

MATHEUS DE OLIVEIRA LATERZA RIBEIRO

**Avaliação do tecido miocárdico por meio do
mapeamento T1 em pacientes com doença
coronariana estável e isquemia detectada**

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. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2023

MATHEUS DE OLIVEIRA LATERZA RIBEIRO

**Avaliação do tecido miocárdico por meio do
mapeamento T1 em pacientes com doença
coronariana estável e isquemia detectada**

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. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Matheus de Oliveira Laterza
Avaliação do tecido miocárdico por meio do
mapeamento T1 em pacientes com doença coronariana
estável e isquemia detectada / Matheus de Oliveira
Laterza Ribeiro. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Isquemia
miocárdica 3.Angina estável 4.Imageamento por
ressonância magnética 5.Cintilografia 6.Teste de
esforço

USP/FM/DBD-017/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A meus pais, **Betânia Laterza** e **Idenir Ribeiro**, pelo amor incondicional, pelo apoio constante, por não pouparem esforços para que meus sonhos se realizassem e pelo exemplo de honestidade, trabalho, e coragem para não desanimar, embora ventos contrários pudessem soprar.

A meus avós, **Neiva Laterza** (in memoriam), **Germano Laterza** (in memoriam), **Pedro Ribeiro** (in memoriam), **Maria Analía Ribeiro** por todo amor, cuidado e carinho. Por sempre terem me motivado a buscar e alcançar meus objetivos.

A minha esposa **Tauana Leoni**, meu grande amor e companheira de todas as horas, por estar a meu lado nos momentos de dificuldade, por ser um farol nas noites sombrias, pelo exemplo de resiliência, inteligência e dedicação a tudo que faz, por tornar nossa casa um lar e dividir muitos momentos felizes e conquistas, por cuidar de mim e de nossos dois cães, grandes fontes de alegria, **Toddy** e **Nina**, com esmero e carinho.

Agradecimentos

A meu orientador Prof. Dr. Whady Hueb por toda paciência, pelo acolhimento, por dividir seu imenso conhecimento e experiência em Cardiologia e Pesquisa. Ter sido seu orientando representa uma grande honra e responsabilidade, visto sua mundialmente reconhecida referência na história e desenvolvimento da Cardiologia.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende, amigo e co-orientador, pelo exemplo inigualável de solicitude, apoio, dedicação, por não deixar de acreditar em minha tese, mesmo em momentos de grande desafio. Seu conhecimento e paixão pela pesquisa refletem-se em minha trajetória e estarão referenciados, como inspiração por toda minha carreira.

Ao Dr. Eduardo Gomes Lima, espelho de cardiologista e pesquisador, por muito ter me ensinado sobre Cardiologia, pela amizade, por ter acreditado em meu potencial e apresentado-me ao Grupo MASS, como pós-graduando.

A toda equipe do GRUPO MASS, Myrthes Takiuti, Eliana Lima, Laura Caringe e Marcela Silva pelo acolhimento, humanismo, competência técnica com trabalho primoroso, tornando o MASS mais que um grupo de pesquisa, mas também uma família acolhedora e alegre, deixando os dias de trabalho mais suaves.

Aos amigos-irmãos, Guilherme Fernandes e Mauricio Mocha, exemplos de inteligência, criatividade, pela amizade desde a residência de Cardiologia, por muito me ensinarem, pelo apoio, por dividirem momentos divertidos e de descontração, mas também por estarem presentes nos momentos mais difíceis.

Obrigado aos colegas pós graduandos, Diogo Azevedo, Jaime Linhares, Daniel Valente, Fernando Ribas, Rafael Rocha, Felipe Camara, Gustavo Boros, Anderson Dallazen, Victor Coutinho e Arthur Cicupira. Todos são exemplos de competência, por terem tornado esses anos de convivência mais harmoniosos e tranquilos.

Ao Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva, professor de Pediatria da UNICAMP, que me apresentou o fascinante mundo da pesquisa durante a Iniciação Científica. Seu exemplo de dedicação e esmero pela pesquisa também foram fontes de inspiração para esta tese.

A meus primos Isabella Laterza, Fausto Neto, Rodrigo Laterza, Sofia Laterza, Rafael Pillegi, Arthur Laterza e Nikolly Ribeiro em nome de quem agradeço a todos meus familiares pela amizade, apoio e pelos momentos alegres e felizes que vivemos juntos.

A meus sogros Carlos e Roberta Leoni, pelo exemplo de integridade, honestidade e pelo cuidado com carinho e dedicação de toda a família.

Normalização adotada

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

Referências: adaptado de *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*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Figuras	xi
Resumo.....	xii
Abstract.....	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Princípios Físicos da Ressonância Magnética	2
1.1.1 Mapeamento T1	3
1.1.2 Mapa T1 Nativo	3
1.1.3 Fração de Volume Extracelular	4
1.2 Alterações teciduais do miocárdio secundárias a isquemia	6
2 OBJETIVO	8
3 MÉTODOS	10
3.1 Ressonância Magnética e Aquisição do Mapa T1	13
3.2 Protocolo de Ressonância Magnética sob Estresse	14
3.3 Cintilografia Miocárdica Esforço Induzida.....	15
3.4 Aquisição de Dados.....	16
3.5 Análise Estatística	17
4 RESULTADOS	20
4.1 Características basais da população estudada	23
4.2 Comparação do Mapa T1 nativo e ECV dos segmentos isquêmicos versus não-isquêmicos em repouso.....	24
4.3 Resultados dos valores de MAPA T1 NATIVO e ECVdos segmentos isquêmicos e não isquêmicos avaliados por ressonância magnética de estresse.....	26
4.4 Comparação do Mapa T1 nativo e ECV dos segmentos miocárdicos pertencentes aos territórios obstrutivos versus não- obstrutivos.....	29
4.5- Correlação linear por método de Pearson do SYNTAX score com os componentes do mapeamento T1 global	33

5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO	40
7 REFERÊNCIAS	42

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
CAPPesq	<i>Comissão de Ética em Pesquisa do HC da FMUSP</i>
Cine	<i>Imagens em Movimento</i>
CMR42	<i>Circle Cardiovascular Imaging (software)</i>
DAC	<i>Doença arterial coronariana</i>
DP	<i>Desvio padrão</i>
ECG	<i>Eletrocardiograma de 12 derivações</i>
ECV	<i>Fração de volume extracelular</i>
FAPESP	<i>Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo</i>
FEVE	<i>Fração de ejeção do ventrículo esquerdo</i>
FMUSP	<i>Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo</i>
Gd	<i>Gadolínio</i>
IC	<i>Intervalo de confiança</i>
IQ	<i>Intervalos interquartis</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LGE	<i>Late gadolinium enhancement (relace tardio por gadolinio)</i>
MASS	<i>Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
Min	<i>Minutos</i>
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
No.	<i>Número</i>
RMC	<i>Ressonância magnética cardíaca</i>
ROI	<i>Região miocárdica de interesse</i>
SYNTAX	<i>Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study</i>
TCLE	<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
VE	<i>Ventrículo esquerdo</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais da população estudada	23
Tabela 2 -	Valores de T1 nativo, ECV nos segmentos com e sem isquemia em repouso	24
Tabela 3 -	Efeito da isquemia induzida por estresse nos segmentos miocárdicos dos pacientes submetidos à RMC de estresse.	26
Tabela 4 -	Comparação dos valores de T1 nativo e ECV pré e pós-dipiridamol dos segmentos não isquêmicos e isquêmicos	28
Tabela 5 -	Valores de T1 nativo e ECV nos territórios obstrutivos e não-obstrutivos	29
Tabela 6 -	Comparação dos Valores de T1 nativo e ECV em relação ao grau de isquemia miocárdica.....	31
Tabela 7 -	Correlação Linear entre os componentes do mapeamento T1 global com escore SYNTAX.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Protocolo de Ressonância Magnética sob Estresse	15
Figura 2 -	Fluxograma da seleção de pacientes	22
Figura 3 -	Representação dos valores de T1 nativo dos segmentos com e sem isquemia em repouso, expressa em mediana e IQ.....	25
Figura 4 -	Representação dos valores de ECV dos segmentos com e sem isquemia em repouso, expressa em mediana e IQ	25
Figura 5 -	Representação dos valores de T1 nativo dos segmentos com e sem isquemia avaliados durante indução de isquemia pelo protocolo de ressonância magnética cardíaca sob estresse, expressa em mediana e IQ	27
Figura 6 -	Representação dos valores de ECV dos segmentos com e sem isquemia avaliados durante indução de isquemia pelo protocolo de ressonância magnética cardíaca sob estresse, expressa em mediana e IQ	27
Figura 7 -	Representação dos valores de mapa T1 nativo dos segmentos dos territórios obstrutivos e não-obstrutivos, expressa em mediana e IQ.....	30
Figura 8 -	Representação dos valores de ECV dos segmentos dos territórios obstrutivos e não-obstrutivos, expressos em mediana e IQ	30
Figura 9 -	Representação dos valores de T1 em relação ao grau de isquemia miocárdica, expressos em mediana e IQ	32
Figura 10-	Representação dos valores de ECV em relação ao grau de isquemia miocárdica, expressos em mediana e IQ	32
Figura 11-	Gráfico de dispersão demonstrando os valores de mapa T1 nativo em relação ao Syntax Score.....	34
Figura 12 -	Gráfico de dispersão demonstrando os valores de ECV em relação ao Syntax Score.....	34

