudo. Um fragmento do coração explantado (retirado) também será guardado e analisado posteriormente.

2. Exames que poderão ser realizados e riscos:

Biópsia endomiocárdica: é um exame realizado de rotina no INCOR para pacientes transplantados cardíacos após 15-20 dias; 30 dias; 3 meses; 6 meses e 12 meses, assim como sempre que há suspeita clínica de rejeição. A biópsia é realizada, após anestesia local, através da passagem de um cateter por uma veia no pescoço ou na região inguinal (virilha) até atingir o coração para retirar um pequeno fragmento (pedaço) de músculo cardíaco para análise. Para avaliação de rejeição são retirados rotineiramente 5-6 fragmentos, sendo que um deles será armazenado para o estudo. Como será puncionada uma veia (picada), o(a) senhor(a) poderá sentir um pouco de dor no local da picada e pode aparecer um pequeno hematoma (pequena mancha roxa) neste local. O(a) senhor(a) não precisará realizar nenhuma biópsia extra por causa do estudo. Os exames serão obtidos apenas quando o senhor(a) necessitar da biópsia para o seu acompanhamento.

Ressonância nuclear magnética do coração : se trata de um exame de imagem com duração de cerca de 30 minutos em um aparelho em forma tubular que capta imagens de alta definição do coração. O exame pode gerar desconforto por ser realizado em local fechado, não sendo indicado para quem possui claustrofobia (doença que causa sensação de desespero por estar em local fechado). Além disso, para a realização do exame, será necessário puncionar (picar) uma veia para injeção de contraste. O contraste não pode ser utilizado por paciente com insuficiência renal e tem uma pequena chance de causar alergia. A qualquer momento do exame, ele pode ser interrompido se o senhor(a) sentir qualquer desconforto, sem nenhum impacto no seu segmento no transplante.

3. Benefícios para o participante:

Participando deste estudo o(a) senhor(a) estará realizando uma avaliação bem completa do coração transplantado, com exames bastante específicos que permitem avaliação de rejeição. O(a) senhor(a) estará nos ajudando a tentar identificar um marcador de rejeição que possa ser obtido de forma não invasiva possibilitando no futuro evitar a realização de biópsia sendo miocárdicas tão frequentemente.

4. Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O

principal investigador é a **Dra. Fabiana Goulart Marcondes – Braga** que pode ser encontrada no endereço Av.Dr.Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, B11– telefone: 266-5482 e que poderá esclarecer suas dúvidas. Se o senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, telefone: (11)2661-7585/2661-1548/2661-1549. Email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

5. Participação voluntária:

A participação do senhor(a) nesse estudo é voluntária e caso o senhor(a) não queira participar não haverá prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Caso o senhor (a) escolha participar desse estudo, é garantida a liberdade de retirada de seu consentimento e do material biológico armazenado em biorrepositório a qualquer momento, deixando assim de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Se por ventura houver sobra de material biológico e houver a possibilidade de usar para um novo estudo, o senhor será convocado e consultado para este novo uso e isto ocorrerá somente após o seu consentimento.

6. Direito de confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, ou seja, sua identidade será sempre preservada.

7. Informações sobre resultados:

O senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dessa pesquisa, quando o estudo ainda estiver acontecendo, e/ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores, porém é importante frisar que as análises serão realizadas apenas ao final do estudo.

8. Despesas e compensações:

Não há previsão de recompensas pela sua participação no estudo. Também não haverá despesas pessoais para o senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas relacionados a essa pesquisa. Se existir qualquer despesa adicional relacionada a esse estudo, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa. Em caso de algum dano à sua saúde decorrente do estudo, é garantido ao senhor(a) todo o atendimento médico na Instituição sem nenhum custo.

9. Outras informações:

O pesquisador deste estudo se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para fins de pesquisa, podendo haver estudos futuros, que só

serão realizados com prévia aprovação do Comitê de Ética.

Caso ocorra algum dano à sua saúde decorrente da participação nesta pesquisa, o(a) senhor(a) será atendido pela médica assistente do Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor, Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 10º andar, B12 – telefone: (11) 2661-548

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Eu discuti com a Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga sobre e/ou Luís Paulo de Miranda Araújo Soares a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim 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 e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

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

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:.....

SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:.....

SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Métodos não invasivos para o diagnóstico de rejeição celular e mediada por anticorpos em pacientes transplantados cardíacos

PESQUISADOR: Dra.Fabiana Goulart Marcondes-Braga

NÚMERO INSCRIÇÃO CRM: 104091

CARGO/FUNÇÃO: Médica

UNIDADE DO HCFMUSP: Núcleo de Transplante Cardíaco InCor HC FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Anexo C: Certificado de premiação de 1º lugar, no formato Oral, na modalidade Melhores Temas Livres – Jovem Pesquisador do 80º Congresso Brasileiro de Cardiologi



**80º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA**





Acesse o QR Code
ao lado para saber
como resgatar
seus prêmios.

CERTIFICADO

MAPEAMENTO T1 PARA DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO AGUDA CELULAR PRECOCE NO TRANSPLANTE CARDÍACO

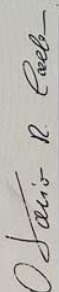
Certificamos que o trabalho

dos autores **Luis Paulo Miranda Araujo Soares; Roberto Nery Dantas Jr; Iascara Wosniak Campos; Luis Fernando Bernal Costa Seguro; Mônica Samuel Avila; Sandrigo Mangini; Fabiana Goulart Marcondes-Braga; Cesar Higa Nomura; Fernando Bacal**, foi premiado em **Primeiro Lugar**, no formato **Oral**, na modalidade **Melhores Temas Livres – Jovem Pesquisador**, durante o **80º Congresso Brasileiro de Cardiologia**, realizado de **18 a 20 de setembro de 2025**, no Distrito Anhembi – Centro de Convenções, em São Paulo/SP, Brasil.

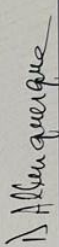
São Paulo, 20 de setembro de 2025.



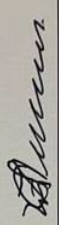
Paulo Caramori
Presidente do Conselho Administrativo
da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Otávio Rizzi Coelho
Presidente do 80º Congresso
Brasileiro de Cardiologia



Denilson C. de Albuquerque
Coordenador da Comissão Executiva do
80º Congresso Brasileiro de Cardiologia



Fabiana Marcondes-Braga
Coordenadora da Comissão
de Temas Livres