



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Mariana Moraes Contti

TRANSPLANTE RENAL ASSOCIADO A
REDUÇÃO DE FIBROSE MIOCÁRDICA:
ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu
2018

Mariana Moraes Contti

**TRANSPLANTE RENAL ASSOCIADO A
REDUÇÃO DE FIBROSE MIOCÁRDICA:
ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Contti, Mariana Moraes.

Transplante renal associado a redução de fibrose
miocárdica : estudo de ressonância magnética / Mariana
Moraes Contti. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101134

1. Ressonância magnética. 2. Fibrose. 3. Miocárdio -
Doenças. 4. Transplante de rins.

Palavras-chave: Fibrose miocárdica; Ressonância Magnética
Cardíaca; T1 nativo; Transplante Renal.

Epígrafe

*“Dar-vos-ei coração novo
e porei dentro de vós espírito novo;
tirarei de vós o coração de pedra
e vos darei coração de carne.”*

Ezequiel 36:26

Agradecimentos

Ao Deus que nos dá coração novo e tem o domínio de todas as coisas, toda honra e toda glória, pelos séculos dos séculos.

Aos meus pais, Nery e Bernadete, por me amarem do jeito que sou, sempre. Ao meu irmão Nery Neto, por me ensinar o benefício da dúvida. À Tia Eliane, Tio Ângelo, Josi, Guilherme e Angélica, pela presença na distância.

Ao Marcel, por me trazer a calma e a temperança. Por me escutar, mesmo nos dias que nem eu mesma me aguento.

Ao meu orientador, Prof Dr Luis Gustavo Modelli de Andrade, por ter me dado a oportunidade de realizar esse sonho e por achar que sempre vai dar certo. Pelo exemplo de seriedade com que lida com sua vocação. À Dra. Maria Fernanda Carvalho (*in memoriam*), pelo legado que deixou, pela transparência e dedicação. Saudades.

Ao Radiologista Maurício Barbosa por ter construído junto esse projeto, fazer todas as medidas do T1 e responder com tanta presteza aos meus questionamentos. À Cardiologista Alejandra Mauricio pelo auxílio na análise das imagens e nos laudos.

Ao Prof Dr Pasqual Barreti, Prof Dr André Luis Balbi, Prof Dr Luis Cuadrado Martin, Prof^a Dr^a Jacqueline Caramori, Prof^a Dr^a Daniela Ponce, Prof^a Dr^a Vanessa dos Santos Silva, Prof Dr João Henrique Castro, por me ensinarem, em diferentes matizes, a executar com excelência um ofício. Ao Dr. Celestino Júnior Bussinguer Pereira, pelos primeiros passos na Nefrologia.

À Hong Si Nga, Paula Dalsoglio, Mariana Valiatti, Guilherme Palhares e Henrique Takase por dividirem as alegrias e angústias do transplante. Ao Rogério Carvalho, Vanessa Banin, Dayana Bitencourt, Welder Zamoner, Soraya Zamoner, Alexandre Brabo, Pamela Falbo pelo convívio e compartilhamento de experiências. Aos meus colegas de residência em Nefrologia, Miguel Ernandes

Neto e Rodrigo Hagemann e aos colegas Nefrologistas do Hospital Estadual de Bauru.

À Biomédica Patrícia Sanches e aos auxiliares de enfermagem Anísio Silva e Ângela da Luz por estarem presentes comigo em todas as noites de realização dos exames, e apesar do cansaço, receberem os pacientes com um sorriso no rosto.

À toda equipe da secretaria do transplante: Ariane Bravin, Thaina Previatto, Paula Marinho, Vera Lucia, Marcele Jorge, Patrícia Corvino, Erica Jane, Debora, Jessica, Priscila e Maria, e à equipe da enfermagem de transplantes, por desempenharem com zelo seu papel.

Aos meus queridos pacientes, que aceitaram participar deste estudo com tanta disposição.

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu, por ter me cedido espaço para realizar os exames.

À minha família de Botucatu: João e Rosana, Vitinho, Roberta e Matheus, Felipe e Jessica, Ivani, Pedro, Pedrinho e Ana Júlia por estarem sempre prontos a me socorrer, orar por mim, rir e chorar comigo, e me oferecer uma comida gostosa.

Ao Reverendo Jônatas Rodrigues e Edleia Rodrigues pelo carinho e aos irmãos da Igreja Presbiteriana do Jardim Paraíso, Jamil e Sandra pelas orações.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	Acidente vascular encefálico
BRA	Bloqueadores dos receptores da angiotensina II
DCV	Doenças cardio-vasculares
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DRC	Doença Renal Crônica
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ECO	Ecocardiograma
EVR	Everolimo
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FK	Tacrolimo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
HSA	Hemorragia subaracnóidea
Ht	Hematócrito
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
Id	Identificação
iECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
MEC	Matriz extracelular
MFS	Micofenolato Sódico
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
MVEi	Massa do ventrículo esquerdo indexada

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Parada cardiorrespiratória
PDN	Prednisona
PPVE	Parede posterior do ventrículo esquerdo
PTH	Paratormônio
RM	Ressonância Magnética
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
ROI	Região de interesse
SI	Septo interventricular
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SRL	Sirolimo
T	Tesla
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tempo de eco
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TR	Tempo de recuperação
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VD	Ventrículo Direito
VDF	Volume diastólico final
VDFi	Volume diastólico final indexado
VE	Ventrículo Esquerdo
VEC	Volume Extracelular
VEJ	Volume ejetivo
VEJi	Volume ejetivo indexado
VSF	Volume sistólico final
VSFi	Volume sistólico final indexa

RESUMO

A ressonância magnética cardíaca (RMC), usando o T1 nativo, é considerado método não invasivo para avaliar fibrose miocárdica sem necessidade de usar contraste paramagnético. Até o momento não há dados a respeito do T1 nativo após o transplante renal. O objetivo primário deste estudo foi avaliar mudanças no T1 nativo do miocárdio, seis meses após o transplante renal. Foram analisados prospectivamente, 44 pacientes transplantados renais, os quais foram submetidos a 2 exames de RMC (3T): o 1º nos 10 dias iniciais do transplante, e o 2º realizado seis meses após. O tempo do T1 nativo foi medido na região médio-septal e diminuiu significativamente de 1.331 ± 52 ms (inicial) para 1.298 ± 42 ms, seis meses após o transplante ($p = 0,001$). Os pacientes foram divididos em 2 grupos segundo o algoritmo de *cluster*: no *cluster-1* ($n=30$), a massa do ventrículo esquerdo indexada (MVEi) foi menor, e não foi encontrado nenhum paciente portador de diabetes. No *cluster-2* ($n=14$), a MVEi foi maior, e 100% dos pacientes eram diabéticos. A diminuição do T1 nativo foi significativa apenas nos pacientes do *cluster-1* ($p = 0,001$). Concluindo, o tempo de T1 nativo do miocárdio diminuiu significativamente seis meses após o transplante renal, fato que pode estar associado com regressão da fibrose reativa. O grupo de pacientes que apresentou maior prevalência de diabetes e maior MVEi não alcançou diminuição do T1.

Palavras-Chave: Fibrose miocárdica; Ressonância Magnética Cardíaca; T1 nativo; Transplante Renal.

ABSTRACT

The measurement of native T1 through cardiac magnetic resonance (CMR) is a noninvasive method of assessing myocardial fibrosis without gadolinium contrast. No studies so far have evaluated native T1 after renal transplantation. The primary aim of the current study is to assess changes in the myocardium native T1 six months after renal transplantation. We prospectively evaluated 44 renal transplant patients who were undergoing two 3-Tesla CMR exams: baseline at the beginning of transplantation and the second after six months. The native T1 time was measured in the midseptal region and decreased significantly from $1,331 \pm 52$ ms at the baseline to $1,298 \pm 42$ ms 6 months after transplantation ($p = 0.001$). The patients were split into two groups through a two-step cluster algorithm: in cluster-1 ($n = 30$) the left ventricular mass index (LVMI) was lower, and no patient with diabetes was found. In cluster-2 ($n = 14$) the LVMI and diabetes prevalence were higher. Decrease in native T1 values was significant only in the patients in cluster-1 ($p = 0.001$). In conclusion, the native myocardial T1 time decreased significantly six months after renal transplant, which may be associated with the regression of the reactive fibrosis. The patients with greater baseline LVMI and the diabetic group did not reach a significant decrease in T1.

Keywords: Myocardial fibrosis; Cardiac Magnetic Resonance; Native T1; Kidney transplantation.

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVO	22
2.1 - Objetivo primário	22
2.2 - Objetivos secundários	22
3. PACIENTES E MÉTODOS	24
3.1 - População em estudo	24
3.2 - Critérios de Inclusão	24
3.3 - Critérios de Exclusão	24
3.4 - Grupos	25
3.5 - Desfechos	25
3.6 - Protocolo do exame de Ressonância Magnética Cardíaca	25
3.7 - Análise das imagens	28
3.8 - Análise estatística	28
3.8.1 - Cálculo do tamanho da amostra	28
3.8.2 - Estatística Descritiva e comparações entre grupos	28
3.8.3 - Análise de <i>cluster</i>	29
4. RESULTADOS	31
4.1 - Participantes	31
4.2 - Uso de medicamentos não imunossupressores	33
4.3 - Parâmetros clínicos e bioquímicos	34
4.4 - Exame de Ressonância Magnética Cardíaca	35
4.4.1 - Ventrículo Esquerdo	35
4.4.2 - Ventrículo Direito	38
4.4.3 - Análise do T1 nativo (desfecho primário)	39
4.5 - Análise de <i>cluster</i>	44

4.6 - Correlações.....	50
4.7 - Correlações com a Diferença de T1 (análise evolutiva)	51
4.8 - Análise Multivariada	52
5. DISCUSSÃO	54
5.1 - Uso de medicamentos não imunossupressores.....	55
5.2 - Parâmetros clínicos e bioquímicos	55
5.3 - Exame de Ressonância Magnética Cardíaca	56
5.4 - Análise de <i>cluster</i>	58
5.5 - Pontos fortes do estudo	59
5.6 - Limitações do estudo	59
6. CONCLUSÃO	62
7. REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE	73
ANEXOS	76

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) estágio 5 apresentam risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV)^{1,2}. Isso se deve não somente a maior prevalência neste grupo de fatores de riscos tradicionais, mas também dos não tradicionais³. Os fatores não tradicionais incluem ativação do sistema renina-angiotensina, aumento do fluido extracelular, alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, anemia, desnutrição, aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica, níveis elevados de homocisteína, alterações diretas das toxinas urêmicas e do sistema trombótico, aumento da rigidez arterial, instabilidade autonômica e hiperatividade simpática^{4,5}. Devido a estes fatores, mudanças ocorrem tanto na estrutura quanto na função cardíacas, ocasionando Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), dilatação do Ventrículo Esquerdo (VE) e fibrose miocárdica⁶.

Um estudo *post-mortem* realizado em pacientes com DRC, porém sem doença arterial coronariana, mostrou que mais de 90% deles apresentaram fibrose miocárdica e expansão dos compartimentos de matriz extracelular (MEC) na análise histológica. Este estudo também mostrou que a extensão e a gravidade da fibrose miocárdica foram melhores preditores de óbito em pacientes com doença renal crônica⁷.

O acúmulo de proteínas da MEC no interstício cardíaco que ocorre na fibrose miocárdica ocasiona aumento da rigidez do VE e impedimento do seu preenchimento diastólico, podendo levar ao desenvolvimento de arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita de origem cardíaca^{8,9}.

Até o momento, três mecanismos de fibrose miocárdica foram descritos⁹:

1. Fibrose intersticial reativa, que acontece comumente em pacientes hipertensos e diabéticos, secundária à ativação neuro-humoral. Os principais mediadores celulares envolvidos são Angiotensina II, Aldosterona e Endotelina-I¹⁰⁻¹², os quais estimulam os miofibroblastos a aumentar a produção e deposição de colágeno na MEC. Ocorre sem existir necrose dos cardiomiócitos.
2. Fibrose intersticial infiltrativa, menos comum, caracterizada por deposição de substâncias insolúveis, como glicosfingolipídeos na doença de Fabry.
3. Fibrose reparativa, configurando o mecanismo clássico que se segue à necrose celular e à consequente reação inflamatória, já descrita em animais e em humanos na presença de hipertrofia secundária à sobrecarga de pressão, após isquemia e nas miocardiopatias de diferentes etiologias. Ocorre devido à perda de miócitos por necrose e/ou apoptose¹²⁻¹⁵.

O desenvolvimento de fibrose miocárdica na DRC estágio 5 é complexo e multifatorial. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem papel fundamental na sua patogênese, mas não é a única envolvida. Sabe-se que pacientes com doença cardíaca hipertensiva sem DRC desenvolvem HVE, disfunção diastólica e fibrose miocárdica relacionados a fatores hemodinâmicos e humorais. Em estágios precoces da DRC, a HAS continua sendo fundamental para o desenvolvimento da fibrose miocárdica, mas sua influência (ainda que importante) diminui à medida que os estágios progredem. Assim, os fatores de risco não tradicionais devem ser considerados na patogênese da fibrose miocárdica, já que a prevalência de HVE, disfunção diastólica e níveis de fibrose miocárdica são significativamente maiores em pacientes hipertensos com DRC comparados aos hipertensos sem DRC. Desse modo, rigidez arterial, ativação do

sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), expansão do volume intravascular, estresse oxidativo, inflamação sistêmica e anemia, são todos fatores contribuintes para hipertrofia da célula miocárdica e remodelamento do VE em pacientes com DRC. Respostas fisiopatológicas a essas mudanças provocam a ativação de vias que aumentam a produção de colágeno pertencente à MEC, levando a fibrose⁹.

O desenvolvimento de fibrose reativa e sua progressão para fibrose reparativa acontecem como um processo contínuo. Enquanto a fibrose reparativa é irreversível, a reativa pode ser revertida, pois ocorre no processo patológico precoce⁹.