RESUMO

Ribeiro MOL. *Avaliação do tecido miocárdico por meio do mapeamento T1 em pacientes com doença coronariana estável e isquemia detectada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A isquemia miocárdica, fenômeno fisiopatológico resultante do desbalanço da oferta e consumo de oxigênio, usualmente, é identificada por métodos eletrocardiográficos, perfusionais ou por alteração transitória da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo. No entanto, a simples identificação destas alterações descreve basicamente registros do déficit perfusional sem identificar alterações celulares e da membrana do miócito. O surgimento da técnica do mapeamento T1, composto pelo mapa T1 nativo e fração de volume extracelular (ECV), obtida pela ressonância magnética cardíaca (RMC), permitiu uma avaliação mais precisa do tecido miocárdico, sobretudo na ocorrência de danos estruturais, onde se inclui, o infarto agudo do miocárdio ou moléstias infiltrativas. Assim, a identificação de alterações da microestrutura miocárdica em pacientes com doença coronariana crônica (DAC) durante a indução de isquemia pode adicionar conhecimentos mecanísticos deste fenômeno. **Métodos:** Trata-se de análise retrospectiva de pacientes portadores de DAC multiarterial com indicação de revascularização miocárdica. Foram incluídos pacientes submetidos a RMC com mapeamento T1 pré-procedimento. A identificação de isquemia miocárdica induzida durante estresse foi realizada por meio de cintilografia miocárdica ou protocolo de RMC com dipiridamol. Os segmentos miocárdicos foram então classificados em isquêmicos e não isquêmicos. Os valores de mapa T1 nativo e ECV em repouso e logo após a indução de estresse dos segmentos isquêmicos e não-isquêmicos foram comparados entre si. **Resultados:** De 219 pacientes, 97 foram excluídos por não apresentarem avaliação de isquemia com cintilografia miocárdica ou RMC de estresse. Os 65 pacientes restantes foram incluídos neste estudo. A análise foi realizada em 840 segmentos miocárdicos, sendo 654 não-isquêmicos e 186 isquêmicos. Os valores de T1 nativo foram [1012.84 (983.70-1042.0) vs 1017.06 (983.70-1042.03), $p=.53$] e ECV [28.30 (25.63-31.07) vs 28.72 (26.91-30.51), $p=.42$]. A análise em repouso dos segmentos isquêmicos quando comparados aos não-isquêmicos não mostraram resultados estatisticamente diferentes. Resultado semelhante foi obtido na presença de isquemia estresse induzida para valores de T1 nativo [sem isquemia 1023.05 (974.42-1067.37 vs isquemia 1038.49 (932.82-1135.56), $p=.39$] e ECV [sem isquemia 29.47 (27.06-32.11) vs isquemia 30.93 (25.01 - 36.97), $p=.46$]. A análise dos componentes do mapeamento T1 de territórios coronarianos irrigados por vasos epicárdicos com obstruções acima de 90% quando comparados a territórios não obstrutivos mostrou similaridade entre segmentos isquêmicos e não isquêmicos. **Conclusão:** Neste estudo, o mapeamento T1 revelou estabilidade e integridade da microestrutura

miocárdica mesmo na presença de isquemia de estresse induzida em pacientes com doença coronariana multiarterial estável.

Descritores: Doença das coronárias; Isquemia miocárdica; Angina estável; Imageamento por ressonância magnética; Cintilografia; Teste de esforço.

ABSTRACT

Ribeiro MOL. *Myocardial tissue microstructure with and without documented myocardial ischemia assessed by T1 mapping in patients with stable coronary artery disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Myocardial ischemia, a pathophysiological phenomenon resulting from the imbalance of oxygen supply and consumption, is usually identified by electrocardiographic, perfusional methods or by transient segmental alteration. However, the simple identification of these changes basically describes records of the perfusion deficit without identifying cellular and myocyte membrane alterations. With the development of the T1 mapping technique, composed of the native T1 map and extracellular volume fraction (ECV), obtained by cardiac magnetic resonance (CMR), a more accurate assessment of the myocardium tissue is already available for many cardiac conditions such as acute myocardial infarction and infiltrative diseases. Thus, the identification of myocardial microstructure alterations in patients with chronic coronary artery disease (CAD) during ischemia induction might improve mechanistic knowledge of this phenomenon. **Methods:** This is a retrospective analysis of patients with multivessel CAD with indication of myocardial revascularization. Patients undergoing CMR with pre-procedure T1 mapping were included. The identification of exercise-induced myocardial ischemia was performed using myocardial scintigraphy or a stress CMR protocol with dipyridamole. Myocardial segments were then classified as ischemic and non-ischemic. The native T1 map and ECV values at rest and shortly after stress induction of the ischemic and non-ischemic segments were compared with each other. **Results:** Of a total of 219 patients, 97 were excluded because they did not present assessment of ischemia with myocardial scintigraphy or stress CMR, and 65 were evaluated in this study. In total, 840 myocardial segments were evaluated, and 654 were classified as non-ischemic and 186 as ischemic. The native T1 [1012.84 (983.70-1042.0) vs 1017.06 (983.70-1042.03), $p=.53$] and ECV values [28.30 (25.63-31.07) vs 28.72 (26.91-30.51), $p=.42$] of ischemic segments when compared to non-ischemic ones were not statistically different. In addition, the presence of stress-induced ischemia also did not show to significantly alter native T1 values [without ischemia 1023.05 (974.42-1067.37 vs ischemia 1038.49 (932.82-1135.56), $p=.39$] or ECV values [without ischemia 29.47 (27.06-32.11) vs ischemia 30.93 (25.01 -36.97), $p=.46$]. The analysis of the components of the T1 mapping of coronary territories supplied by epicardial vessels with obstructions greater than 90% when compared to non-obstructive ones showed similarity between ischemic and non-ischemic segments. **Conclusion:** In this study, T1 mapping demonstrated the stability and integrity of the myocardial microstructure in the presence of stress-induced ischemia in patients with stable multivessel coronary artery disease.

Descriptors: Coronary Disease; Myocardial Ischemia; Stable Angina; Magnetic Resonance Imaging; Radionuclide Imaging; Exercise Test.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A ressonância magnética é um método diagnóstico por imagem, de surgimento na década de 1970, que permite avaliação cardíaca funcional e estrutural do tecido miocárdico. Ao final da década de 1990, o desenvolvimento do sequenciamento em “fast spin eco” e a possibilidade de adquirir imagens correlacionadas temporalmente com o eletrocardiograma permitiram expandir o uso dessa técnica que se tornou o padrão ouro para avaliação de diversas doenças cardíacas ¹. Dentre elas, incluem-se as doenças de depósito, infestações virais, ou fibrose tecidual resultante do infarto agudo do miocárdico.

1.1 PRINCÍPIOS FÍSICOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os núcleos atômicos, compostos por prótons e nêutrons, comportam-se como dipolos e, na ausência de qualquer campo de força externa, apresentam uma orientação randômica. O aparelho de ressonância magnética emite um pulso de radiofrequência (RF), de intensidade pré-estabelecida, que alinha os núcleos dos átomos de hidrogênio em relação ao campo magnético gerado. Estes átomos adquirem um movimento de precessão em relação ao campo e, ao finalizar o pulso de RF, o vetor magnético retorna à posição inicial (relaxação). Este retorno é composto por dois componentes, um deles longitudinal (y) em relação ao campo magnético e o outro transversal (x) com retorno mais rápido. São nomeados

como T1 e T2, respectivamente. A transmissão de energia gerada por esta movimentação, na forma de ondas de RF, é captada por uma antena e convertida em imagens ^{2,3}.

1.1.1 Mapeamento T1

O aprimoramento tecnológico permitiu o desenvolvimento de novas técnicas de aquisição de imagem pela ressonância magnética cardíaca (RMC) que permitem uma avaliação mais acurada do tecido miocárdico. Dentre elas, destaca-se o mapeamento T1, composto pelo mapa T1 e pelo cálculo da fração de volume extracelular (ECV).

O mapa T1 afere os tempos de relaxação de prótons, pixel a pixel, em milissegundos, por meio de valores previamente estabelecidos ⁴, em que a intensidade de sinal de cada pixel reflete o valor absoluto de T1 do voxel subjacente, o que permite a composição de um mapa de alta resolução com informações quantitativas do tecido miocárdico. A técnica mais utilizada para a aquisição de imagens do mapa T1 é denominada MOLLI (modified Look-Locker inversion-recovery), e foi iniciada em 2004 ⁵.

Nessa perspectiva, esta nova técnica pode sinalizar de forma quantitativa novas informações a respeito de processos patológicos que alteram a composição e estrutura do miocárdio¹.

1.1.2-Mapa T1 Nativo

Consiste na fase de obtenção de imagens que antecedem a injeção de contraste. Reflete um sinal composto, tanto do componente intracelular

do miócito como do extracelular ⁶. Os valores do T1 nativo são um reflexo do conteúdo de água dos miócitos e do interstício e, portanto, podem identificar mudanças nesse conteúdo do miocárdio ⁷.

Particularmente, o mapa T1 nativo apresenta valores elevados em razão do aumento do conteúdo de água livre, tais como edema, inflamação ou expansão do espaço intersticial ⁶. Nesse sentido, já foram descritas em pesquisas recentes sua aplicação na avaliação de diversas doenças cardiovasculares, tais como o infarto agudo do miocárdio ⁸, a miocardite aguda ⁹, miocardiopatia hipertrófica e dilatada ^{10, 11}, a amiloidose cardíaca ¹², o mixedema ¹³ e em fibrose miocárdica difusa secundária à estenose aórtica ¹⁴.

Por outro lado, os valores do mapa T1 nativo podem encontrar-se diminuídos em situações de depósito de ferro ou gordura intracelular ¹⁵.

Sendo assim, considera-se que o mapa T1 nativo pode agregar novas informações a respeito de alterações estruturais miocárdicas em diversas doenças cardíacas em comparação aos atuais métodos diagnósticos ¹.

1.1.3 Fração de volume extracelular - ECV

As informações obtidas com o mapa T1 do miocárdico, pré e pós-contraste combinadas com o hematócrito, permitem calcular a fração de volume extracelular ⁶.

O ECV mensura o espaço extracelular e, na ausência de edema ou depósito de substância amiloide, o principal responsável por expandir a matriz extracelular parece ser a deposição de colágeno ¹⁶.

Nessa perspectiva, o ECV pode ser considerado, como uma avaliação indireta da fibrose miocárdica intersticial. Estudos anatomopatológicos sugerem boa correlação do ECV com dados histopatológicos do tecido miocárdico ^{7, 17}.

Portanto, o ECV também pode ser considerado um método que permite observar alterações ultraestruturais no tecido miocárdico e possa ser aplicado em distintas doenças cardiovasculares. Dentre elas, aquelas que cursam com fibrose focal ou difusa, com depósito de colágeno no extracelular, tais como infarto agudo do miocárdio, miocardite e Diabetes mellitus.

Além disso, os componentes do mapeamento T1 também podem ser influenciados pelo conteúdo, “pool”, plasmático com possível incremento em situações de vasodilatação da microvasculatura ¹⁸.

A utilização do mapeamento T1 foi descrita para identificação de injúria miocárdica, bem como sua possível reversibilidade em pacientes com a apresentação de síndrome coronariana aguda, com a vantagem de não utilização de contraste paramagnético e com maior rapidez de execução ¹⁹.

Entretanto, a avaliação da microestrutura miocárdica em pacientes com doença coronariana estável (DAC) ainda carece de estudos com a aplicação do mapeamento T1.

1.2 ALTERAÇÕES TECIDUAIS DO MIOCÁRDIO SECUNDÁRIAS À ISQUEMIA

A isquemia miocárdica ocorre quando há um desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo tecido miocárdico ^{20, 21}.

Teoricamente, durante a isquemia, o desenvolvimento de acidose, em decorrência do metabolismo anaeróbio, leva a um aumento do influxo celular de sódio (Na^+), pelo trocador Na^+ / H^+ . O acúmulo deste íon também acontece pela inibição da bomba de Na^+/K^+ em razão da indisponibilidade de ATP ²²⁻²⁴ em decorrência do consumo da reserva de fósforo via fosfocreatina intracelular. Uma parte do Na^+ acumulado é trocada pelo cálcio (Ca^{++}) por meio de uma bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ sarcolemal reversa. O excesso de ambos os íons provoca edema intracelular, bem como a disfunção mitocondrial e ativação de enzimas caspases, que, se ocorrerem de forma persistente e desregulada, podem levar à ruptura da membrana celular ²²⁻²⁶.

Nessa perspectiva, a isquemia miocárdica pode provocar alterações metabólicas, funcionais e estruturais no miocárdio que, por sua vez, dependem da duração, intensidade e tempo da instalação do insulto isquêmico ²⁷. Quando fugaz, cursa, frequentemente, sem alterações clínicas ou eletrocardiográficas. Todavia, quando prolongada e desregulada, pode ocasionar dano irreversível da membrana celular representada por liberação de enzimas cardíacas específicas e/ou alterações nos exames de imagem.

Estabelecida a condição de que o edema intersticial seja determinado pelo insulto isquêmico e que sua reversibilidade depende da intensidade da

isquemia e integridade da membrana, exames mais refinados estão disponíveis para mensurar a interação entre a intensidade do insulto, a presença do edema intersticial e a reversibilidade do processo. Nessa perspectiva, o mapeamento T1 pode ser útil para identificar possíveis alterações celulares e intersticiais em repouso e durante a isquemia induzida por estresse em pacientes com DAC.

Assim, admitindo-se que a isquemia miocárdica crônica induza alterações microestruturais do tecido miocárdico em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva estável, é imperativo aplicar novos métodos investigativos para identificação desse processo patológico.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

Este estudo objetiva avaliar as características do tecido miocárdico de pacientes com DAC estável com e sem isquemia induzida por estresse. Esta isquemia foi identificada por cintilografia miocárdica ou ressonância magnética e associada aos dados obtidos do mapa T1 nativo e da fração de volume extracelular (ECV).

3 Métodos

3 MÉTODOS

Trata-se de análise retrospectiva pré-especificada de pacientes portadores de DAC multiarterial com indicação de revascularização miocárdica. Detalhes do racional, objetivos e métodos foram publicados previamente²⁸. Em resumo, o estudo avaliou a elevação dos marcadores de necrose miocárdica, após revascularização cirúrgica e percutânea em ausência de infarto do miocárdio manifesto (MASS-V), aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o N°3736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) sob o N° 8595/2012 e financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N° 2011/20876-2. Todos os procedimentos foram realizados, de acordo com a declaração de Helsinque.

Os pacientes incluídos no estudo foram selecionados do ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos apresentavam-se clinicamente estáveis e tinham o diagnóstico clínico da doença coronariana e confirmada por estudo cinecoronariográfico. Os pacientes tinham diagnóstico de isquemia miocárdica documentada por métodos não invasivos ou por diagnóstico clínico de angina estável classes II ou III, conforme a Canadian Cardiovascular Society. Para inclusão no estudo foram considerados os pacientes portadores de doença arterial coronariana com estenoses proximais de vasos epicárdicos superiores a 70% e função ventricular

preservada. Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi considerada preservada a partir de índices superiores a 55% obtidos pela RMC.

Nesta amostra, não foram incluídos pacientes com necessidade de revascularização de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dl), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda recente (nos últimos seis meses) ou expectativa de vida limitada. Além disso, pacientes que apresentavam contraindicações para realização da RMC em razão da claustrofobia ou presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à realização do procedimento de intervenção, também, não foram incluídos no estudo. Adicionalmente, para esta análise específica foram excluídos pacientes que apresentavam realce tardio por gadolínio (LGE) ou artefatos na ressonância pré-procedimento por dificultarem a análise do mapeamento T1.

Todos os pacientes, que foram considerados apropriados para o estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pela Unidade de Pesquisa Clínica MASS.

O presente estudo é uma subanálise retrospectiva de dados de pacientes referenciados para revascularização miocárdica.

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos à avaliação de isquemia miocárdica. Para esta análise, foram realizadas

cintilografia miocárdica induzida por estresse e também pela RMC por meio de diretrizes estabelecidas.

Para a análise dos dados, seguiu-se as recomendações da American Heart Association (AHA) ²⁹, que estabelece na ressonância magnética, a divisão do ventrículo esquerdo em 16 segmentos. Em relação à cintilografia miocárdica, dividiu-se o miocárdio em 17 segmentos, de acordo com as recomendações da Diretriz americana de imagem ³⁰.

Entretanto, o ápice foi excluído de nossas análises, para que se pudesse comparar diretamente os segmentos da cintilografia com os segmentos coincidentes de ressonância magnética. Além disso, para melhor efeito de comparação, incluiu-se a relação entre a parede ventricular esquerda e a artéria coronariana correspondente.

3.1-RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E AQUISIÇÃO DO MAPA T1

Todos os pacientes foram submetidos à RMC. Para isso, foi utilizado um scanner de ressonância magnética de 1,5 Teslas (Philips Achieva[®]). As imagens em movimento (cine) e realce tardio pelo gadolínio foram obtidas, conforme descrito anteriormente ³¹⁻³⁶. O mapeamento T1 foi realizado usando uma sequência de recuperação de inversão de Look-Locker modificada (MOLLI) sincronizada por ECG ^{37, 38}, com o padrão de amostragem de 3(3)3(3)5 e com os seguintes parâmetros: espessura de corte 10 mm, campo de visão 300x300 mm, matriz de aquisição de 152x150,

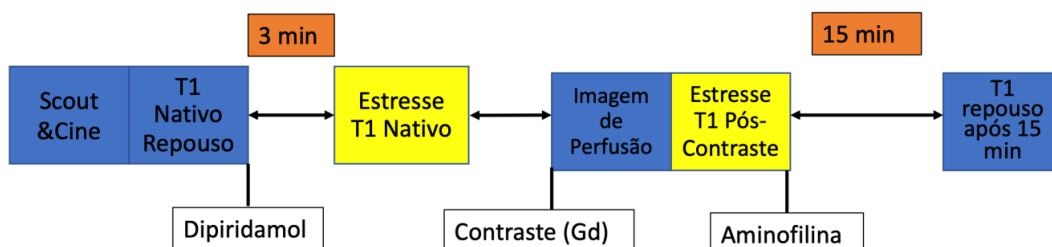
ângulo de inclinação de 40 graus e incremento de tempo de inversão de 150 ms. Três imagens MOLLI de eixo curto do VE (basal, médio-ventricular e apical) foram adquiridas antes (repouso em T1 nativo) e 15 minutos após (repouso em T1 pós-contraste) um bólus intravenoso de 0,1mmol/kg de peso corporal de contraste à base de gadolínio (DotaremVR, Guerbet Aulnay-Sous-Bois, França).

Para este estudo, foram analisadas somente as informações de mapeamento T1 dos exames pré-procedimento, visto que alterações inerentes à revascularização miocárdica podem estar presentes no estudo pós-procedimento.

3.2- PROTOCOLO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ESTRESSE

Além disso, 20 pacientes foram submetidos a um protocolo de RMC sob estresse com o mesmo aparelho de RM de 1,5 T (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, Holanda). Foram adquiridas sequências de imagens, por meio do método MOLLI, da porção médio-ventricular do ventrículo esquerdo, composta por seis segmentos miocárdicos no eixo curto, de acordo com o seguinte protocolo: aquisição de imagem três minutos após a administração de dipiridamol (0,56 mg/kg), antes da injeção do contraste à base de gadolínio, denominada de “estresse T1 nativo”, e nova aquisição de imagem dois minutos, após a injeção de contraste para perfusão miocárdica, denominada de “estresse T1 pós-contraste”. Com base nos resultados da perfusão, os segmentos miocárdicos foram classificados

em segmentos isquêmicos e não isquêmicos. Este protocolo está ilustrado nos dados da **Figura 1** abaixo.



Cine: imagens em movimento; Gd: contraste a base de gadolínio; min: minutos

Figura 1 - Protocolo de Ressonância Magnética sob Estresse

3.3 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA ESFORÇO INDUZIDA

Todos os pacientes desta análise foram avaliados por cintilografia miocárdica induzida por estresse com esforço físico (protocolo de Bruce) ou farmacológico. A segmentação miocárdica e a avaliação qualitativa e quantitativa da isquemia foram avaliadas de acordo com as diretrizes internacionais^{29, 30}. As cintilografias miocárdicas foram avaliadas em decisão conjunta por dois radiologistas nucleares que desconheciam as informações clínicas dos pacientes. Baseados nas informações cintilográficas, os segmentos miocárdios desses pacientes foram classificados em isquêmicos e não isquêmicos.

3.4-AQUISIÇÃO DE DADOS

Todas as imagens de RMC foram analisadas usando o software CVi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá). Os volumes sistólico e diastólico final do VE, a massa do VE e a fração de ejeção do VE foram medidos por métodos padrão³⁵. Para a quantificação do realce tardio com gadolínio (LGE), adotou-se uma técnica de delimitação semiautomática com um valor de corte de intensidade de sinal de miocárdio normal médio \pm 5 DP, que teve melhor concordância com a análise visual e parece ter a melhor correlação com a histopatologia³⁶.