O transplante renal, por sua vez, está associado à redução da mortalidade cardiovascular quando comparado aos pacientes que permanecem em diálise na lista de espera para transplante¹⁶. Esse fato foi inicialmente atribuído à melhora significativa da HVE, comprovada por meio do Ecocardiograma (ECO)¹⁷. Tal exame, entretanto, tem suas limitações, pois pode sofrer variações das medidas do VE induzidas por alterações na condição volêmica em pacientes em hemodiálise¹⁸. Por outro lado, a ressonância magnética cardíaca (RMC) mostrou ser mais precisa que o ECO para avaliar as dimensões do VE e medir a HVE¹⁹, até mesmo na população com DRC^{20,21}. Quando Patel *et al* utilizaram a RMC, no entanto, observaram que os pacientes submetidos a transplante renal não apresentaram regressão significativa da HVE comparados àqueles que permaneceram em diálise na lista de espera para transplante²². Esses dados contraditórios foram explicados pelo fato de a redução da massa do VE, observada ao ECO, acontecer por decréscimo no diâmetro ventricular devido a melhora da sobrecarga de volume após o transplante, e não por diminuição real da espessura do miocárdio²³. Para esclarecer essa contradição seria necessário utilizar outros métodos, mais

precisos que o ECO, ou atribuir a diminuição da mortalidade cardiovascular pós-transplante a outros efeitos que não a HVE.

Outro fator que contribui para o aumento da morbi-mortalidade cardiovascular do paciente com DRC e que possivelmente diminui após o transplante renal é a fibrose miocárdica. Isso foi inicialmente descrito em estudo *post-mortem*, o qual mostrou que a fibrose miocárdica progrediu ao longo do tempo nos pacientes em diálise para fibrose reparativa, mas regrediu parcialmente em pacientes que receberam transplante renal⁷.

A identificação da fibrose miocárdica é realizada com biópsia endomiocárdica, porém é um procedimento passível de erro amostral e tem significativa morbimortalidade^{24,11}. Por isso, faz-se necessário usar medidas de fibrose não invasivas. Técnicas de imagem que permitam detecção segura, confiável e precoce de fibrose miocárdica podem melhorar a estratificação de risco da doença e atuar como biomarcador na pesquisa clínica.

A medida da fração de volume extracelular (VEC) é um método da RMC que propõe detectar e quantificar fibrose miocárdica^{25,26}. Os mapas de VEC são baseados na aferição da constante do tempo de relaxamento longitudinal pré e pós contraste paramagnético, e são calibrados usando o valor do hematócrito²⁷, ou seja, caracterizam a distribuição do contraste na célula miocárdica em relação à concentração sanguínea²⁸. Essa técnica mostrou correlação com o volume de colágeno²⁹ (eliminando o volume como fator de confusão) e é um assunto promissor para avaliar as cardiomiopatias não isquêmicas e o processo de envelhecimento³⁰. Os valores de VEC já estão estabelecidos para a população normal e para diversos estados patológicos, tais como cardiomiopatia hipertrófica, infarto do miocárdio e miocardite²⁷. Posteriormente, foi observado que maior fração de VEC em pacientes diabéticos correlacionou-se com maior morbidade e mortalidade³¹.

Apesar de promissora, a medida do VEC pressupõe o uso de contraste paramagnético, o qual é contraindicado em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30 mL/min/1,73 m² - devido ao aumento do risco de fibrose sistêmica nefrogênica³². Considerando-se pacientes transplantados renais, o contraste deve ser indicado com cautela, já que os mesmos podem apresentar níveis variados de TFG. Assim, surge a necessidade de recursos para detecção de fibrose miocárdica que sejam mais simples, rápidos e principalmente seguros. Propõe-se então o mapeamento do T1 nativo do miocárdio para avaliação de fibrose miocárdica³³ – histologicamente comprovada³⁴ – que dispensa o uso de contraste.

Os valores de T1 sem contraste se correlacionaram com a carga de fibrose miocárdica avaliada por histologia em pacientes com estenose aórtica³⁵. Em pacientes com miocardiopatia hipertrófica, o mapeamento do T1 nativo demonstrou ser tão válido quanto a RMC com realce por gadolínio para detectar presença, padrão e extensão da fibrose³³. Tais achados contribuíram para a discussão da necessidade da administração do contraste para detectar fibrose miocárdica³³, e em 2018 foi publicada metanálise comprovando que mudança no T1 nativo também foi associada com aumento do tecido fibrótico³⁶.

O T1 nativo reflete o tempo de recuperação longitudinal de átomos de hidrogênio após sua excitação. A obtenção de mapas de T1 depende de um pulso para alteração inicial da magnetização longitudinal, seguido de diversos experimentos que adquiram pontos ao longo da curva de recuperação e, finalmente, de um modelo de ajuste dessa curva.

Em qualquer força de campo magnético, cada tipo de tecido tem seu valor normal que é próprio. O tecido cardíaco normal, por sua vez, produzirá um valor específico; quando o valor é diferente da faixa da normalidade, pode indicar doença. As aplicações clínicas do mapeamento do T1 nativo vão desde doenças

raras (como doença de Fabry, que diminui o T1) até mais frequentes (como infarto agudo e crônico do miocárdio, cardiomiopatia não-isquêmica e miocardite, que aumentam o T1)³⁷. Em doenças como amiloidose e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, o T1 nativo mostrou-se aumentado, caracterizando a fibrose miocárdica³⁴, mas ainda não foram estabelecidos valores de referência para outras doenças.

Já foi relatado que na população em hemodiálise (HD), o T1 nativo está aumentado em comparação com voluntários saudáveis, podendo representar fibrose miocárdica³⁴. O que não se sabe até o momento é a variação no valor do T1 nativo após o transplante renal.

O transplante renal reduz a mortalidade cardiovascular³⁸ por melhorar as condições hemodinâmicas e minimizar certos fatores de risco não tradicionais. O T1 nativo mostrou ser eficaz para avaliar fibrose miocárdica em outras populações, e seguro para estudá-la em pacientes transplantados renais, uma vez que não necessita usar contraste.

Postula-se que o tempo do T1 nativo diminui seis meses após o transplante renal, significando que o transplante renal pode ser capaz de regredir a fibrose reativa, prevenir, e até mesmo retardar ou interromper a progressão para fibrose reparativa.

Objetivo

2. OBJETIVO

2.1 - Objetivo Primário

O objetivo primário foi avaliar a variação do valor do T1 nativo do miocárdio, por ressonância magnética, seis meses após o transplante renal.

2.2 - Objetivos Secundários

Avaliar a variação da massa do ventrículo esquerdo indexada (MVEi) na RMC seis meses após o transplante renal.

Avaliar a variação da fração de ejeção do VE na RMC seis meses após o transplante renal.

Pacientes e Métodos

3. PACIENTES E MÉTODOS

Tratou-se de estudo de coorte de centro único que avaliou a variação do T1 nativo após seis meses de transplante em relação ao exame inicial.

3.1 - População em estudo

A coorte foi conduzida no Serviço Multidisciplinar de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP). Foram avaliados 44 pacientes maiores de 18 anos, submetidos a transplante renal com doador vivo ou falecido no período de 18/03/15 até 20/07/16, que aceitaram participar do estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – anexo 1.2.

Os 44 pacientes foram submetidos a dois exames de RMC (o primeiro exame nos primeiros dez dias do transplante e o segundo, seis meses após). No total, foram realizados 88 exames.

3.2 - Critérios de Inclusão

Foram incluídos, de maneira consecutiva, os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos que assinaram o TCLE, o qual foi aplicado após o procedimento do transplante.

O estudo foi registrado na Plataforma Brasil (anexo 2.1), CAAE: 40598414.9.0000.5411, número do comprovante: 001868/2015.

3.3 - Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam:

- 1- Marcapasso cardíaco, prótese metálica, implante coclear, clipe de aneurisma cerebral;

- 2- Tatuagem;
- 3- Claustrofobia que limitasse a realização do exame;
- 4- Instabilidade hemodinâmica ou uso de droga vasoativa;
- 5- Incapacidade de obedecer a comandos verbais ou executar apneia;
- 6- Doença de Fabry.

3.4 - Grupos

Os pacientes incluídos realizaram dois exames de RMC. O primeiro foi realizado durante a internação do transplante – no intervalo do 1º ao 10º pós-operatório (PO) - e o segundo, seis meses após o transplante renal. A comparação foi realizada entre o primeiro e o segundo exames do mesmo paciente.

3.5 - Desfechos

O desfecho primário foi avaliar a variação do T1 nativo após seis meses de transplante renal.

O desfecho secundário foi a variação da MVEi corrigida para a superfície corpórea e da fração de ejeção do VE após seis meses de transplante renal.

3.6 - Protocolo do exame de Ressonância Magnética Cardíaca

Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho de Ressonância Magnética (RM) de 3 Teslas (T) - *Magnetom Verio, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany* - de acordo com o protocolo do estudo para avaliação de fibrose miocárdica. Imagens em cine-RM nos eixos curto e longo do VE utilizando a sequência de precessão livre em estado de equilíbrio

(*Steady-State Free Precession*) foram utilizadas para cálculos dos volumes e função ventriculares.

O mapeamento do T1 obedeceu as recomendações do consenso da Sociedade Européia de Cardiologia³⁹ utilizando a sequência MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion Recovery*) com correção de movimento e os seguintes parâmetros: campo de visão de 37cm, tempo de recuperação (TR) 43,54 ms, tempo de eco (TE) 1,38 ms, ângulo 50°, espessura do corte 6 mm, resolução da imagem 1,6 x 1,6 mm. A sequência *MOLLI* consiste de 02 experimentos de inversão-recuperação, sendo 05 imagens adquiridas nos primeiros 05 batimentos cardíacos, 03 batimentos cardíacos para recuperação da magnetização e 03 imagens adquiridas nos últimos três batimentos cardíacos - esquema 5(3)3. Para quantificarmos o T1 nativo do miocárdio não há necessidade de administração do meio de contraste endovenoso. O mapa de T1 é uma imagem bidimensional em que cada voxel (pequeno segmento da imagem) exibe o tempo de relaxamento de T1 como intensidade de sinal, usando esquema colorido para facilitar sua visualização⁴⁰. A escala de cores representa os valores em milissegundos do T1 nativo, sendo que as cores azul/roxa correspondem a valores menores, e a amarela a valores mais elevados de T1, conforme representado na figura 1.

Os mapas de T1 foram adquiridos na diástole, no eixo curto do VE, na região médio-septal (apontada pelas setas da figura 1), pois esta topografia é independente tanto de alterações geométricas da câmara cardíaca quanto da espessura da parede, sendo recomendada como padrão-ouro para medida do T1 nativo⁴¹.

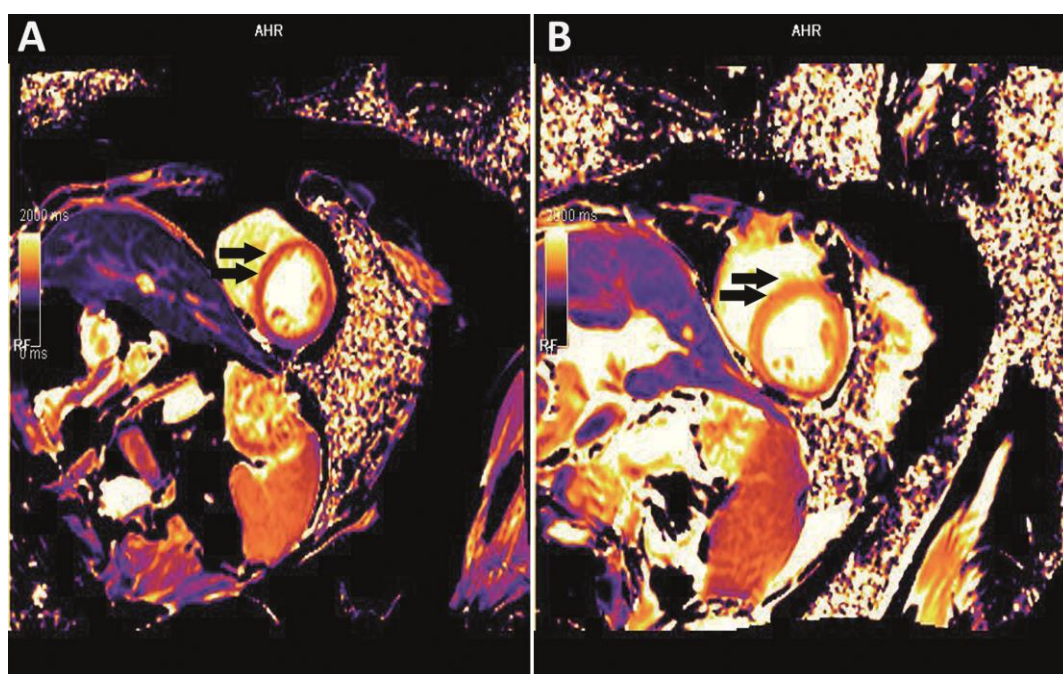


Figura 1. Exemplos da sequência *MOLLI* sem a administração do meio de contraste que foi realizada para a medida do T1 nativo do miocárdio. As setas representam a região do septo onde foram realizadas as aferições (região médio-septal próxima ao ventrículo direito). A escala de cores representa os valores em milissegundos, sendo que o azul/roxo corresponde a valores menores e o amarelo a valores mais elevados. A: é um exemplo de paciente com T1 reduzido. O padrão visual mostra predominância de cores de tons roxos e laranja. O T1 médio foi de 1200ms (paciente id=08); B: é um exemplo de paciente com T1 elevado. O padrão visual mostra predominância de cores em tons amarelos. O valor médio de T1 foi de 1449ms (paciente id=01).

3.7 - Análise das imagens

A função ventricular, os volumes e a massa do VE foram calculados através do *software Argus Ventricular Function (Siemens AG, Healthcare Sector)*. Todos os volumes e massa ventriculares foram indexados à área de superfície corpórea. Para análise do T1 do miocárdio posicionamos a região de interesse (“ROI”) no septo interventricular, sendo o valor obtido automaticamente, correspondendo à média dos valores de T1 de todos os pixels daquela região. Os valores de T1 foram avaliados pelo mesmo médico radiologista, que desconhecia o momento do exame.

3.8 - Análise estatística

3.8.1 - Cálculo do tamanho da amostra

Como não há trabalhos específicos com transplante renal no desfecho primário, conduziu-se estudo piloto com 11 pacientes, no qual foi encontrada diferença média de T1 de 50 ms, com desvio padrão de 52 ms. Considerando o erro alfa de 0,05 e o beta de 0,8, foi obtido para este estudo número calculado de 19 pacientes por braço, ou 38 no total.