A avaliação do T1 miocárdico foi realizada pela delimitação de uma região miocárdica de interesse (ROI), obtida pelo desenho dos contornos endocárdicos e epicárdicos, evitando contaminação pelo pool sanguíneo e estruturas extracardíacas (análise global). As medidas foram executadas em cortes basais e médio-ventriculares e os valores utilizados para análises estatísticas foram uma média destas duas posições de corte. As medidas dos valores de T1 também foram realizadas apenas em regiões miocárdicas livres de LGE detectado visualmente (análise remota). Medidas extremamente cuidadosas foram tomadas para limitar o efeito de segmentos ocasionais com parede fina e trabeculação na análise do mapa T1, por meio de ajustes meticulosos de ROIs.

A estimativa de T1 (tempo de relaxamento longitudinal) foi realizada por um modelo exponencial, utilizando a intensidade do sinal e o tempo após a inversão para cada imagem, conforme descrito anteriormente^{16, 38}. As

alterações na taxa de relaxamento ($R1=1/T1$) são proporcionais à concentração local de gadolínio no tecido. Pela diferença de $R1$ pré e pós-contraste ($\Delta R1$), é possível calcular o coeficiente de partição (λ), um marcador de carga de contraste intersticial, e então, com o hematócrito contemporâneo, o ECV, da seguinte forma ³⁸: $R1 = 1 / T1$; $\Delta R1 = R1_{\text{pós-contraste}} - R1_{\text{pré-contraste}}$; $\lambda = \Delta R1_{\text{miocárdio}} / \Delta R1_{\text{sangue}}$; $ECV = \lambda (1 - \text{hematócrito})$.

A avaliação da contratilidade segmentar, áreas do LGE e mapeamento em T1 foi realizada utilizando a segmentação proposta pela AHA ²⁹.

O método de aquisição e análise do Mapa T1 foram idênticos para todos os pacientes. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando valores diferentes não obtinham consenso no início da análise. Os observadores não possuíam o conhecimento de dados bioquímicos e cintilográficos dos pacientes analisados.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios-padrões (DP) ou medianas e intervalos interquartílicos (IQ). As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à normalidade de sua distribuição pelo teste Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste T de Student e as com distribuição assimétrica pelo teste não paramétrico Mann-Whitney ou Kurskal-Wallis quando mais de dois grupos foram comparados. Foram comparados os valores de mapa T1 nativo e ECV dos segmentos classificados como isquêmicos e não isquêmicos pela cintilografia miocárdica em repouso, bem como do efeito da isquemia estresse induzida (protocolo de ressonância magnética de estresse) sob os valores de mapa T1 nativo e ECV dos segmentos isquêmicos e não isquêmicos por meio de modelos lineares mistos, utilizando-se o pacote lme4 R com o comando lmer e os valores de P obtidos pelo método de Satterthwaite's. Além disso, os valores de mapa T1 nativo e ECV dos segmentos miocárdicos pertencentes aos territórios irrigados por vasos epicárdicos com obstruções maiores ou iguais a 90% foram comparados aos segmentos de territórios irrigados por vasos epicárdicos sem evidência de lesões obstrutivas também por meio de modelos mistos com o mesmo pacote e modelo anteriores, sendo os valores de P obtidos pelo método de Satterthwaite's. Uma análise de comparação entre os valores de T1 nativo e ECV em relação ao grau de isquemia, definida como “acentuada/moderada” quando mais de quatro segmentos apresentassem isquemia ao menos moderada ou mais de dois territórios miocárdicos fossem envolvidos, ou como “discreta” ou “ausente” foi realizada por meio de teste de Kruskal-

Wallis. Análise de correlação linear entre o Syntax score e os valores dos componentes do mapeamento T1 também foi realizada por meio do método de Pearson.

As análises foram realizadas no software R versão 3.6.2 e o nível de significância estatística estipulado de 5%.

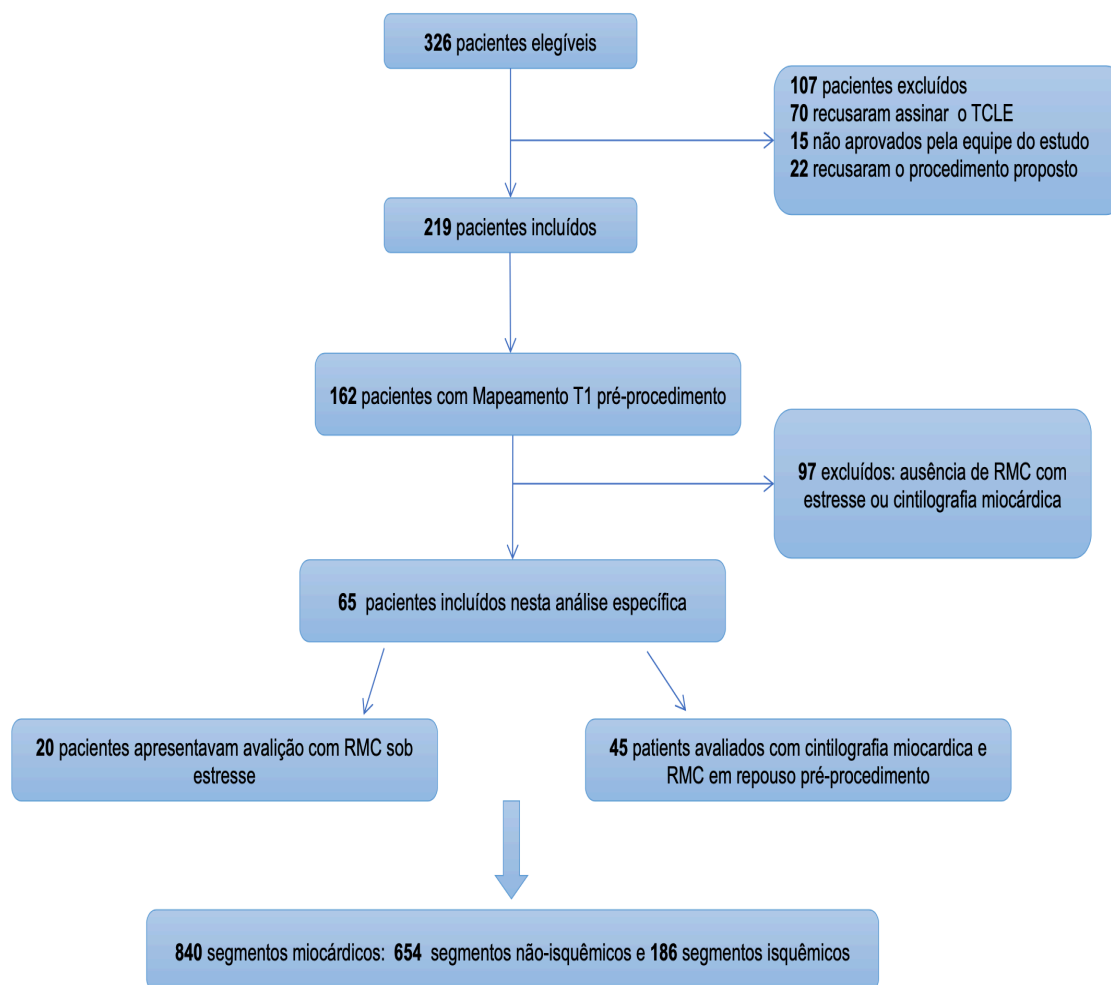
4 Resultados

4 RESULTADOS

Entre maio de 2012 e março de 2014, foram selecionados 326 pacientes com indicação de revascularização miocárdica por intervenção cirúrgica ou percutânea no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Foram excluídos 107 pacientes. Sendo assim, 219 indivíduos foram incluídos no estudo principal (estudo MASS V). Destes 219 indivíduos, 162 pacientes realizaram ressonância magnética com a aplicação do mapeamento T1. Destes últimos, 65 pacientes apresentavam avaliação de isquemia estresse induzida com cintilografia miocárdica ou ressonância magnética sob estresse, sendo incluídos nesta análise específica.

Estes pacientes, submetidos à cintilografia cardíaca e ressonância magnética, tiveram os segmentos miocárdicos categorizados como isquêmicos e não isquêmicos. Desta forma, ao final, a composição da amostra foi constituída de 186 segmentos isquêmicos e 654 segmentos não-isquêmicos.

A seleção dos indivíduos desta análise está ilustrada nos dados da Figura 2 abaixo.



TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. RMC: ressonância magnética cardíaca.

Figura 2 - Fluxograma da seleção de pacientes

4.1-CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada foi composta por pacientes com média de idade de 62 anos, com desvio padrão de 9.0 anos, sendo a maioria do sexo masculino (69%). Os fatores de risco mais prevalentes para doença arterial coronariana encontravam-se presentes nestes indivíduos. Destaca-se que 87% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial e 55% diabetes mellitus tipo 2. Ressalta-se que o LDL médio era de 88 mg/dL. Além disso, a maior parte da população apresentava acometimento de três vasos epicárdicos (63%), conforme os dados da Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Características basais da população estudada

Características	População (n=65)
Perfil Demográfico	
Idade, média (DP), anos	62 (9)
Sexo masculino, No. (%)	45(69)
Antecedentes	
Tabagismo atual ou prévio, No. (%)	18(29)
Hipertensão Arterial Sistêmica, No. (%)	56(87)
Diabetes mellitus, No. (%)	36(55)
Fração de ejeção, média (DP), %	63 (9.5)
Características laboratoriais	
Creatinina, média (DP), mg/dl	1.01(0.21)
LDL, médio (DP), mg/dl	88.8 (33.0)
Características angiográficas	
Biarteriais, No. (%)	24(37)
Triarteriais, No. (%)	41(63)
Syntax score, (DP)	20.4 (7.44)

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média \pm desvio padrão. LDL, low density lipoprotein; FEVE, Fração de ejeção ventricular esquerda; DP, desvio padrão; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study.

4.2 COMPARAÇÃO DO MAPA T1 NATIVO E ECV DOS SEGMENTOS ISQUÊMICOS VERSUS NÃO-ISQUÊMICOS EM REPOUSO

Os resultados dos valores de Mapa T1 nativo e ECV dos segmentos isquêmicos versus não isquêmicos estão apresentados nos dados da tabela 2 e nas Figuras 3 e 4. Não foi observada diferença significativa entre os componentes do mapeamento T1, quando comparados os segmentos isquêmicos versus não isquêmicos em repouso.

Tabela 2 - Apresentação dos valores de T1 nativo, ECV nos segmentos com e sem isquemia em repouso

Variáveis	Segmentos Não Isquêmicos	Segmentos Isquêmicos	P*
T1 nativo, (95%IC), ms	1017.06 (983.70-1042.03)	1012.84(983.70-1042.0)	.53
ECV (95%IC)	28.72 (26.91-30.51)	28.30 (25.63 -31.07)	.42

ECV: fração de volume extracelular; IC: intervalo de confiança ms: milissegundos.

Valores expressos em mediana e IQ. *Obtido por modelo linear misto.

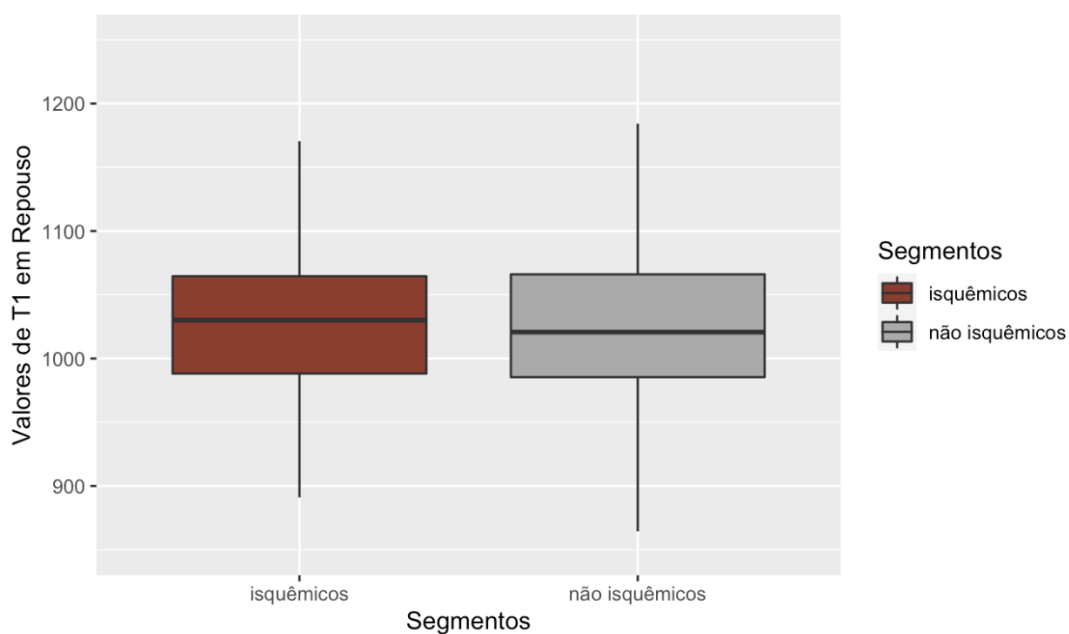


Figura 3 - Representação dos valores de T1 nativo dos segmentos com e sem isquemia em repouso, expressa em mediana e IQ. Nota-se semelhança da mediana do grupo marrom (isquêmicos) em relação a mediana do grupo cinza (não isquêmico) com sobreposição dos intervalos interquartis

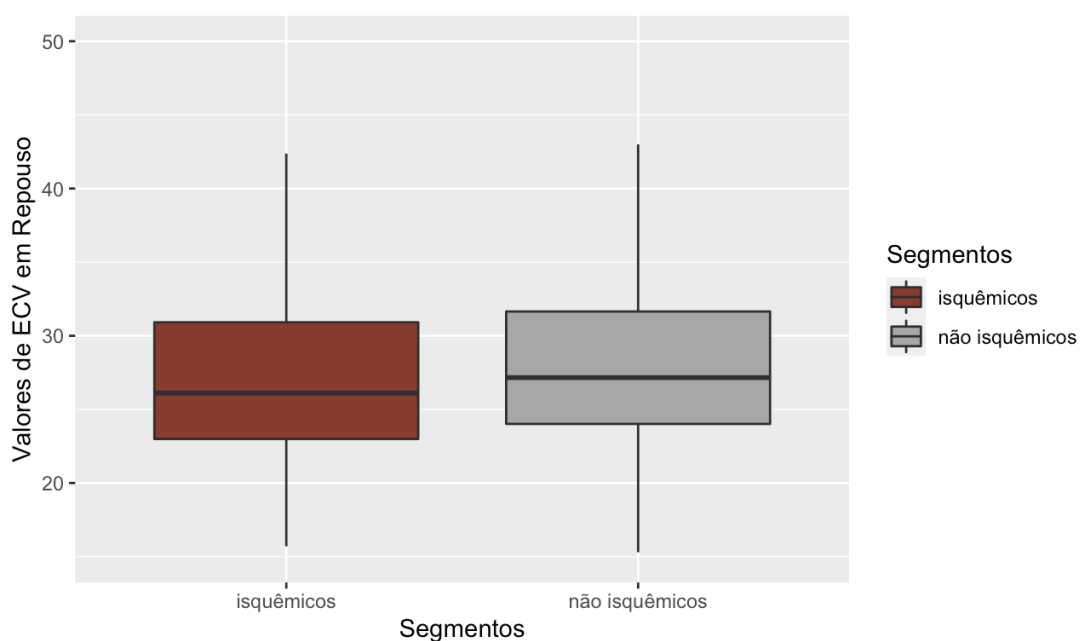


Figura 4 - Representação dos valores de ECV dos segmentos com e sem isquemia em repouso, expressa em mediana e IQ. Observa-se similaridade da mediana do grupo marrom (isquêmicos) em relação a mediana do grupo cinza (não isquêmicos) com sobreposição dos intervalos interquartis

4.3 RESULTADOS DOS VALORES DE MAPA T1 NATIVO E ECV DOS SEGMENTOS ISQUÊMICOS E NÃO ISQUÊMICOS AVALIADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ESTRESSE

Os resultados de mapa T1 nativo e ECV dos segmentos miocárdios estão mostrados nos dados da Tabela 3 e ilustrados nas Figuras 5 e 6. Os resultados revelam que a presença de isquemia estresse induzida não foi associada a diferenças significativas nos componentes do mapeamento T1 em relação aos segmentos sem isquemia.

Além disso, foi realizada uma análise por meio do método de Wilcoxon para comparação dos valores de mapa T1 nativo e ECV pré e pós-dipiridamol dos segmentos miocárdicos isquêmicos e não isquêmicos. Os dados desta análise encontram-se detalhadamente apresentados na Tabela 4. Em resumo, não foram observadas diferenças estatísticas entre os valores de mapa T1 nativo e ECV pré-dipiridamol e pós-dipiridamol entre os segmentos miocárdicos não isquêmicos e isquêmicos.

Tabela 3 - Efeito da isquemia estresse induzida sob os segmentos miocárdicos dos pacientes submetidos a RMC de estresse

Variáveis	Sem isquemia (Intercepto)	Presença de Isquemia	Valor de P*
T1 nativo, (95%IC) ms	1023.05 (974.42-1067.37)	1038.49(932.82-1135.56)	.39
ECV (95%IC)	29.47 (27.06-32.11)	30.93 (25.01 -36.97)	.46

ECV: fração de volume extracelular; IC: intervalo de confiança; ms: milissegundos, RMC: ressonância magnética cardíaca.

Valores expressos em mediana e IQ. *Obtido por modelos lineares mistos.

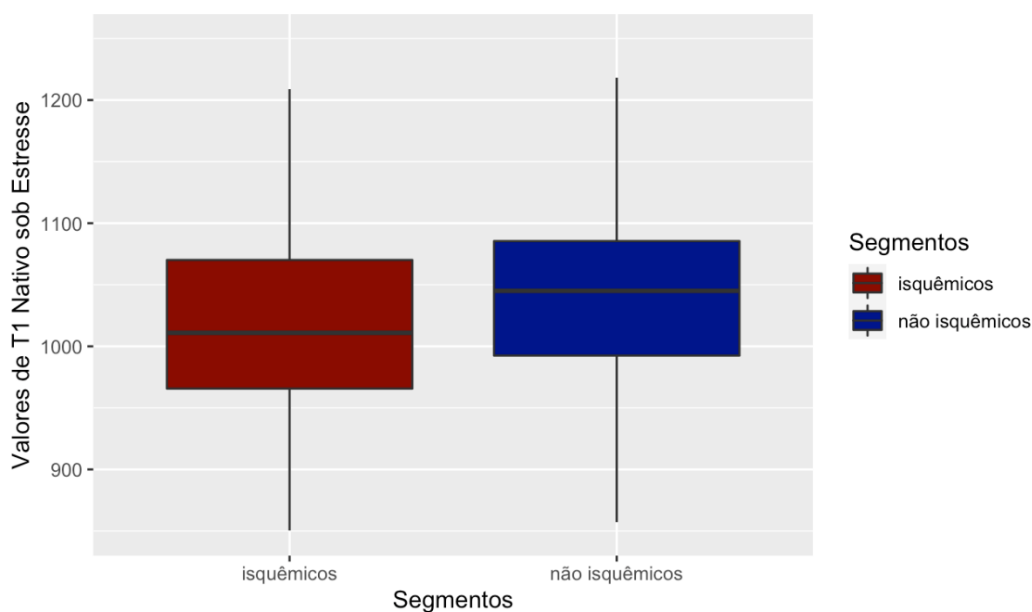


Figura 5 - Representação dos valores de T1 nativo dos segmentos com e sem isquemia avaliados durante indução de isquemia pelo protocolo de ressonância magnética cardíaca sob estresse, expressa em mediana e IQ. Observa-se similaridade da mediana do grupo vermelho (isquêmicos) em relação à mediana do grupo azul (não isquêmicos) com sobreposição dos intervalos interquartis