3.8.2 - Estatística Descritiva e comparações entre grupos

As variáveis categóricas foram expressas em número e percentagem e comparadas entre os dois momentos do estudo pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado quando apropriados. As variáveis contínuas foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas entre os dois momentos do estudo pelo teste *t* pareado. As variáveis não paramétricas foram expressas em mediana e percentis 25 e 75% e comparadas entre os dois

momentos pelo teste de Wilcoxon. As análises de correlação foram feitas com o teste de Pearson. Para a análise multivariada utilizou-se a regressão linear com o método de seleção *Stepwise* e considerou-se a variação do T1 nativo como variável dependente. As variáveis testadas no modelo foram: idade, presença de *Diabetes Mellitus* (DM), tipo de doador, tempo de diálise prévia ao transplante, uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA)/ inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), paratormônio (PTH), Fração de Ejeção do VE e MVEi.

3.8.3 - Análise de *cluster*

O *cluster* é definido como um agrupamento em conjunto daqueles que são iguais, e a separação daqueles que são diferentes. A finalidade deste agrupamento é formar e conservar o conhecimento, analisar a estrutura, e relacionar entre si os aspectos do fenômeno em questão. Desse modo, esse método foi usado na tentativa de conhecer o fator que determinaria a diferença entre o grupo que demonstrou diminuir o T1 nativo e o grupo em que este fato não ocorreu.

A análise de *cluster* foi realizada pela técnica de *Two Step Cluster Analysis* utilizando o critério Bayesiano de Schwarz para o agrupamento, o número de *clusters* de seleção automática e a medida de distância como a probabilidade *log*. Foram utilizadas as características clínicas para o agrupamento em *clusters*.

Significância estatística foi considerada para $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS versão 20 (IBM Inc., Armonk, NY). Os gráficos foram construídos com R (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) versão 3.4.2 com pacote ggplot2.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 - Participantes

No total 47 pacientes eram elegíveis, porém 3 desses não realizaram o segundo exame (um paciente evoluiu a óbito no 11º PO e dois pacientes recusaram-se a realizar o segundo exame). Foram, portanto, analisados 44 pacientes que completaram as duas avaliações de RMC, totalizando 88 exames. As características demográficas basais mostram uma população com média de idade de 50 ± 11 anos, predominantemente do sexo masculino. A proporção de diabéticos foi de 31,8%. Como doença de base, a maioria foi Hipertensão e DM. A amostra se caracterizou por população de baixo a moderado risco imunológico, com pequena percentagem de retransplantes e baixa percentagem de pacientes com painel de reatividade elevado. O doador predominante foi o falecido (84,1%). A maioria dos doadores falecidos teve como *causa mortis* traumatismo cranioencefálico (42,9%) e média de idade de 39 ± 12 anos. A terapia de indução principal foi a imunoglobulina antitimócitos (72,7%), e a imunossupressão de manutenção predominante foi a associação tacrolimo, everolimo e prednisona (tabela 1). No período do estudo nenhum paciente evoluiu com perda do enxerto ou evento cardiovascular novo (infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda ou arritmias).

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes

Variável		Total de Pacientes (n=44)
Idade (anos)		50±11
Sexo masculino		27 (61,4%)
Doença base	Hipertensão	11 (25%)
	Diabetes	11 (25%)
	Glomerulonefrite	8 (18,2%)
	Indeterminada	7 (15,9%)
	Outros	7 (15,9%)
DM (n,%)		14 (31,8%)
Retransplante		2 (4,5%)
Tempo de diálise prévia (meses)		29 [15 - 45]
Painel classe I (%)		0 [0 - 5]
Mismatches (n)		3 [2 - 3]
Doador	Falecido	37 (84,1%)
	Vivo	7 (15,9%)
Idade Doador (anos)		39±12
<i>Causa Mortis</i> do	TCE	15 (42,9%)
Doador	Edema cerebral	1 (2,9%)
	HSA	11 (31,4%)
	Encefalopatia hipóxica	3 (8,6%)
	Anóxia pós-PCR	1 (2,9%)
	AVE	4 (11,4%)
Creatinina final do doador (mg/dL)		1,12±0,6
TIF (horas)		22,3±6,2
Indução	Basiliximab	12 (27,3%)
	Imunoglobulina antitimócitos	32 (72,7%)
Imunossupressão	FK + MFS + PDN	16 (36,4%)
	FK + SRL + PDN	5 (11,4%)
	FK + EVR + PDN	23 (52,3%)

AVE, acidente vascular encefálico; DM, *Diabetes Mellitus*; FK + EVR + PDN, tacrolimo, everolimo e prednisona; FK + MFS + PDN, tacrolimo, micofenolato sódico e prednisona; FK + SRL + PDN, tacrolimo, sirolimo e prednisona; HSA, hemorragia subaracnoidea; PCR, parada cardiorrespiratória; TCE, traumatismo cranioencefálico; TIF, tempo de isquemia fria.

Variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média±desvio padrão) ou mediana e percentis 25 e 75% (mediana [percentil 25 e 75%]). Variáveis categóricas expressas em número e percentagem.

4.2 - Uso de medicamentos não imunossupressores

O uso de medicamentos não imunossupressores no início do estudo mostrou elevada percentagem de utilização de aspirina (45,5%), beta-bloqueadores (47,7%) e BRA/iECA (60,5%). Também foram amplamente utilizados os antagonistas dos canais de cálcio (31,8%) e furosemida (38,6%) - Tabela 2. A análise evolutiva mostrou que houve redução da utilização de BRA/iECA de 60,5% para 22,7%, $p=0,0001$, e redução do uso de furosemida de 38,6% para 4,5%, $p=0,001$. Para os demais medicamentos analisados não houve diferença estatística na utilização entre os dois momentos (Tabela 2).

Tabela 2. Uso de medicamentos não imunossupressores no momento inicial e 6 meses após o transplante

Medicamento Não imunossupressor	Inicial (n=44)	6 meses (n=44)	Valor p
AAS	20 (45,5%)	16 (36,4%)	0,38
Antagonistas do Calcio	14 (31,8%)	16 (36,4%)	0,65
Beta bloqueadores	21 (47,7%)	27 (61,4%)	0,19
BRA/iECA	26 (60,5%)	10 (22,7%)	0,0001
Clonidina	7 (15,9%)	8 (18,2%)	0,77
Espironolactona	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1,0
Estatinas	5 (11,4%)	10 (22,7%)	0,15
Fibrato	0 (0%)	3 (6,8%)	0,09
Furosemida	17 (38,6%)	2 (4,5%)	0,001
Hidroclortiazida	3 (6,8%)	5 (11,4%)	0,45
Isossorbida	2 (4,5%)	0 (0%)	0,15

AAS, ácido acetil salicílico; BRA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II; iECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Variáveis categóricas expressas em número e percentagem. Comparações com teste do qui-quadrado.

Dados mostrados como número de participantes (porcentagem).

4.3 - Parâmetros clínicos e bioquímicos

No mesmo momento em que foram realizados os exames de RMC, foram avaliados parâmetros clínicos e bioquímicos dos pacientes, sendo o primeiro, nos primeiros dez dias do transplante, e o segundo, seis meses após o transplante. Comparando-se os dois momentos, os parâmetros clínicos mostraram redução significativa da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Não houve, entretanto, alteração no peso dos pacientes. Com relação aos parâmetros bioquímicos, observou-se uma queda significativa da creatinina devido o efeito do tratamento realizado. Foi evidenciado, de modo significativo, aumento do cálcio sérico, redução do fósforo e do PTH; e aumento da hemoglobina e do hematócrito (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros clínicos e bioquímicos no momento inicial e seis meses após o transplante

Parâmetro	Inicial (n=44)	Seis meses (n=44)	Valor p
FC (bpm)	86±13	79±12	0,013*
PAD (mmHg)	80 [70 – 90]	70 [70 – 80]	0,008+
PAS (mmHg)	135 [130 – 150]	120 [110 – 140]	0,004+
Peso (Kg)	71,1 [60,6 – 78]	72,6 [62 – 79,5]	0,17+
Cálcio (mg/dL)	9,3 [8,9 – 9,6]	9,6 [9,3 – 10]	0,001+
Creatinina (mg/dL)	4,2 [2 – 7,7]	1,3 [1 – 1,8]	0,001+
Fósforo (mg/dL)	3,9 [3,1 – 5,4]	3,5 [3 -3,9]	0,02+
Hb (g/dL)	10,7±1,8	12,7±1,7	0,001*
Ht (%)	32,7±5,9	38,4±4,9	0,001*
PTH (pg/mL)	203 [111 – 483]	68,8 [44,7 – 117]	0,001+

FC, frequência cardíaca; Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PTH, Paratormônio.

Variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média±desvio padrão) ou mediana e percentis 25 e 75% (mediana [percentil 25 e 75%]).

* Teste *t* pareado; + Teste de Wilcoxon.

4.4 - Exame de Ressonância Magnética Cardíaca

4.4.1 - Ventrículo esquerdo

A massa do VE indexada pela superfície corpórea foi de $87 \pm 20 \text{ g/m}^2$ no início e $85 \pm 16 \text{ g/m}^2$ ao fim do estudo, $p=0,36$ (tabela 4, figura 2). A fração de ejeção, apesar de numericamente maior após seis meses de transplante ($67 \pm 10\%$ final e $64 \pm 12\%$ inicial), não mostrou diferença estatística - $p=0,07$ (Tabela 4, figura 3). Os demais parâmetros do VE também não foram diferentes entre os dois exames (tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros do ventrículo esquerdo da Ressonância Magnética Cardíaca no momento inicial e seis meses após o transplante

Parâmetro	Inicial (n=44)	Seis meses (n=44)	Valor p
FE (%)	64±12	67±10	0,07*
VDF (mL)	155±43	152±35	0,61*
VSF (mL)	52 [38 – 69]	50 [39 – 63]	0,49+
VEJ (mL)	96±21	100±20	0,27*
MVE (g)	154±40	152±35	0,76*
VDFi(mL/m ²)	88±23	85±19	0,29*
VSFi (mL/m ²)	30 [21 – 40]	28 [22 – 36]	0,28+
VEJi (mL/m ²)	55±12	56±11	0,42*
MVEi (g/m ²)	87±20	85±16	0,36*
SI (mm)	12,9±3,3	12,7±3,2	0,71*
PPVE (mm)	10,2±2,2	9,6±1,8	0,07*
DDFVE (mm)	53±7	52±7	0,21*
DSFVE (mm)	34±9	33±6	0,20*

DDFVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FE, fração de ejeção; MVE, massa do ventrículo esquerdo; MVEi, massa do ventrículo esquerdo indexada; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; SI, septo interventricular; VDF, volume diastólico final; VDFi, volume diastólico final indexado; VEJ, volume ejeção; VEJi, volume ejeção indexado; VSF, volume sistólico final; VSFi, volume sistólico final indexado.

Variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média±desvio padrão) ou mediana e percentis 25 e 75% (mediana [percentil 25 e 75%]).

* teste *t* pareado; + teste de Wilcoxon.

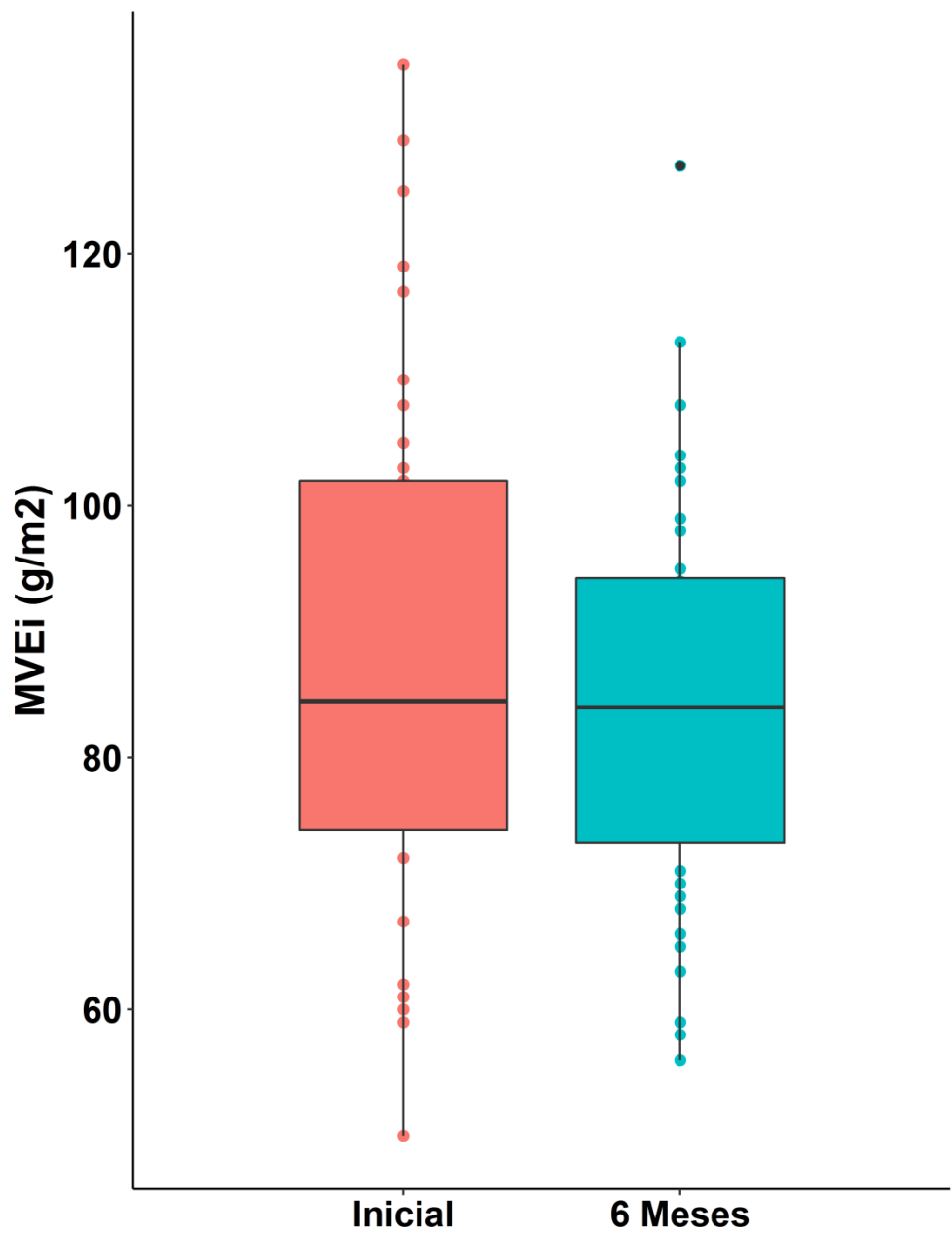


Figura 2. Diagrama de caixa comparando massa do ventrículo esquerdo indexada (MVEi) no momento inicial e seis meses após o transplante.