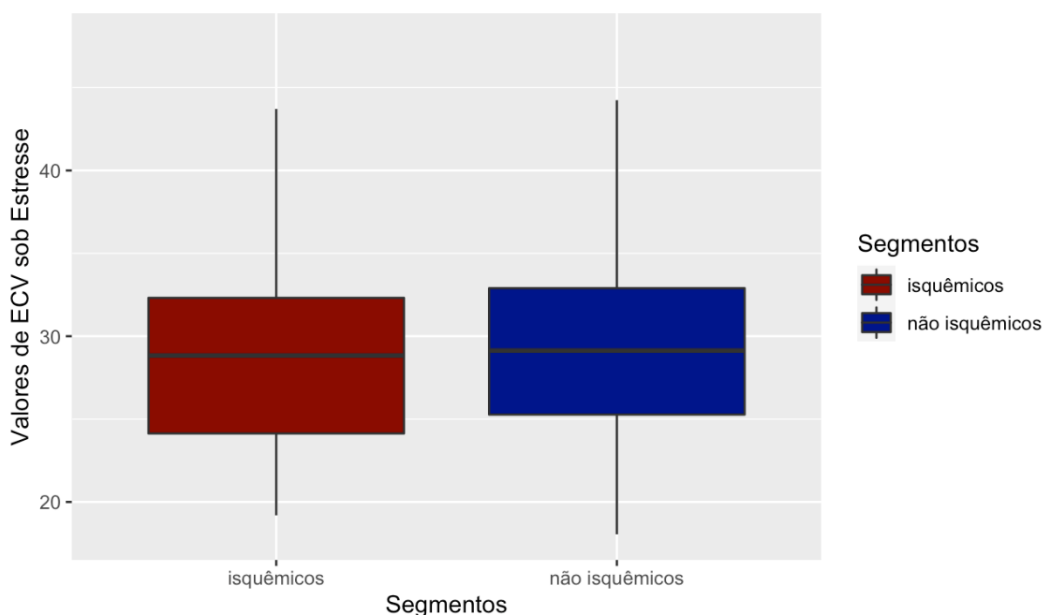


Figura 6 - Representação dos valores de ECV dos segmentos com e sem isquemia avaliados durante indução de isquemia pelo protocolo de ressonância magnética cardíaca sob estresse, expressa em mediana e IQ. Observa-se semelhança da mediana do grupo vermelho (isquêmicos) em relação à mediana do grupo azul (não isquêmicos) com sobreposição dos intervalos interquartis

Tabela 4 - Comparação dos valores de T1 nativo e ECV pré e pós-dipiridamol dos segmentos não isquêmicos e isquêmicos

Variáveis	Segmentos Não Isquêmicos Pré-Dipiridamol	Segmentos Isquêmicos Pré-Dipiridamol	Valor de P*	Segmentos Não Isquêmicos Pós-Dipiridamol	Segmentos Isquêmicos Pós-Dipiridamol	Valor de P*
T1 nativo, média, (DP), ms	1030.20(113.8)	1043.40(154.3)	.78	1040.50(101.0)	1030.50 (114.5)	.25
ECV, média, (DP)	29.19 (5.8)	30.20 (6.7)	.65	31.34 (7.5)	29.30 (7.9)	.18

*Obtido por meio de teste de Wilcoxon.

4.4 COMPARAÇÃO DO MAPA T1 NATIVO E ECV DOS SEGMENTOS MIOCÁRDICOS PERTENCENTES AOS TERRITÓRIOS OBSTRUTIVOS VERSUS NÃO OBSTRUTIVOS

Os segmentos miocárdicos pertencentes aos territórios irrigados por vasos coronarianos obstrutivos, definidos por obstrução epicárdica luminográfica acima de 90%, foram comparados àqueles pertencentes aos territórios irrigados por vasos não obstrutivos em relação aos valores de mapa T1 nativo e ECV. Os resultados dos valores de mapa T1 nativo e ECV referentes aos territórios obstrutivos e não obstrutivos estão apresentados nos dados da Tabela 5 abaixo e ilustrados nos dados das Figuras 6 e 7 abaixo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores do mapeamento T1 quando comparados os territórios obstrutivos versus não obstrutivos.

Tabela 5 - Valores de T1 nativo e ECV nos territórios obstrutivos e não-obstrutivos expressam mediana e IC

Variáveis	Segmentos Não Obstrutivos	Segmentos Obstrutivos	Valor de P*
T1 nativo, (95%IC), ms	1013.48 (996.91-1030.02)	1022.51(992.41-1052.54)	0.19
ECV (95%IC)	28.67 (26.96-30.51)	30.69 (26.01 -31.50)	0.99

*Obtido por modelo de regressão linear mista

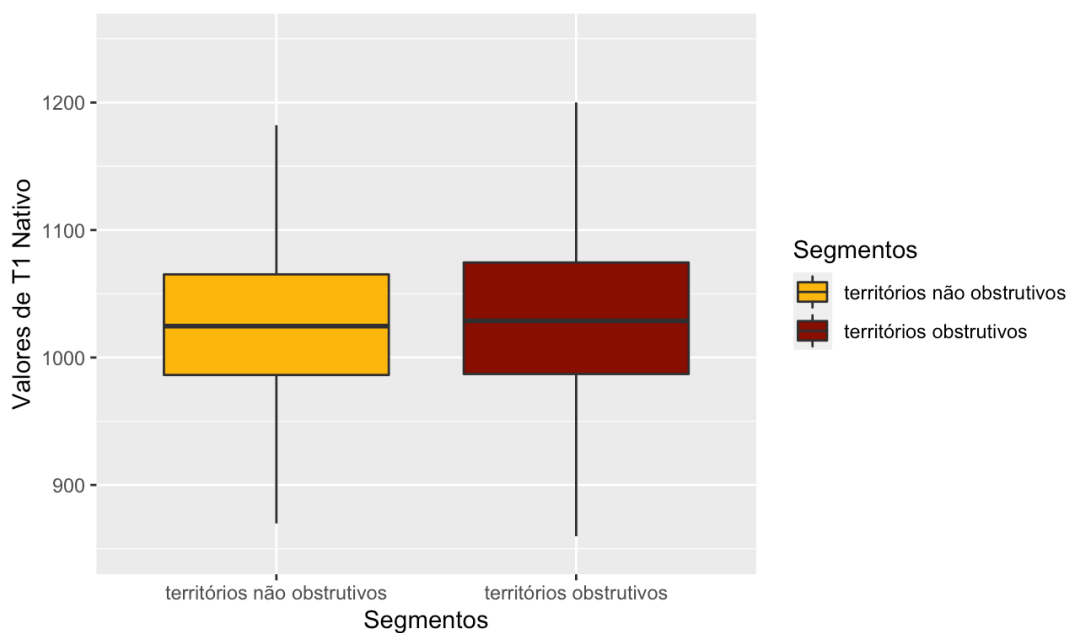


Figura 7 - Representação dos valores de mapa T1 nativo dos segmentos dos territórios obstrutivos (grupo vermelho) e não obstrutivos (grupo amarelo), expressos em mediana e IQ. Há semelhança entre os valores de mediana de ambos os grupos

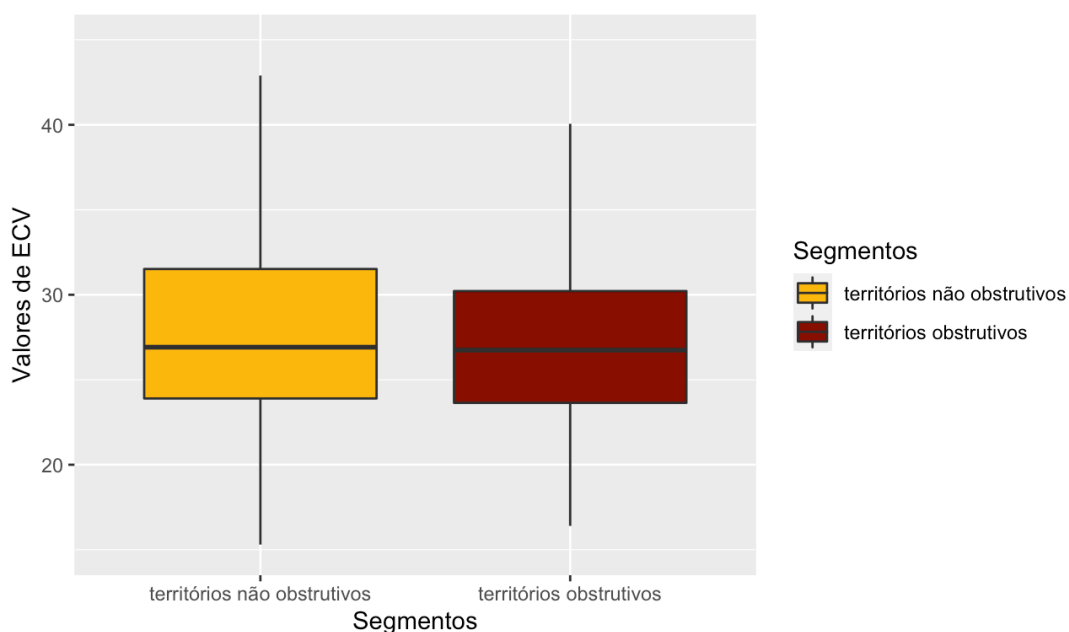


Figura 8 - Representação dos valores de ECV dos segmentos dos territórios obstrutivos (grupo vermelho) e não obstrutivos (amarelo), expressos em mediana e IQ. Há semelhança entre os valores de mediana de ambos os grupos

4.5 COMPARAÇÃO DO MAPA T1 NATIVO E ECV DOS SEGMENTOS MIOCÁRDICOS EM RELAÇÃO AO GRAU DE ISQUEMIA

A análise dos valores de T1 nativo e ECV foi realizada em relação ao grau de isquemia, sendo categorizada como “Acentuada/Moderada”, “Discreta” e “Ausente”. Os dados desta análise estão apresentados na Tabela 6 e ilustrados nos dados das Figuras 9 e 10. Não houve diferença estaticamente significativa em relação aos valores de T1 nativo e ECV entre os três grupos estratificados pela presença do grau de isquemia miocárdica.

Tabela 6 - Comparação dos Valores de T1 nativo e ECV em relação ao grau de isquemia miocárdica

Variáveis	Isquemia acentuada/moderada	Isquemia discreta	Ausência de isquemia	P*
T1 nativo, (IQ), ms	1031.7 (972.6-1072.2)	1017.0 (974.4-1055.8)	1021.1 (978.5-1066.0)	.81
ECV (IQ)	28.12 (26.4-31.6)	28.9 (25.9-33.4)	29.1 (27.8-32.5)	.40

*Obtido com teste de Kruskal-Wallis.