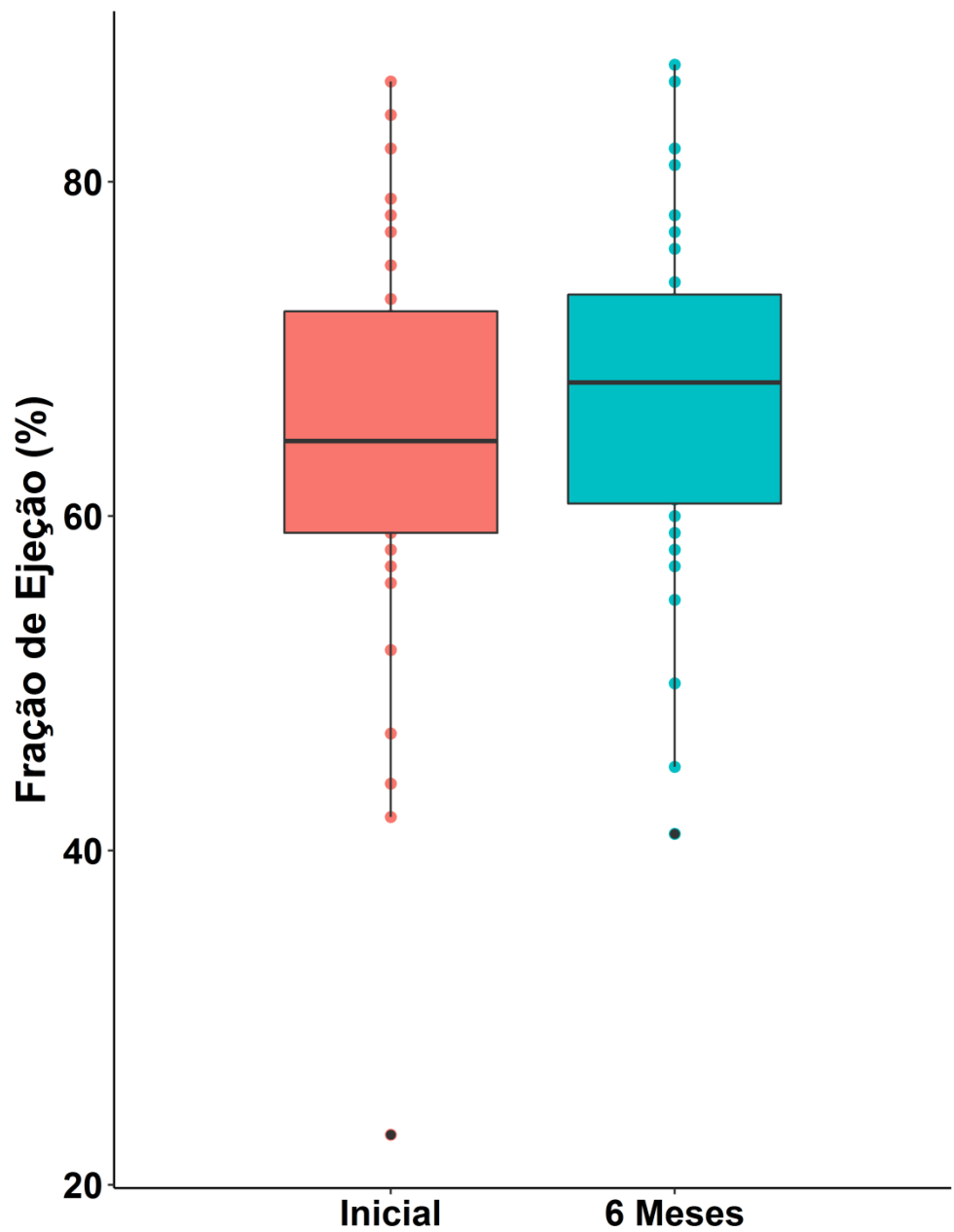


Figura 3. Diagrama de Caixa comparando fração de ejeção do ventrículo esquerdo no momento inicial e seis meses após o transplante.

4.4.2 - Ventrículo Direito

Os parâmetros do ventrículo direito (VD) mostraram uma fração de ejeção numericamente menor ao fim de seis meses em relação ao período inicial do transplante: $62\pm 7\%$ com 6 meses e $65\pm 11\%$ inicial, $p=0,07$ (Tabela 5). O volume diastólico final foi de $125\pm 38\text{ml}$ no momento inicial e $132\pm 31\text{ml}$ ao fim do estudo, $p=0,07$. Os demais parâmetros do ventrículo direito também não mostraram diferença entre os dois momentos (Tabela 5).

Tabela 5. Parâmetros do ventrículo direito da Ressonância Magnética Cardíaca no momento inicial e seis meses após o transplante

Parâmetro	Inicial (n=44)	Seis meses (n=44)	Valor p
FE (%)	65 ± 11	62 ± 7	0,07*
VDF (mL)	125 ± 38	132 ± 31	0,07*
VSF (mL)	46 ± 26	50 ± 18	0,15*
VEJ (mL)	81 ± 26	82 ± 19	0,77*
VDFi (mL/m ²)	71 ± 20	74 ± 15	0,10*
VSFi (mL/m ²)	26 ± 14	28 ± 9	0,14*
VEJi (mL/m ²)	45 ± 14	46 ± 11	0,47*

FE, fração de ejeção; VDF, volume diastólico final; VDFi, volume diastólico final indexado; VEJ, volume ejetivo; VEJi, volume ejetivo indexado; VSF, volume sistólico final; VSFi, volume sistólico final indexado.

Variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média±desvio padrão)

* teste *t* pareado

4.4.3 - Análise do T1 nativo (desfecho primário)

A análise evidenciou redução significativa no tempo do T1 nativo seis meses após o transplante. A variação foi de 1.331±52ms para 1.298±42ms ao final de seis meses, $p<0,001$ (tabela 6, figura 4).

Tabela 6. Análise de T1 nativo no momento inicial e seis meses após o transplante

	Inicial (n=44)	Seis meses (n=44)	Valor p
T1 nativo (ms)	1.331±52	1.298±42	0,001*

* teste *t* pareado

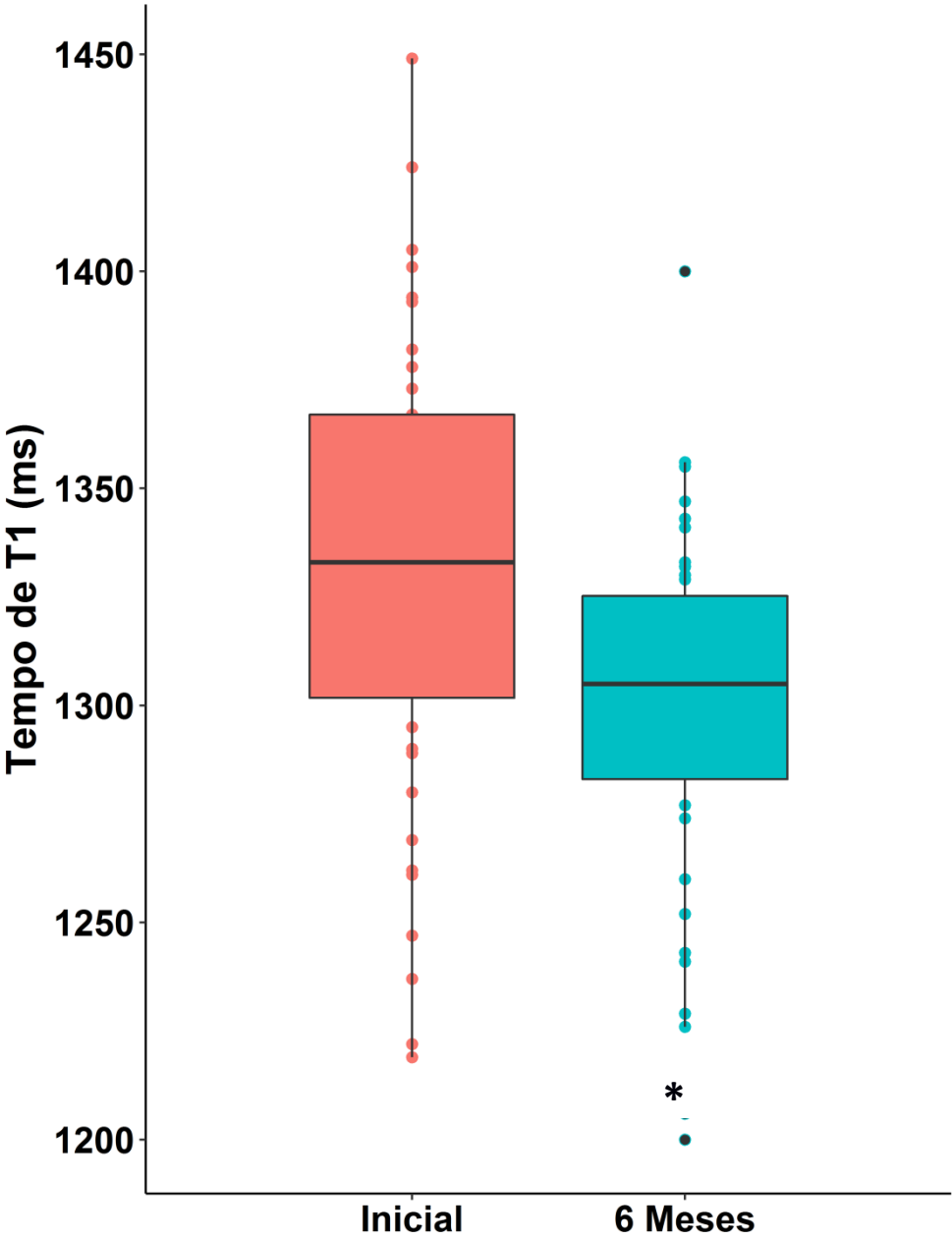


Figura 4. Valor médio do tempo de T1 nativo no momento inicial e seis meses após o transplante.
* $p<0,001$

A análise evolutiva do T1 nativo mostra que a grande maioria dos pacientes apresentou redução ou manutenção do valor de T1 entre o momento inicial e seis meses após (figura 5).

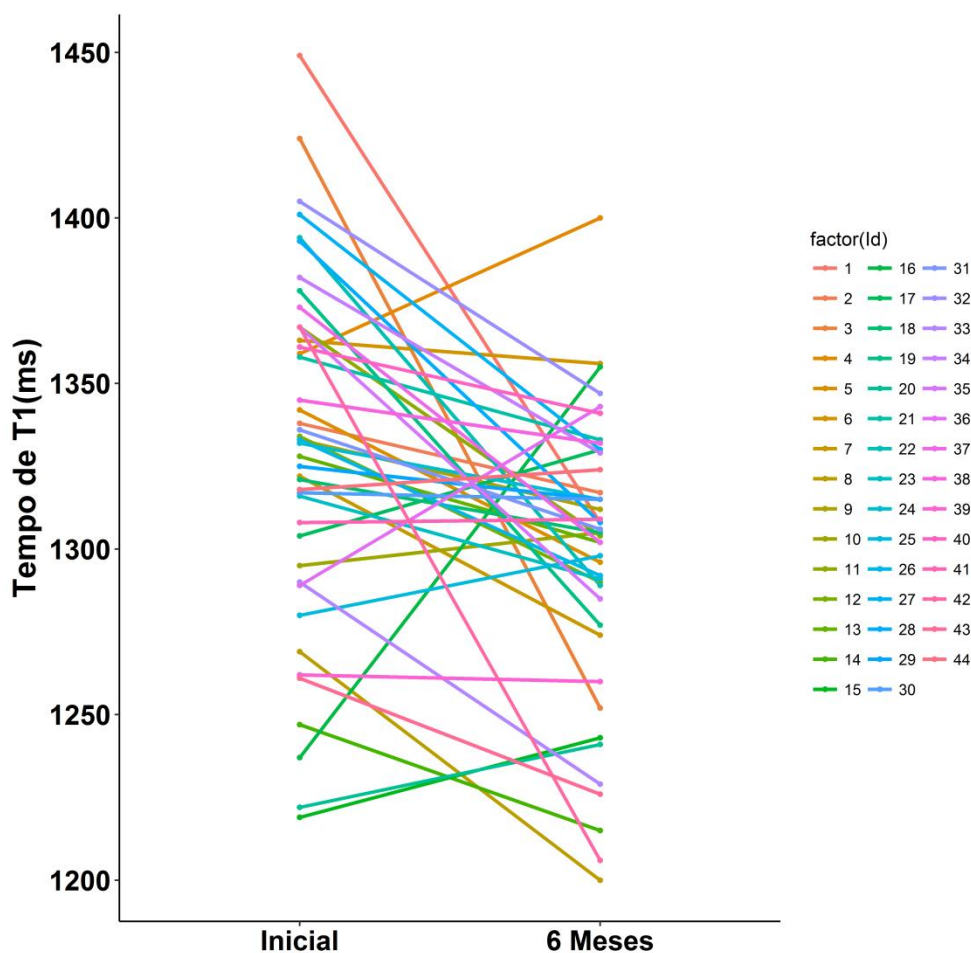


Figura 5. Valores do tempo de T1 nativo no momento inicial e seis meses após o transplante individualizado por paciente (n=44).

Para ilustração, a figura 6 mostra imagens da sequência *MOLLI* usadas para a aferição do T1 nativo em pacientes que apresentaram estabilidade (linha A), aumento (linha B) e regressão do tempo de T1 (linha C) nos momentos iniciais (coluna 1) e seis meses após o transplante (coluna 2). As setas representam a região médio-septal, onde foram realizadas as medidas (próxima ao ventrículo direito). As escalas de cores representam os valores em milissegundos, o azul/roxo correspondendo a valores menores e o amarelo, valores maiores. A: paciente feminina, 27 anos, que após três meses de diálise foi submetida a transplante renal com doador vivo. O T1 foi 1.317ms no 1º momento (A1), e no 2º momento foi de 1.315ms (A2), não sendo visualizada mudança na coloração na região das setas (paciente id=30); B: paciente masculino, 46 anos, diabético, que fez hemodiálise por 47 meses e foi submetido a transplante renal com doador falecido. Neste caso, o valor médio do T1 nativo variou de 1.237 ms (B1: 1º exame), para 1.355 ms (B2: 2º exame), demonstrando um incremento no T1 nativo de 118ms após seis meses de transplante, o que pode ser observado com a acentuação da coloração amarela (paciente id=16). C: paciente de 38 anos, masculino, que fez diálise por 52 meses e foi submetido a transplante renal com doador falecido. Neste caso, o valor do T1 variou de 1.424ms (C1: 1º exame) para 1.252ms (C2: 2º exame), evidenciando uma queda de 172 ms no valor do T1 nativo seis meses após o transplante, o que pode ser observado com aumento da coloração azul/roxa na região estudada (paciente id=3).