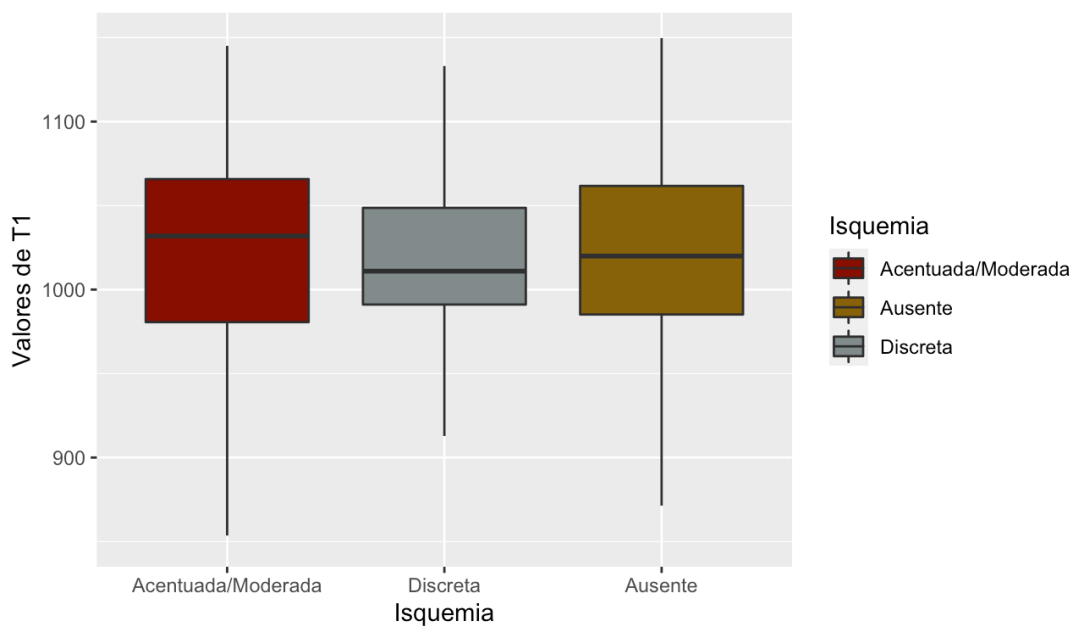


Figura 9 - Representação dos valores de T1 dos segmentos com Acentuada/Moderada isquemia em vermelho, Discreta Isquemia em cinza e Isquemia Ausente em Marrom, expressos em mediana e IQ. Nota-se similaridade entre as medianas de todos os grupos

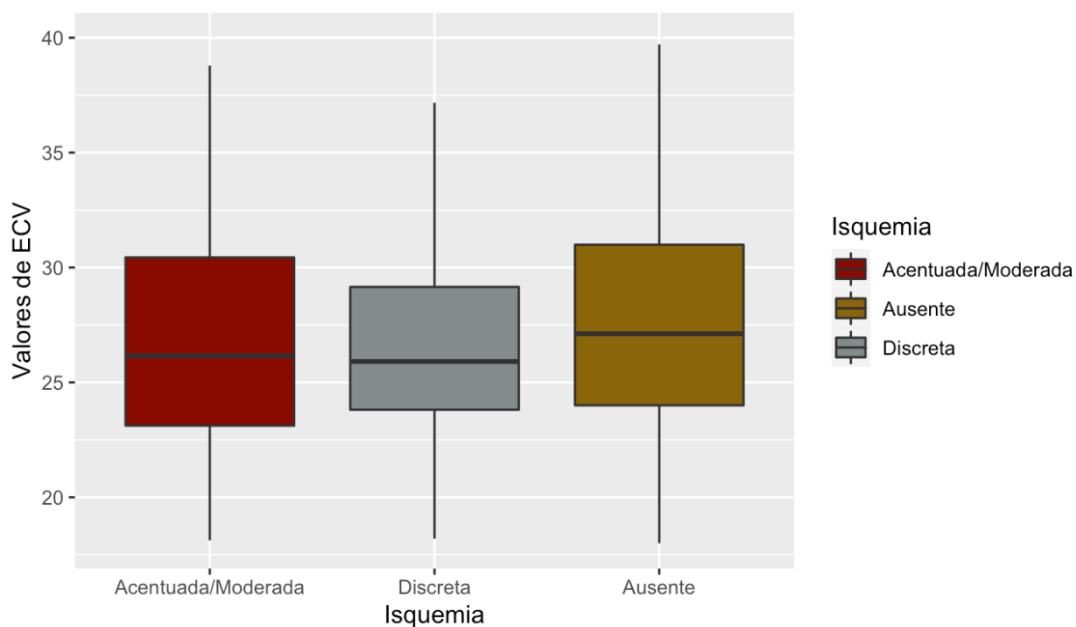


Figura 10 - Representação dos valores de ECV dos segmentos com Acentuada/Moderada isquemia em vermelho, Discreta isquemia em cinza e Isquemia Ausente em Marrom expressos em IQ e medianas. Nota-se similaridade entre as medianas de todos os grupos.

4.5 CORRELAÇÃO LINEAR DO ESCORE SYNTAX COM OS COMPONENTES DO MAPEAMENTO T1 GLOBAL

Adicionalmente, foi realizada uma análise de correlação linear entre os valores do escore SYNTAX com o mapeamento T1 global dos pacientes, apresentados nos dados da Tabela 7 e ilustrados nas figuras 11 e 12. Não foi encontrada correlação linear entre os componentes do mapeamento T1 com a gravidade anatômica expressa pelo SYNTAX escore.

Tabela 7 - Correlação Linear entre os componentes do mapeamento T1 global com SYNTAX escore

Variáveis	Correlação Linear	Valor de P*
T1 nativo global versus Syntax	R= -0.28	0.06
ECV global versus Syntax	R= -0.16	0.31

*Obtido por meio de regressão linear mista.

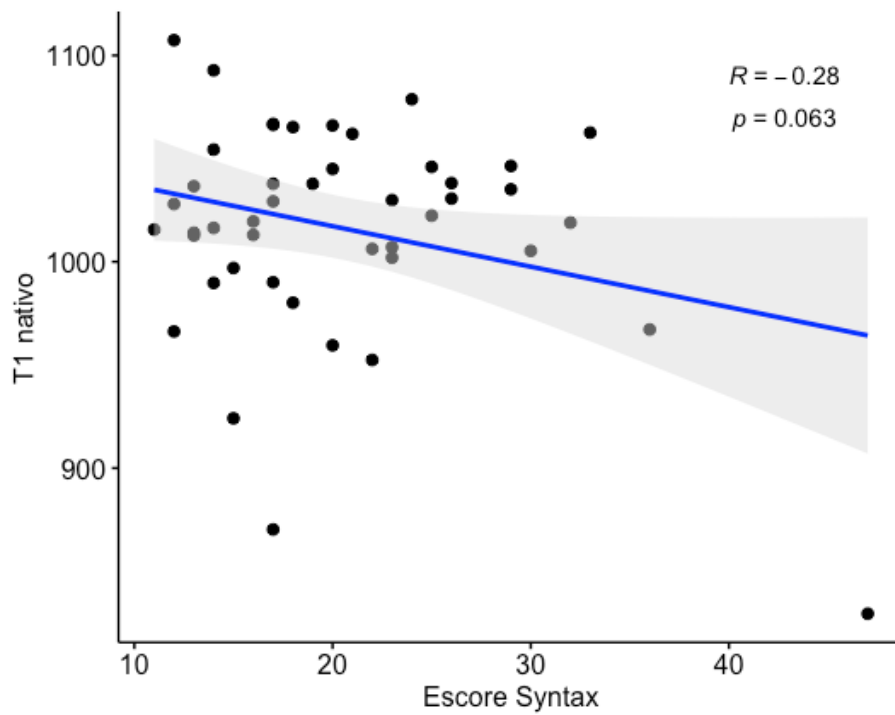


Figura 11 - Gráfico de dispersão demonstrando os valores de mapa T1 nativo em relação ao Syntax Escore

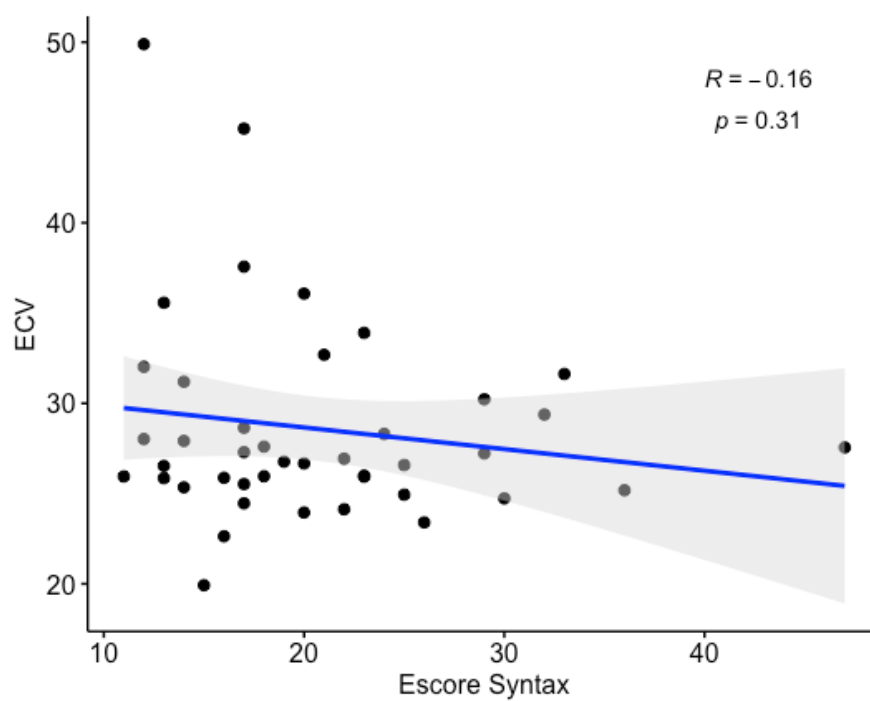


Figura 12 - Gráfico de dispersão demonstrando os valores de ECV em relação ao Syntax Escore

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Os resultados acima refletem uma avaliação detalhada das características do tecido miocárdico em segmentos isquêmicos e não isquêmicos de pacientes portadores de DAC estável. Por meio da análise de T1 nativo e ECV em repouso e após a indução de estresse, encontrou-se semelhanças entre estes dois grupos de segmentos. Alterações estruturais expressas por aumento do ECV que podem refletir alterações de permeabilidade da membrana celular, com depósito de colágeno no mesângio ou por expansão intersticial por elementos proteicos, foram previamente estabelecidas na literatura de forma robusta ^{18, 39}. Nessa perspectiva, nossos dados indicam que a isquemia induzida por estresse não está associada a alterações microestruturais no miocárdio.