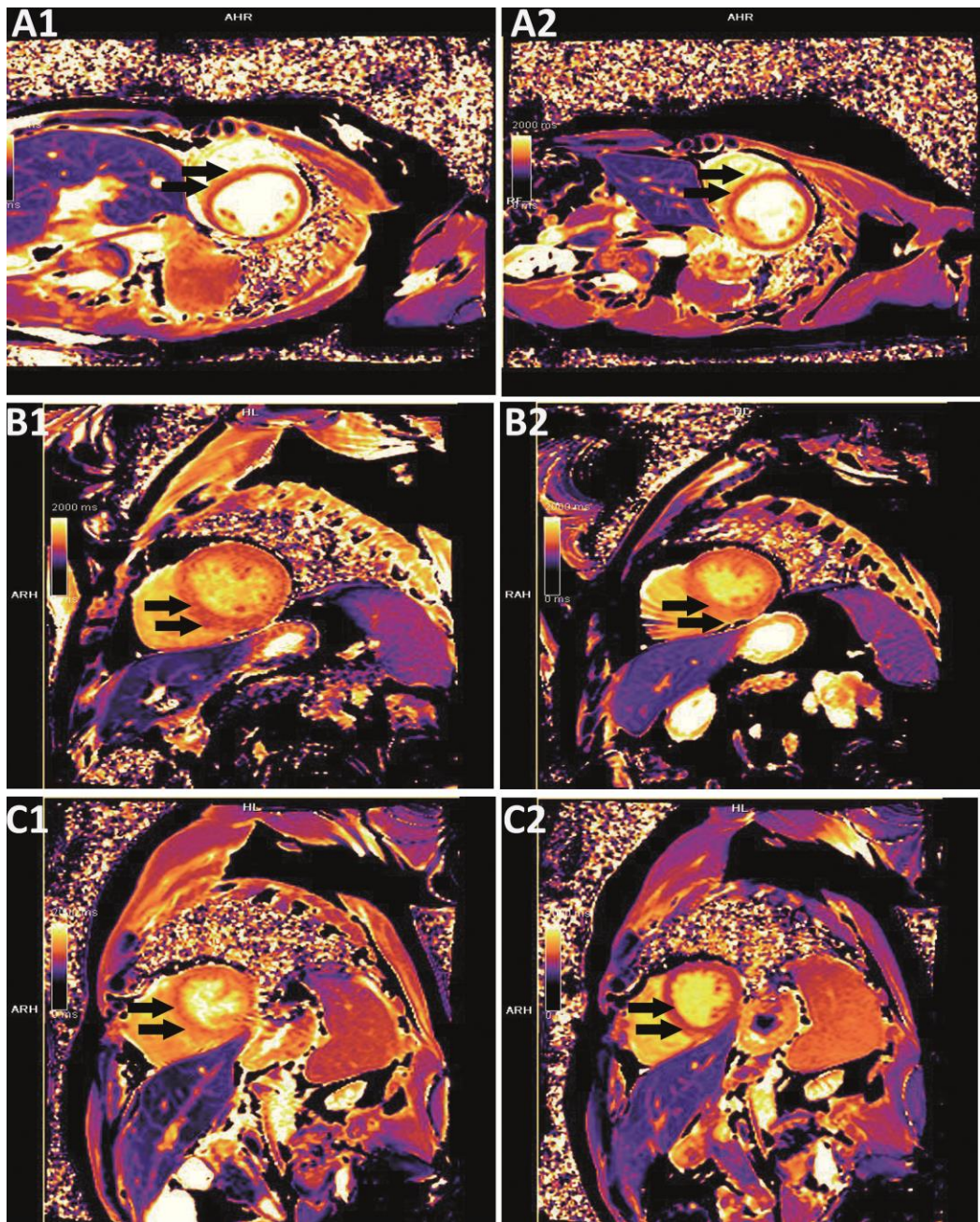


Figura 6. Imagens mostrando os 2 exames realizados em 3 pacientes deste estudo, com os mapas visuais de T1 nativo e seus valores evolutivos das regiões apontadas pelas setas. O paciente A não apresentou mudança na coloração quando comparado o 1º (A1) com o 2º exame (A2), significando estabilidade no valor de T1. Já o paciente B, evoluiu com aumento do tempo de T1 nativo (notando-se aumento da coloração amarela de B1 para B2). O paciente C, exemplificando a maioria dos pacientes do nosso estudo, aumentou nitidamente a coloração arroxeada da figura C1 para C2, comprovando a regressão do tempo de T1 nativo.

4.5 - Análise de *cluster*

Utilizando a estatística dos *clusters*, os 44 pacientes foram divididos em 2 grupos: *cluster-1*, com 30 pacientes e *cluster-2*, com 14 pacientes (tabela 7). No *cluster-1* não havia nenhum paciente com o DM como doença de base; e nenhum paciente era portador de DM. No *cluster-2*, por sua vez, 11 pacientes (78,6%) tinham o DM como doença de base, e neste grupo todos os pacientes eram diabéticos ($p < 0,0001$, tabela 7).

No grupo do *cluster-2*, a maioria dos pacientes tinha como terapia de manutenção a imunossupressão com tacrolimo, everolimo e prednisona (71,4%). Em comparação com o grupo do *cluster-1*, o *cluster-2* mostrou tendência a maior média de idade, maior tempo de diálise, maior taxa de transplante com doadores falecidos, menor idade do doador, maior tempo de isquemia fria, maior uso de BRA/IECA, maior PTH inicial e menor PAD, porém sem diferença estatística.

Com relação à MVEi no momento inicial (nos primeiros dez dias de transplante), foi significativamente maior no *cluster-2* ($93 \pm 19 \text{ g/m}^2$) do que no *cluster-1* ($83 \pm 17 \text{ g/m}^2$), $p = 0,02$.

Tabela 7. Características demográficas e clínicas dos pacientes divididos em *clusters*

Variável		Cluster- 1 (n=30)	Cluster-2 (n=14)	p
Idade (anos)		48±11	54±08	0,10
Sexo masculino		20 (66,7%)	7(50%)	0,29
Doença base	Hipertensão	8 (26,7%)	3(21,4%)	0,001
	Diabetes	0 (0%)	11(78,6%)	
	Glomerulonefrite	8 (26,7%)	0(0%)	
	Indeterminada	7 (23,3%)	0(0%)	
	Outros	7 (23,3%)	0(0%)	
Diabetes (n,%)		0 (0%)	14(100%)	0,0001
Retransplante		2 (6,7%)	0(0%)	0,32
Tempo de diálise prévia (meses)		28 [14-43]	33 [17-47]	0,51
Painel classe I (%)		0 [0 – 15]	0 [0- 0]	0,33
Mismatches (n)		3 [2-4]	3 [2-3]	0,20
Doador	Falecido	24 (80%)	13 (92,9%)	0,27
	Vivo	6 (20%)	1 (7,1%)	
Idade Doador (anos)		40±10	37±13	0,40
Causa Mortis do Doador	TCE	9 (40,9%)	6(46,2%)	0,90
	Edema cerebral	1 (4,5%)	0(0%)	
	HSA	7 (31,8%)	4(30,8%)	
	Encefalopatia hipóxica	2 (9,1%)	1(7,7%)	
	Anóxia pós-PCR	1 (4,5%)	0(0%)	
	AVE	2 (9,1%)	2(15,4%)	
Creatinina final do doador (mg/dL)		1,19±0,6	1,14±0,58	0,78
TIF (horas)		21,8±7	23,2±3,9	0,50
Indução	Basiliximab	9 (30%)	3(21,4%)	0,55
	Imunoglobulina antitimócitos	21 (70%)	11(78,6%)	
Imunossupressão	FK + MFS + PDN	13 (43,3%)	3(21,4%)	0,22
	FK + SRL + PDN	4 (13%)	1(7,1%)	
	FK + EVR + PDN	13 (43,3%)	10(71,4%)	
Uso de iECA/BRA		17(56,7%)	9(69,2%)	0,43
Cálcio (mg/dl)		9,39±0,80	9,04±0,52	0,14
Fósforo (mg/dl)		4,19±1,78	4,5±1,4	0,47

Transplante renal associado a redução da fibrose miocárdica

PTH (ng/dl)	199 [117 – 499]	211 [68 -470]	0,76
Hb (g/dl)	10,8±1,9	10,6±1,7	0,72
PAS (mmHg)	138±25	139±13	0,96
PAD (mmHg)	85±14	77±12	0,07
MVEi (g/m ²)	83±17	93±19	0,02

AVE, acidente vascular encefálico; FK + EVR + PDN, tacrolimo, everolimo e prednisona; FK + MFS + PDN, tacrolimo, micofenolato sódico e prednisona; FK + SRL + PDN, tacrolimo, sirolimo e prednisona; Hb, hemoglobina; HSA, hemorragia subaracnóidea; MVEi, massa do ventrículo esquerdo indexada; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PCR, parada cardiorrespiratória; PTH, paratormônio; TCE, traumatismo cranioencefálico; TIF, tempo de isquemia fria.

Variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média±desvio padrão) ou mediana e percentis 25 e 75% (mediana [percentil 25 e 75%]). Variáveis categóricas expressas em número e percentagem.

Ao serem analisados os valores de T1 nos *clusters*, observou-se que no *cluster-1*, o T1 médio variou de $1.337 \pm 54,8$ ms (1º exame) para $1.293 \pm 38,7$ ms (2º exame), ao fim de seis meses ($p=0,001$). Já no *cluster-2*, o T1 médio variou de $1.318 \pm 46,1$ ms (1º exame) para $1.307 \pm 49,7$ ms (2º exame) ao fim de seis meses ($p=0,50$). Com isso, nota-se que a queda no valor de T1 foi significativa apenas no grupo dos pacientes incluídos no *cluster-1* (Figura 7).

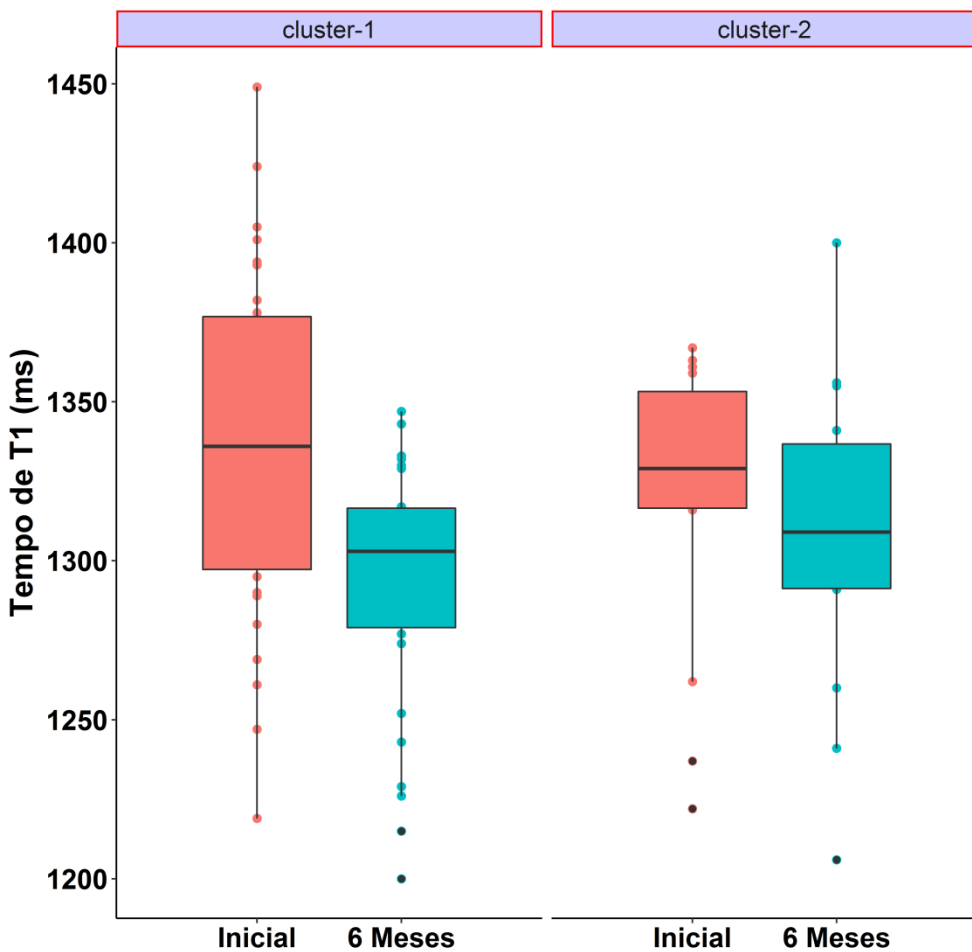


Figura 7. Diagrama de Caixa comparando valores do tempo de T1 no 1º exame (momento inicial) e no 2º exame (seis meses após o transplante), de acordo com o *cluster* correspondente.

A figura 8 ilustra individualmente a variação do T1 nativo seis meses após o transplante renal, de acordo com o *cluster* correspondente.