A análise dos dados obtidos no pré e pós-dipiridamol do mapa T1 nativo e ECV, encontrou queda não estatisticamente significativa nos valores desses componentes do mapeamento nos segmentos isquêmicos em relação aos não-isquêmicos após a injeção de dipiridamol. Acreditamos que esse achado deve-se às modificações do compartimento vascular (conteúdo de água) que também compõe o mapeamento T1 ³⁹, e os segmentos isquêmicos apresentariam menor vasodilatação com conseqüente menor componente de água, assim se justificaria a discreta queda nos valores de T1 nativo e ECV.

Além disso, os componentes do mapeamento T1 de segmentos miocárdicos supridos por artérias coronárias com lesões obstrutivas graves, classicamente definidas como isquêmicas, em comparação com os segmentos supridos por vasos sem obstruções também apresentaram similaridade.

Ressalta-se que o grau de isquemia também não influenciou os resultados de T1 nativo e ECV, e os segmentos que apresentam acentuada/moderada isquemia apresentam valores de T1 nativo e ECV semelhantes aos grupos com isquemia discreta ou ausente.

Como referência comparativa, dados de indivíduos normais, avaliados com o mesmo aparelho de ressonância magnética, bem como analisados com mesmo software, em nosso centro, mostram valores semelhantes de mapa T1 nativo e ECV ⁴⁰ em relação aos pacientes com DAC.

Todos esses dados permitem considerar que insultos isquêmicos transitoriamente induzidos, mesmo na presença de alterações eletrocardiográficas ou perfusionais, não são capazes de provocar alterações celulares permanentes e, portanto, não causam extravasamento de componentes intracelulares para o interstício e, conseqüente, alteração do T1 nativo e do ECV.

Nessa perspectiva, estes resultados estão de acordo com o conceito estabelecido de que somente insultos isquêmicos intensos e duradouros, podem provocar edema celular, romper a membrana celular, extravasar material intracelular para o interstício, aumentar o T1 nativo e o ECV, liberar

biomarcadores de necrose e provocar o aparecimento de uma nova onda Q no ECG e realce tardio na RMC.

Adicionalmente, em conformidade com nossos dados de estabilidade da microestrutura miocárdica, a macroestrutura cardíaca também se mantém estável em pacientes com DAC. Estudo realizado em nosso centro ⁴¹ com pacientes com DAC multiarterial com isquemia miocárdica documentada e fração de ejeção preservada, revelou a estabilidade da função ventricular após 10 anos de seguimento. Além disso, a função ventricular de pacientes com isquemia miocárdica comparada com a função ventricular de pacientes sem isquemia também não se mostrou significativamente diferente ⁴².

Embora a comparação dos parâmetros micro e macroscópicos tenha limitações, a estabilidade da isquemia miocárdica crônica, na ausência de eventos coronarianos, pode contribuir para o conhecimento do mecanismo da isquemia induzida por estresse. Estes dados vão na mesma direção dos resultados apresentados recentemente pelo estudo ISCHEMIA ⁴³ que avaliou pacientes com presença de isquemia miocárdica de extensão considerável, associada a doença coronariana crônica estável, e que não encontrou associação entre a magnitude da isquemia miocárdica e eventos cardiovasculares.

Sendo assim, a mensagem principal de nosso estudo sinaliza que episódios de isquemia miocárdica transitória, induzidos por estresse, não alteram suficiente e permanentemente os processos bioquímicos e celulares da membrana e, portanto, a integridade do miócito. Desta forma, o tecido

miocárdico tende a permanecer íntegro até que a instabilização de uma placa vulnerável de aterosclerose ocorra e provoque um infarto isquêmico irreversível, bem como estabeleça uma ruptura da membrana celular.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, o mapeamento T1 identificou a estabilidade e a integridade do tecido miocárdico mesmo na presença de isquemia induzida por estresse em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial estável.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

- 1- Schelbert EB, Messroghli DR. State of the art: Clinical applications of cardiac T1 mapping. *Radiology*. 2016;278(3):658-76.
- 2- Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology*. 1982;143(1):157-68.
- 3- Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, de Albuquerque AS, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, Jasinowodolinski D, Tassi EM, Medeiros Fde M, Kay FU, Junqueira FP, Azevedo GS, Monte GU, Pinto IM, Gottlieb I, Andrade J, Lima JA, Parga Filho JR, Kelendjian J, Fernandes JL, Iquizli L, Correia LC, Quaglia LA, Gonçalves LF, Ávila LF, Zapparoli M, Hadlich M, Nacif MS, Barbosa Mde M, Minami MH, Bittencourt MS, Siqueira MH, Silva MC, Lopes MM, Marques MD, Vieira ML, Coelho Filho OR, Schwartzman PR, Santos RD, Cury RC, Loureiro R, Cury RC, Sasdelli Neto R, Macedo R, Cerci RJ, de Faria Filho RA, Cardoso S, Naves T, Magalhães TA, Senra T, Burgos UM, Moreira Vde M, Ishikawa WY; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6Supl.3): 1-86.
- 4- Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):2.
- 5- Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(4):290-310.

-
- 6- Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging*. 2014;29(3):147-54.

 - 7- Oh-ici D, Jeuthe S, Wakeel A, Berger F, Kuehne T, Kozerke S, Messroghli DR. T1 mapping in ischaemic heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):597-602.

 - 8- Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.

 - 9- Ferreira V, Piechnik S, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. T1-mapping for the diagnosis of acute myocarditis using cardiovascular magnetic resonance — comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58.

 - 10- Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, Ferreira VM, Holloway CJ, Banerjee R, Mahmood M, Cochlin L, Karamitsos TD, Robson MD, Watkins H, Neubauer S. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast T1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):726-33.

 - 11- Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):475-84.

-
- 12- Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
- 13- Gao X, Liu M, Qu A, Chen Z, Jia Y, Yang N, Feng X, Liu J, Xu Y, Yang X, Wang G. Native magnetic resonance T1-mapping identifies diffuse myocardial injury in hypothyroidism. *PLoS One*. 2016;11(3): e0151266.
- 14- Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, Neubauer S, Moon JC, Myerson SG. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99(13):932-7.
- 15- Goebel J, Seifert I, Nensa F, Schemuth HP, Maderwald S, Quick HH, Schlosser T, Jensen C, Bruder O, Nassenstein K. Can native T1 mapping differentiate between healthy and diffuse diseased myocardium in clinical routine cardiac MR imaging? *PLoS One*. 2016;11(5):e0155591.
- 16- Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging; Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):92.
- 17- Fontana M, White S, Banypersad S, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Neubauer S, Roberts N, Moon JC. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):88.

-
- 18- Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, Velitsista S, Papa L, Efentakis S, Vernardos E, Kanoupaki M, Kanoupakis G, Manginas A. T1 and T2 mapping in Cardiology: Mapping the Obscure Object of Desire. *Cardiology*. 2017;138(4):207-17.
- 19- Liu D, Borlotti A, Vilianni D, Jerosch-Herold M, Alkhalil M, De Maria GL, Fahrni G, Dawkins S, Wijesurendra R, Francis J, Ferreira V, Piechnik S, Robson MD, Banning A, Choudhury R, Neubauer S, Channon K, Kharbanda R, Dall'Armellina E. CMR native T1 mapping allows differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage in ST-segment– elevation myocardial infarction—an OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):e005986.
- 20- Shimokawa H, Yasuda S. Myocardial ischemia: Current concepts and future perspectives. *J Cardiol*. 2008;52(2):67-78.
- 21- Rezende PC, Ribas FF, Serrano CV Jr, Hueb W. Clinical significance of chronic myocardial ischemia in coronary artery disease patients. *J Thorac Dis* .2019;11(3):1005-15.
- 22- Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circ Res*. 1989;65(4):1045-56.
- 23- Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against hypercontracture by inhibition of Na⁺/H⁺ exchange. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 2):H1531-9.
- 24- Ibañez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454-71.

-
- 25- Kloner RA, Jennigns RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications Part 1. *Circulation*. 2001; 104(24):2981-9.
- 26- Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):553-72.
- 27- Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of Ischemia. *Am J Cardiol*. 1987;59(7):23C-30C.
- 28- Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, Garzillo CL, Lima EG, Nomura CH, Villa AV, Hueb AC, Cassaro Strunz CM, Favarato D, Takiuti ME, de Albuquerque CP, Ribeiro da Silva EE, Franchini Ramires JA, Kalil Filho R. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2202-8.
- 29- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American heart association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
- 30- Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, Ficaro EP, Freeman MR, Hendel RC, Jain D, Leonard SM, Nichols KJ, Polk DM, Soman P; American Society of Nuclear Cardiology. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(5):941-73.

-
- 31- Haacke EM, Wielopolski PA, Tkach JA, Modic MT. Steady-state free precession imaging in the presence of motion: application for improved visualization of the cerebrospinal fluid. *Radiology*. 1990;175(2):545-52.
- 32- Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001;219(3):828-34.
- 33- Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology*. 2002;223(1):263-9.
- 34- Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
- 35- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
- 36- Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, Wintersperger BJ, Crean A. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):587-96.
- 37- Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum*. 1970;41 (2):250-1.
- 38- Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in

differentiation between health and disease - the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):78.

39- 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.

40- Melo RJL. Interstitial myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy – assessment of T1 mapping and myocardial extracellular volume by cardiovascular magnetic resonance [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

41- Garzillo CL, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Rezende PC, Hueb AC, Vieira RD, Favarato D, Pereira AC, Soares PR, Serrano CV Jr, Ramires JA, Kalil Filho R. Long-term analysis of left ventricular ejection fraction in patients with stable multivessel coronary disease undergoing medicine, angioplasty or surgery: 10-year follow-up of the MASS II trial. *Eur Heart J*. 2013;34(43):3370-7.

42- Garzillo CL, Hueb W, Gersh B, Rezende PC, Lima EG, Favarato D, Franchini Ramires JA, Kalil Filho R. Association between stress testing–induced myocardial ischemia and clinical events in patients with multivessel coronary artery disease. *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1345-51.

43- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA,

Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407.