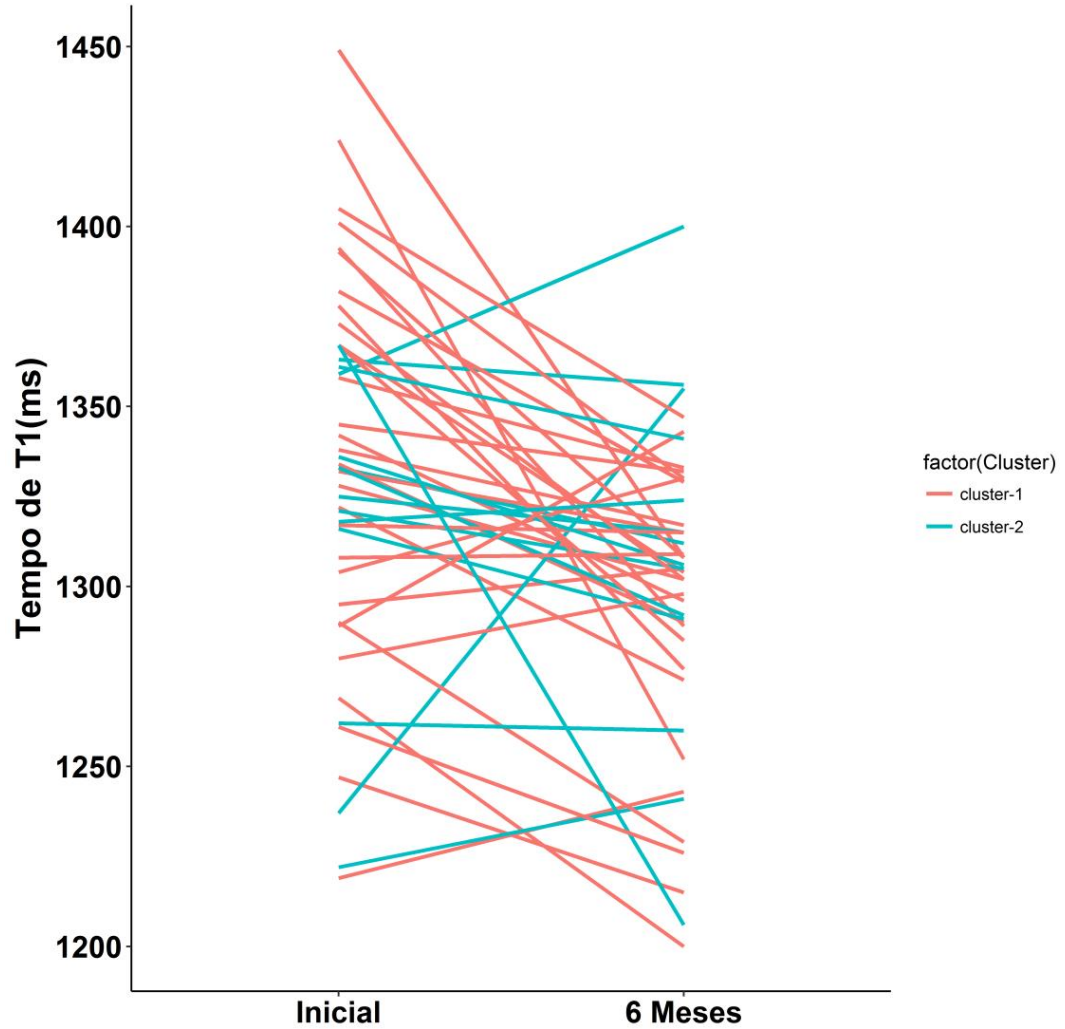


Figura 8. Valores do tempo de T1 nativo no momento inicial e seis meses após o transplante individualizado por paciente (n=44), de acordo com o *cluster* correspondente.

Ao ser analisada a MVEi, observou-se que no *cluster-1*, a MVEi variou de $84,5 \pm 19,7 \text{ g/m}^2$ (1º exame) para $81,5 \pm 14,1 \text{ g/m}^2$ (2º exame), ao fim de seis meses ($p=0,32$). No *cluster-2*, a MVEi variou de $93 \pm 21,1 \text{ g/m}^2$ (1º exame) para $92,2 \pm 17,2 \text{ g/m}^2$ (2º exame) ao fim de seis meses ($p=0,86$) – Figura 9. Com isso, nota-se que a variação da MVEi não foi significativa em nenhum dos *clusters*.

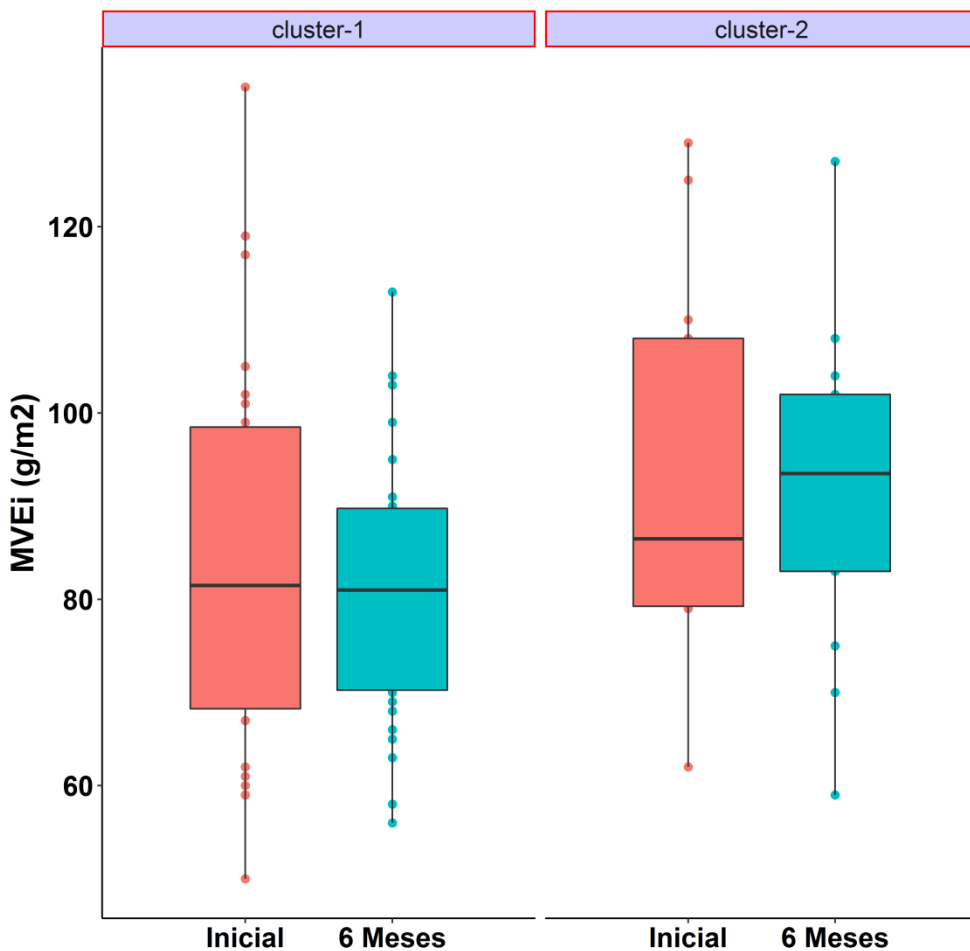


Figura 9. Diagrama de caixa comparando valores de MVEi no 1º exame (momento inicial) e no 2º exame (seis meses após o transplante), de acordo com o *cluster* correspondente.

4.6 - Correlações

Na análise global dos 88 exames não houve correlação entre o T1 nativo e a MVEi, correlação de Pearson com $r=0,032$ e $p=0,76$ (Tabela 8). Também não houve correlação entre os demais parâmetros de ressonância do VE, e os parâmetros clínicos, com o T1 nativo. Dos parâmetros laboratoriais o PTH foi o único que apresentou correlação positiva com o T1, $r=0,27$; $p=0,02$ (Tabela 8).

Tabela 8. Correlações de T1 nativo com parâmetros clínicos, laboratoriais e de ressonância magnética cardíaca.

Parâmetro	T1 nativo (ms)	
	R	p
Idade (anos)	0,136	0,25
IMC (Kg/m ²)	-0,047	0,66
PAD (mmHg)	0,123	0,25
PAS (mmHg)	0,005	0,96
Tempo em diálise (meses)	0,039	0,71
Cálcio (mg/dL)	-0,058	0,59
Creatinina (mg/dL)	0,14	0,17
Fósforo (mg/dL)	0,074	0,49
Hb (g/dL)	-0,18	0,08
Ht (%)	-0,16	0,11
PTH (pg/mL)	0,27	0,02
FE (%)	0,113	0,29
MVEi (g/m ²)	0,032	0,76
SI (mm)	0,092	0,39
VDFi (mL/m ²)	-0,009	0,93
VEJi (mL/m ²)	0,042	0,69
VSFi (mL/m ²)	-0,035	0,74

Correlação de Pearson (r); IMC, índice de massa corpórea; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; PTH, paratormônio; FE, fração de ejeção; MVEi, massa ventricular esquerda indexada; SI, septo interventricular; VDFi, volume diastólico final indexado; VEJi, volume ejetivo indexado; VSF, volume sistólico final indexado.

4.7 - Correlações com a Diferença de T1 (análise evolutiva)

Houve correlação entre a MVEi no momento inicial com a diferença de T1, $r=0,344$; $p=0,022$ (figura 10).

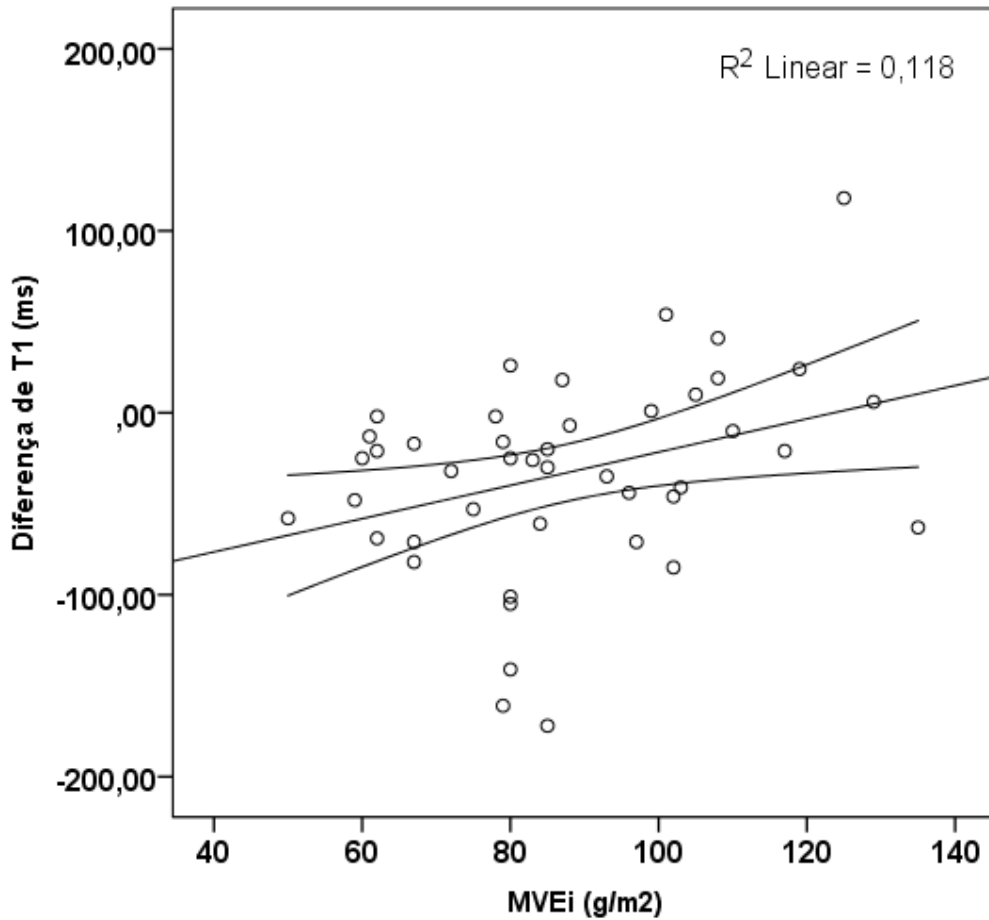


Figura 10. Correlação entre massa do ventrículo esquerdo indexada (MVEi) e a diferença do T1 nativo. Correlação de Pearson $r=0,344$; $p=0,02$.

4.8 - Análise Multivariada

A análise multivariada de regressão linear mostra que o único fator independente associado a variação do T1 nativo foi a MVEi, p=0,007 (tabela 9). A equação que prediz a redução do T1 entre os dois momentos do estudo é:

Redução do T1 nativo = −168,08 + 1,57*x*(MVEi)

Onde MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada

Tabela 9. Regressão linear multivariada de fatores associados a variação do T1 nativo.

	<i>Unstandardized</i>		<i>Standardized</i>	<i>t</i>	<i>Sig.</i>
	<i>Coefficients</i>		<i>Coefficients</i>		
	<i>B</i>	<i>Std. Error</i>	<i>Beta</i>		
(Constant)	-168,089	47,896		-3,509	0,002
MVEi (g/m²)	1,574	0,544	0,480	2,893	0,007

MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; Sig: Significância estatística. Variável dependente: Diferença de T1 nativo. Regressão linear multivariada com o método de seleção *Stepwise*. Variáveis testadas e fora do modelo: idade, presença de DM, tipo de doador, tempo de diálise prévia ao transplante, uso de BRA/iECA, PTH, Fração de ejeção do VE.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avalia a medida do tempo do T1 nativo no miocárdio do paciente transplantado renal. Corroborando a hipótese formulada no início do estudo, foi observado que após um período de seis meses de transplante, o T1 nativo diminuiu significativamente.

Utilizando ECO, apesar de alguns resultados conflitantes, foi observada melhora significativa dos parâmetros de massa ventricular três meses após o transplante^{42,23} e melhora da função ventricular com seis meses⁴³. Outros estudos mostram resultados semelhantes num período de até dois anos de transplante⁴⁴. Posteriormente, trabalho com RMC realizado em crianças, mostrou que houve melhora significativa da estrutura e função cardíacas seis meses após o transplante renal⁴⁵.

Considerada parte de um processo incipiente no paciente portador de DRC, a fibrose intersticial reativa, secundária à ativação neuro-humoral, é desencadeada pelos mediadores celulares Angiotensina II, Aldosterona e Endotelina-I¹⁰⁻¹², os quais estimulam os miofibroblastos a aumentar a produção e deposição de colágeno na MEC. Como neste momento ainda não é detectada necrose dos cardiomiócitos, esse processo pode ser interrompido. Acredita-se que o transplante renal tenha o potencial de inibir a ativação neuro-humoral. Assim, a diminuição do T1 nativo após o período de seis meses observada neste estudo demonstra que o transplante foi capaz de regredir a fibrose reativa e impedir que a mesma progredisse para fibrose reparativa, na qual ocorre de fato apoptose e necrose dos miócitos, sendo irreversível.

5.1 - Uso de medicamentos não imunossupressores

Sabe-se que a inibição do SRAA – realizada pelos iECA e também pelos BRA – apresenta efeito direto no miocárdio, independente da sua ação hipotensora. Além disso, o antagonista seletivo AT1 da angiotensina II previne a hipertrofia do miócito e a fibrose intersticial⁴⁶. Devido a esses benefícios, boa parte dos pacientes faz uso de BRA e/ou iECA durante o período dialítico. No pós-operatório precoce do transplante, entretanto, esses medicamentos são suspensos por poderem prejudicar a função do enxerto renal, perpetuar a anemia e causar hipercalemia, não sendo, por muitas vezes, reintroduzidos. No presente estudo, após os seis meses de transplante foi observada significativa redução do uso de BRA/iECA. Isso demonstra que embora a ativação do SRAA esteja sabidamente envolvida na patogênese da fibrose cardíaca, provavelmente não é o único fator.

5.2 - Parâmetros clínicos e bioquímicos

Após seis meses de transplante renal, foi observada redução significativa da FC e dos níveis de PAS e PAD. Não houve, entretanto, correlação ente os parâmetros clínicos com o T1 nativo. Com relação aos parâmetros laboratoriais, observamos significativa redução nos níveis de creatinina, fósforo e PTH, e aumento dos níveis de hemoglobina, hematócrito e cálcio. Desses, entretanto, o único que mostrou correlação positiva com o T1 foi o PTH.

Sabe-se que dentre outros fatores, o controle da pressão arterial, a função do enxerto preservada (avaliada pela creatinina sérica), a melhora dos níveis de hemoglobina e hematócrito estão também associados de forma significativa com regressão da HVE⁴³. Neste estudo, após seis meses de transplante renal, foi observada diminuição significativa da FC e dos níveis de PAS e PAD. Esse fato ocorre provavelmente por inativação do sistema simpático e do

SRAA após o transplante. Ambos sistemas, quando ativados, estimulam vias de sinalização intracelulares com consequente aumento da síntese proteica em miócitos e fibroblastos, causando hipertrofia celular e fibrose⁴⁷. Outros efeitos descritos são a ativação de fatores de crescimento, ativação das metaloproteinases, sobrecarga hemodinâmica por vasoconstrição e retenção hídrica, aumento do estresse oxidativo e efeito citotóxico direto, levando à morte celular por necrose ou apoptose⁴⁷. O bloqueio desses sistemas desempenha importante papel na prevenção ou atenuação do processo de desenvolvimento para fibrose reparativa.

O PTH, por sua vez, afeta diretamente células da musculatura vascular e miocárdica, alterando o metabolismo energético e promovendo acúmulo de cálcio. Um estado de hiperparatireoidismo foi sugerido como participante na patogênese da fibrose e hipertrofia miocárdica, calcificação vascular, disfunção da vasodilatação mediada pelo endotélio e alterações na função diastólica nos pacientes com DRC⁴⁸, e níveis em excesso de PTH estão associados à doença cardiovascular⁴⁹. Acredita-se, portanto, que a diminuição do PTH observada após os seis meses de transplante é um fator diretamente relacionado com a diminuição do tempo do T1 nativo, com consequente redução da fibrose miocárdica.

5.3 - Exame de Ressonância Magnética Cardíaca

Considerando-se os achados da RMC, o T1 nativo teve o seu tempo reduzido significativamente após seis meses de transplante renal.

Como já citado previamente, em pacientes em HD, o elevado tempo do T1 nativo foi demonstrado ser marcador de fibrose miocárdica⁵⁰. Uma vez que no nosso estudo foi observada uma redução importante no tempo de T1 nativo,

sugerimos que o transplante renal esteja associado com regressão da fibrose miocárdica reativa.

Até o momento, não existe nenhum estudo que avalie o T1 em transplantados renais. O que há mais próximo na literatura refere-se a pacientes em HD – que se assemelhariam aos do presente estudo, principalmente no 1º exame (T1 = 1.331 ms). Usando RMC de 3T e medindo o T1 na região médio-septal, Rutheford e Graham-Brown *et al* encontraram valores menores que os nossos de T1 (1.161 e 1.292 ms, respectivamente). Uma explicação para essas diferenças no T1 nativo é que no presente estudo o tempo médio de diálise foi maior (38 meses) quando comparado a Rutherford e Graham-Brown, que mostraram em seus estudos menor tempo médio de diálise (5 e 21 meses, respectivamente)^{51,34}.

Além disso, o valor médio de T1 encontrado após seis meses de transplante (1.298 ms) foi semelhante ao valor médio de T1 dos pacientes em HD de Graham-Brown (1.292 ms), bem maior que o T1 do grupo controle com pacientes saudáveis (1.088 ms). Essas diferenças nos valores podem ser justificadas pelo fato de que o tipo de protocolo de aquisição de imagens e o seu pós-processamento podem influenciar os valores de T1. Outra explicação é que seria necessário um tempo maior após o transplante para observarmos valores semelhantes à população saudável. Além disso, é provável que o transplante, apesar de reduzir a fibrose miocárdica, não seja capaz de revertê-la por completo.

Com relação aos outros parâmetros avaliados pela RMC - volumes e massas de VE e de VD – não foi observada diferença entre o 1º e o 2º exames. Esses achados são conflitantes com os de Schaefer *et al*, que confirmaram uma melhora em todos os parâmetros de RMC (exceto fração de ejeção de VD) após seis meses de transplante⁴⁵. Este estudo, entretanto, foi conduzido em crianças,

e com reduzido número de casos (n=8). Patel *et al*, apesar de não terem padronizado o tempo de realização do exame, avaliaram número maior de pacientes (n=50), todos maiores de 18 anos, e também não encontraram mudança na MVEi²².

No presente estudo, a fração de ejeção do VE não apresentou diferença entre os dois exames, em concordância com o estudo de RMC em adultos citado acima²². Uma explicação para este fato é que número de pacientes do nosso estudo não foi suficiente para demonstrar essa mudança (já que não foi calculado para este desfecho).

5.4 - Análise de *cluster*

Observou-se que nos pacientes do *cluster-1* houve redução significativa do T1 nativo seis meses após o transplante, o que não ocorreu no *cluster-2*. Na análise, foi encontrado que a principal diferença entre esses grupos foi a presença de DM.

Estudos prévios mostram que altas concentrações de glicose podem provocar, direta ou indiretamente, alterações patológicas no miocárdio, incluindo o acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MEC), principalmente colágeno. Mecanismos responsáveis por essas alterações podem incluir excesso de produção, diminuição da degradação, e/ou modificações químicas das proteínas da MEC⁵². Por consequência, neste grupo de pacientes, apesar de o transplante trazer melhora da função renal, provavelmente não é capaz de interromper esses mecanismos, justificando a ausência de variação no tempo do T1 nativo.

Adicionalmente, o *cluster-2* apresentou maior MVEi inicial, sugerindo que pacientes com maior MVEi também não tenham a capacidade de reduzir o T1 e a fibrose miocárdica com seis meses de transplante – possivelmente porque esses pacientes atingiram mudança tão marcante na estrutura cardíaca que

tornou improvável sua reversão. Outra possibilidade é que para esse grupo de pacientes talvez seja necessário tempo maior que seis meses para que a mudança no T1 seja observada.

Na análise multivariada de regressão linear o único fator independente associado a variação do T1 nativo foi a MVEi.

Com relação às perspectivas futuras, existem estudos mostrando a capacidade prognóstica do T1 nativo na Amiloidose, sugerindo que o mesmo também pode prever mortalidade⁵³. Mais estudos, entretanto, são necessários para afirmar se existe correlação do T1 nativo com prognóstico em pacientes transplantados renais (apêndice 1).

5.5 - Pontos fortes do estudo

Este trabalho mostra sua relevância por ser o primeiro a avaliar o miocárdio de pacientes transplantados renais usando o tempo do T1 nativo, sem necessidade de administrar contraste.

As imagens foram realizadas no mesmo aparelho, com o mesmo campo magnético (3T), e todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de imagens, executadas por um único profissional, utilizando a mesma técnica de pós-processamento. A mensuração de todos os 88 valores do tempo de T1 nativo foi realizada pelo mesmo examinador, que desconhecia o momento do exame.

5.6 - Limitações do estudo

Embora o T1 nativo tenha mostrado correlação positiva com fibrose comprovada por biópsia em doenças com sobrecarga de pressão³⁵, não foi possível realizar confirmação histológica nos pacientes deste estudo. Assim, na

ausência da biópsia confirmatória, não é permitida a inferência direta entre T1 nativo e fibrose miocárdica.

Além disso, sabe-se que o excesso de volume em estados edematosos pode prolongar o tempo de T1^{34,39}. Por isso, a maioria dos pacientes que no 1º exame se encontravam em retardo de função do enxerto - ou seja, ainda necessitavam de suporte dialítico - foram estudados no dia livre de diálise visando evitar este fator de confusão.

Estudos com dados histopatológicos são necessários para avaliar se a medida visual e quantitativa do T1 nativo se correlaciona de fato com fibrose miocárdica (ainda se reativa ou reparativa) em pacientes transplantados renais, e se existe alguma relação do T1 nativo com prognóstico.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

O tempo do T1 nativo do miocárdio diminuiu significativamente seis meses após o transplante renal, porém a FEVE não mostrou alteração significativa estatisticamente. O grupo de pacientes que não apresentou queda significativa do T1 era composto na sua totalidade de diabéticos, com maior MVEi inicial. A maioria dos pacientes do estudo, os quais evidenciaram diminuição significativa do T1, provavelmente eram acometidos com maior intensidade por fibrose reativa (e não reparativa), a qual foi possível regredir após o transplante.

A medida do tempo do T1 nativo por meio da RMC pode ser considerado método complementar apropriado para medir fibrose miocárdica em pacientes transplantados renais sem usar contraste.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000; 356(9224):147–52.
2. Cavalcante LG, Ricardo de Souza C, Kochi AC, Okoshi K, Basan SGZ, Hueb JC, *et al.* Left ventricular mass behaviour in hemodialysis patients during 17 years. *J Bras Nefrol* . 2015; 37(3):341–8.
3. Qunibi WY. The CARE Study and Cardiovascular Calcification. *Manag Care*. 2006;15(3):1–5.
4. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 200; 39:S1-266.
5. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN *et al.* Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3403–10.
6. Chiu DY, Sinha S, Kalra PA, Green D. Sudden cardiac death in haemodialysis patients: Preventative options. *Nephrology*. 2014;19(12):740–9.
7. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transpl*. 1990;5(1):39–44.
8. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ Cheng C *et al.* Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* . 2016;18(6):588–98.

9. Graham-Brown MP, Patel AS, Stensel DJ, March DS, Marsh AM, McAdam J, *et al.* Imaging of Myocardial Fibrosis in Patients with End-Stage Renal Disease: Current Limitations and Future Possibilities. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1-14.
10. Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? *Int J Cardiol.* 2000;72(2):143–50.
11. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 1997;9149(97):15–25.
12. Cicogna AC, Okoshi MP, Okoshi K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 2000;10(1):8–16.
13. Matsubara BB, Ferreira ALA ML. Aspectos anatomopatológicos da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 2002;12(3):361–70.
14. Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy. A case for interstitial heart disease. *Am J Hypertens.* 1989;2(12 Pt 1):931–40.
15. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):588–91.
16. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725–30.

17. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, *et al.* Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc.* 2005; 37(6):2485–7.
18. Martin LC, Barretti P, Cornejo IV, Felipe MJ, Forti AH, Matsubara BB, *et al.* Influence of fluid volume variations on the calculated value of the left ventricular mass measured by echocardiogram in patients submitted to hemodialysis. *Ren Fail.* 2003;25(1):43–53.
19. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens.* 1995;8(3):221–8.
20. Stewart GA, Mark PB, Johnston N, Foster JE, Cowan M, Rodger RS, *et al.* Determinants of hypertension and left ventricular function in end stage renal failure: a pilot study using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004 Nov;24(6):387–93.
21. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, *et al.* Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006;69(10):1839–45.
22. Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1807-11.

23. Iqbal MM, Rashid HU, Banerjee SK, Rahman MH, Mohsin M. Changes in cardiac parameters of renal allograft recipients: a compilation of clinical, laboratory, and echocardiographic observations. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2327-9.
24. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP *et al.* Heart failure in pressure overload hypertrophy: The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):664–71.
25. Sado DM, Flett AS, Moon JC. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis. *Future Cardiol.* 2011;7(5):643-50.
26. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14(1): 63.
27. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, *et al.* Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14 (1):64.
28. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, *et al.* T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14(1): 27.
29. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, *et al.* Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation.* 2010;122(2):138-44.

30. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, *et al.* Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1268-78.
31. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS *et al.* Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J.* 2014;35(10):657-64.
32. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, *et al.*; ESUR Contrast Medium Safety Committee. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR ContrastMedium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013;23(2):307-18.
33. Malek LA, Werys K, Klotkowski M, Spiewak M, Milosz-Wieczorek B, Mazurkiewicz L, *et al.* Native T1-mapping for non-contrast assessment of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy-comparison with late enhancement quantification. *Magn Reson Imaging.* 2015;33(6):718-24.
34. Rutherford E, Talle MA, Mangion K, Bell E, Rauhalampi SM, Roditi G, *et al.* Defining myocardial tissue abnormalities in endstage renal failure with cardiac magneticresonance imaging using native T1 mapping. *Kidney Int.* 2016;90(4):845-52.
35. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, *et al.* Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart* 99, 932–937 (2013).

36. van den Boomen M, Slart RHJA, Hulleman EV, Dierckx RAJO, Velthuis BK, van der Harst P., *et al.* Native T1 reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47(4):891-912.
37. Hamdy A, Kitagawa K, Ishida M, Sakuma H. Native Myocardial T1 Mapping, Are We There Yet? *Int Heart J*. 2016;57(4):400-7.
38. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Transplant*. 2004; 4(10):1662-8.
39. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, *et al.* Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for CardiovascularMagnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiologyconsensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15(1): 92.
40. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, Newby DE, Dweck MR, Mirsadraee S. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clin Radiol*. 2016;71(8):768-78.
41. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, *et al.* Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15(1): 78.
42. Omran MT, Khakpour S, Oliaie F. Left ventricular function before and after kidney transplantation. *Saudi Med J*. 2009; 30(6):821-3.

43. Souza FL, Monteiro Junior Fd, Salgado Filho N. Effect of kidney transplantation on cardiac morphology and function. *J Bras Nefrol.* 2012;34(1):94-100.
44. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttman R, Parfrey PS. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation.* 2000; 70(4):570-5.
45. Schaefer B, Rusai K, Toth A, Pasti K, Ujszaszi A, Kreko M, *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging in children with chronic kidney disease and renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16(4):350-6.
46. Epifanio HB, Zornoff LA, Matsubara BB, de Paiva SA, Inoue RM, Matsubara LS. Myocardial remodeling after experimental acute myocardial infarction in rats. Effect of renin-angiotensin-aldosterone blockade. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(1):10-4.
47. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Remodelação Ventricular Pós-Infarto do Miocárdio : Conceitos e Indicações Clínicas. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2)157-164.
48. Lordsleem A, Gueiros AP, Gueiros JE, Markman Filho B, Victor EG. Cardiac evaluation of patients with chronic kidney disease: what lessons? *J Bras Nefrol.* 2012;34(1):8-15.
49. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):47-52.

50. Graham-Brown MP, Rutherford E, Levelt E, March DS, Churchward DR, Stensel DJ, *et al.* Native T1 mapping: inter-study, inter-observer and inter-center reproducibility in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017; 19: 21.
51. Graham-Brown MP, March DS, Churchward DR, Stensel DJ, Singh A, Arnold R, *et al.* Novel cardiac nuclear magnetic resonance method for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016;90(4):835-44.
52. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):693-700.
53. Schelbert EB, Messroghli DR. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology.* 2016;278(3):658-76.

Apêndice

APÊNDICE

A associação do tempo do T1 nativo com mortalidade já foi descrita na literatura em pacientes com Amiloidose⁵³. Os pacientes do nosso estudo foram seguidos ambulatorialmente por mais três anos, e foi observado que em 12 meses, a sobrevida do *cluster-1* foi de 96% e do *cluster-2* de 92%. Ao final de 24 meses, a sobrevida do *cluster-1* permaneceu 96%, mas do *cluster-2* foi de 78,6% ($p=0,059$) – figura 11.

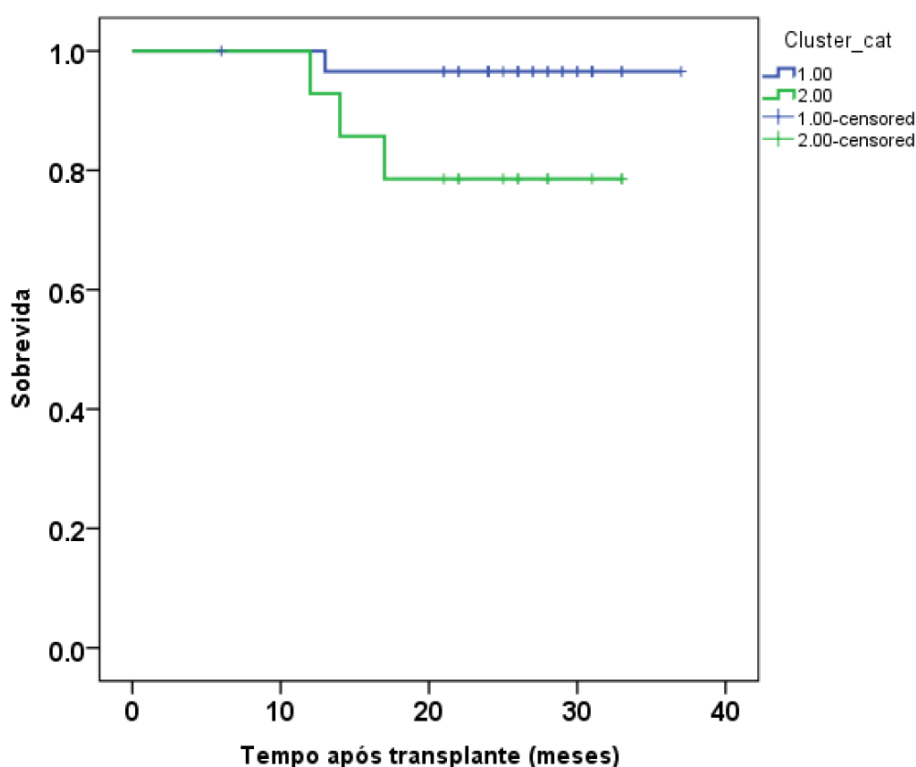


Figura 11. Curva de sobrevida de Kaplan Meier de acordo com o Cluster correspondente ($p=0,059$).

De acordo com a variação do T1 nativo do 1º para o 2º exame de RMC, os pacientes foram divididos em três grupos: regressão (queda maior de 20% no valor) estabilidade (variação menor que 20%) e aumento (aumento de

mais de 20%). Após 24 meses de seguimento, a sobrevida era de 100% no grupo regressão, 86% no subgrupo estabilidade, e 66% no grupo aumento ($p=0,134$) – figura 12.

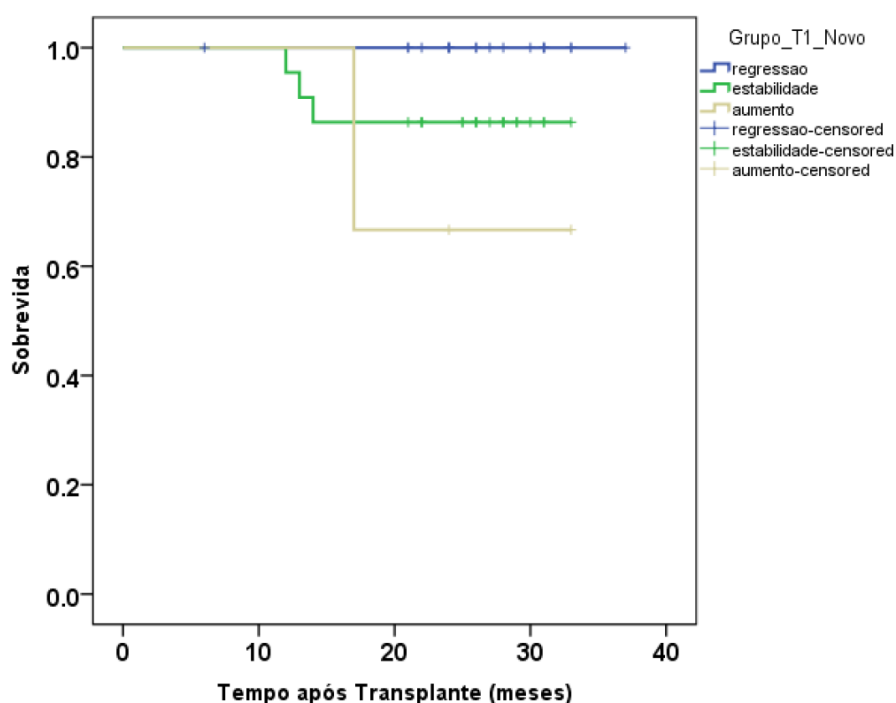
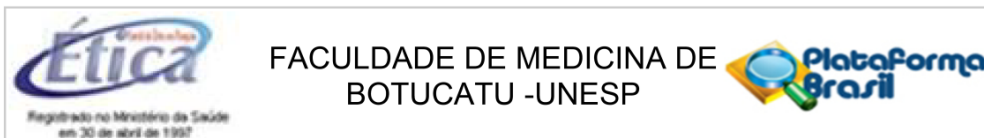


Figura 12. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a variação do T1 nativo.

Apesar de esses dados não apresentarem significância estatística, foi observada uma tendência de menor sobrevida no *cluster-2* e no grupo que evoluiu com aumento de mais de 20% no valor do T1 nativo.

Estudos futuros são necessários para que se comprovem a associação do T1 nativo com sobrevida, e o grupo com menor benefício no transplante renal. Para tal, deveriam ser desenhados tendo como desfecho primário a sobrevida. Baseando-se nas análises de agrupamentos realizadas, os grupos com menor benefício são os pacientes diabéticos, com maior MVEi e que não regridem o tempo de T1 nativo após o transplante renal.

Anexos

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Fração de volume extracelular do miocárdio medido por ressonância magnética após o transplante renal

Pesquisador: Mariana Moraes Contti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40598414.9.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 972.129

Data da Relatoria: 31/01/2015

Apresentação do Projeto:

Os pacientes com doença renal crônica em estadios V têm um risco aumentado para doenças cardiovasculares. Um dos fatores envolvidos, muito frequente no paciente com doença renal crônica terminal, é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). A HVE mostrou-se um fator independente de mortalidade, insuficiência cardíaca e arritmias na população dos pacientes em diálise.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a variação da fração de ECV (a medida da fração de volume extracelular) do miocárdio por ressonância ao fim de 6 meses no paciente transplantado renal.

Objetivo Secundário:

Avaliar a variação da massa de VE (ventrículo esquerdo) na ressonância do miocárdio ao fim de 6 meses de transplante. Avaliar a variação da HVE (septo e parede posterior) na ressonância do miocárdio ao fim de 6 meses de transplante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pacientes incluídos realizarão dois exames de ressonância nuclear magnética do coração. Um exame será realizado durante a internação do transplante (primeira semana) e outro exame após 6

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

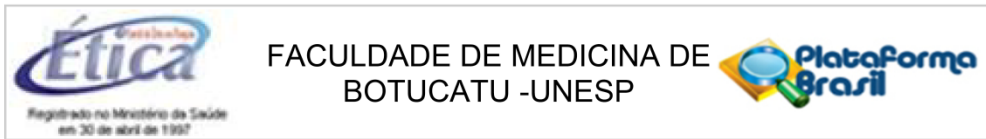
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 972.129

meses do transplante renal.

Critério de Inclusão: Os pacientes serão considerados elegíveis no momento do transplante após aceitação da participação no estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e que preencham os seguintes critérios: 1- Idade maior ou igual a 18 anos. 2- Submetidos a transplante renal com doador vivo ou falecido.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos: 1- Portadores de próteses metálicas; 2- Portadores de tatuagens coloridas e maquiagem definitiva; 2- Pacientes com claustrofobia que impossibilite a realização do exame.

Riscos: Respeitando-se as contra-indicações do exame não há riscos, uma vez que não será utilizado contraste.

Benefícios: Não haverá benefício direto ao paciente participante do estudo já que se trata de estudo observacional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa observacional e trará benefícios a comunidade. A metodologia foi descrita de forma clara e investigará 20 pacientes pré-transplante e outros 20 após o transplante. Não há indicação de orçamento ou financiamento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Declaração de ciência e autorização do Chefe do Departamento de Clínica Médica; Declaração do HC/FMB; Declaração de autorização a consulta de prontuários; Declaração da Unidade na qual a pesquisa será desenvolvida e TCLE na forma de convite e linguagem acessível.

Recomendações:

Aprovar sem a necessidade de envio a CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

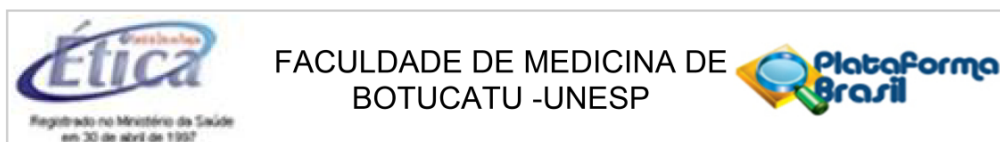
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, conforme deliberação do CEP em reunião de 02 de março de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 972.129

2.015, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos senhores pesquisadores que enviem nesta conta da Plataforma Brasil, ao final deste estudo, o respectivo "Relatório Final de Atividades" na forma de "NOTIFICAÇÃO".

BOTUCATU, 04 de Março de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **“Avaliação da Fração de volume extracelular do miocárdio medido por Ressonância Magnética após o Transplante Renal”**, que pretende estudar a variação da fração de volume extracelular do miocárdio por ressonância após seis meses de transplante renal.

O (a) Sr(a) foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por compor a lista de receptores de Transplante Renal do nosso serviço maiores de 18 anos.

A pesquisa consta de realização de dois exames de Ressonância Magnética do Coração: o primeiro realizado na primeira semana após o Transplante Renal, ainda durante a internação Hospitalar, e o segundo seis meses depois do Transplante.

Se o (a) Sr(a) tiver **próteses metálicas, maquiagem definitiva, tatuagens coloridas e/ou claustrofobia (medo exagerado de locais fechados)**, deverá avisar ao médico que propõe este termo, e não será submetido ao exame de Ressonância Magnética. Se o (a) Sr(a) não tiver nenhuma dessas condições acima citadas, este exame não apresenta riscos.

A Ressonância será feita de forma não dolorosa, sem prejuízos à função do rim transplantado. Não será utilizado contraste endovenoso.

O conhecimento dessas características permite disponibilizar à comunidade científica e à sociedade a informação do benefício potencial que o Transplante pode trazer para o coração de um paciente.

Caso o (a) Sr(a) não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu Transplante Renal. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, imagem e resultado dos exames laboratoriais ou de imagem, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

O (a) Sr(a) receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Pesquisadora: Mariana Moraes Contti

Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade. Endereço: Avenida Professor Montenegro, s/n.

Bairro: Distrito de Rubião Júnior. Botucatu - SP Fone: (14)3811-6547.

E-mail: landrade@fmb.unesp.br

Pesquisadora: Mariana Moraes Contti Endereço: Avenida Professor Montenegro, s/n.

Bairro: Distrito de Rubião Júnior. Botucatu - SP Fone: (14)3811-6547.

E-mail: mmcontti@hotmail.com

ANEXO C - MUDANÇA DE TÍTULO**MUDANÇA DE TÍTULO****PROJETO DE PESQUISA COM OBJETIVO ACADÊMICO**

- () Pós Doutorado
(X) Tese Doutorado
() Dissertação de Mestrado
() Trabalho Científico
() Outros

Especificar: _____

Aluno: Mariana Moraes Contti

Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade

Data da emissão da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética: 04/03/2015

Título Inicial: Avaliação da Fração de volume extracelular do miocárdio medido por ressonância magnética após o transplante renal

Título Final (alterado): Transplante renal associado a redução de fibrose miocárdica: estudo de ressonância magnética

Declaro que após emissão da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética, não houve alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico.

Botucatu, 24 de outubro de 2018.


Assinatura do Aluno


Assinatura do Orientador

18:41 24/10/2018 000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FIB - UNESP