

Clarissa Almeida Sarmiento

**Avaliação pela ressonância magnética do
realce tardio e perfusão miocárdica em
pacientes com cardiomiopatia hipertrófica
(comparação entre os grupos obstrutivo e
não obstrutivo)**

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

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Cláudio Campi de
Castro

São Paulo
2007

Clarissa Almeida Sarmiento

**Avaliação pela ressonância magnética do
realce tardio e perfusão miocárdica em
pacientes com cardiomiopatia hipertrófica
(comparação entre os grupos obstrutivo e
não obstrutivo)**

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

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Cláudio Campi de
Castro
Co-orientador: Prof. Dr. Francisco Ávila

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sarmento, Clarissa Almeida

Avaliação pela ressonância magnética do realce tardio e perfusão miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (comparação entre os grupos obstrutivo e não obstrutivo) / Clarissa Almeida Sarmento. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração:Cardiologia.

Orientador: Cláudio Campi de Castro.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética/diagnóstico 2.Cardiomiopatia hipertrófica 3.Estudo comparativo

USP/FM/SBD-365/07

DEDICATÓRIA

Às minhas filhas, Sofia e Isabela.

Ao meu marido Luiz Henrique.

Aos meus pais, Fátima e José.

Ao meu irmão Maurício

*Aos amigos e as pessoas que direta ou indiretamente participaram e me deram força
para a concretização deste sonho...*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Cláudio Campi de Castro, pela orientação e estímulo para concretização deste estudo.

Ao Dr. Luiz Francisco Rodrigues de Ávila pela sua amizade e auxílio desde a idealização deste projeto.

Ao Dr. José Rodrigues Parga Filho por sua inesgotável capacidade de trabalho e entusiasmo.

Ao Dr. Edmundo Arteaga Fernandez por sua receptividade e generosidade.

Aos colegas cardiologistas, radiologistas, enfermeiros, biomédicos, auxiliares de enfermagem e a todos aqueles que me ajudaram a dar o devido cuidado aos pacientes.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas e gráficos

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1.0	Introdução	2
1.1	Epidemiologia	2
1.2	Características morfológicas e fenótipo	3
1.3	História natural	5
1.4	Fatores etiológicos/genéticos	6
1.5	A ressonância magnética e a cardiomiopatia hipertrófica	7
2.0	Objetivos	12
3.0	Casuística e método	14
3.1	População estudada	14
3.2	Critérios de inclusão	15
3.3	Critérios de exclusão	15
3.4	Preparo do paciente e monitoração durante o estudo	16
3.5	Contraste paramagnético	17

3.6	Agente de estresse farmacológico	18
3.7	Equipamento utilizado na ressonância magnética	18
3.8	Protocolo de aquisição da imagem na ressonância magnética	19
3.9	Análise dos dados	23
3.10	Análise estatística	26
4.0	Resultados	29
4.1	Parâmetros globais	29
4.2	Padrão de espessura segmentar do ventrículo esquerdo	35
4.3	Fração de ejeção e volume sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo	39
4.4	Correlação entre a espessura ventricular e massa do realce tardio, por segmentos	43
4.5	Massa total do ventrículo esquerdo e massa total do realce tardio	50
4.6	Parâmetros de perfusão	53
4.7	Correlação entre espessura do ventrículo esquerdo e déficit de perfusão	59
5.0	DISCUSSÃO	63

5.1	Considerações preliminares	63
5.2	Parâmetros globais	63
5.3	Parâmetros de perfusão miocárdica	65
5.4	Parâmetros de viabilidade miocárdica	67
5.5	Limitações do estudo	68
6.0	CONCLUSÕES	70
7.0	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
8.0	APÊNDICE	81

Lista de Abreviaturas

CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
D.P.	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
Gd	Gadopentetato de dimeglumina
Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina acoplado ao ácido dietilenotriamino penta-acético
HC-FMUSP	Hospital das clínicas - faculdade de medicina da Universidade de São Paulo
INCOR	Instituto do Coração
RM	Ressonância magnética
VE	Ventrículo esquerdo

Lista de tabelas

Tabela 1	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao sexo.	29
Tabela 2	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à idade.	30
Tabela 3	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à classe funcional.	30
Tabela 4	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao tratamento em uso.	31
Tabela 5	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao padrão de realce tardio.	31
Tabela 6	Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à história familiar.	34
Tabela 7	Medidas-resumo da espessura do ventrículo esquerdo (em mm), por segmentos.	35
Tabela 8	Medidas-resumo da espessura do ventrículo esquerdo (em mm), por segmento, no grupo de pacientes obstrutivos e não obstrutivos.	37
Tabela 9	Medidas-resumo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.	38
Tabela 10	Medidas-resumo dos volumes sistólico e diastólico finais (ml).	40
Tabela 11	Correlação entre a espessura segmentar e a massa segmentar do realce tardio.	44
Tabela 12	Medidas-resumo da massa total do ventrículo esquerdo e do realce tardio.	49

Tabela 13	Número de pacientes com alteração da perfusão.	54
Tabela 14	Espessura ventricular média, em milímetros, por segmentos, de acordo com a perfusão (alterado ou normal).	58

Lista de gráficos

Gráfico 1	Padrão de espessura segmentar do ventrículo esquerdo.	34
Gráfico 2	Espessura segmentar do ventrículo esquerdo, por grupos.	36
Gráfico 3	Fração de ejeção no ventrículo esquerdo por grupos.	39
Gráfico 4	Distribuição volume sistólico final por grupos.	41
Gráfico 5	Distribuição volume diastólico final por grupos.	42
Gráfico 6	Espessura segmentar do ventrículo esquerdo versus massa de realce tardio.	45
Gráfico 7	Espessura segmentar do ventrículo esquerdo versus massa de realce tardio por grupos.	47
Gráfico 8	Correlação entre a massa total do ventrículo esquerdo e massa total do realce tardio.	50
Gráfico 9	Correlação entre a massa total do ventrículo esquerdo e massa total do realce tardio, por grupo.	51
Gráfico 10	Espessura ventricular média, em milímetros, por segmentos, de acordo com a perfusão em repouso (alterado ou normal).	55
Gráfico 11	Espessura ventricular média, em milímetros, por segmentos, de acordo com a perfusão em estresse (alterado ou normal).	56

- Gráfico 12** Distribuição da porcentagem de pacientes obstrutivos com 57
déficit de perfusão, por segmentos.
- Gráfico 13** Espessura do ventrículo esquerdo (média) para pacientes 59
obstrutivos, com perfusão normal ou alterada, por segmentos.
- Gráfico 14** Espessura do ventrículo esquerdo (média) para pacientes não 59
obstrutivos, com perfusão normal ou alterada, por segmentos.
- Gráfico 15** Espessura do ventrículo esquerdo (média) para todos os 60
pacientes (obstrutivos e não obstrutivos), com perfusão normal
ou alterada, por segmentos.

Lista de figuras

Figura 1	Segmentação miocárdica padronizada	24
Figura 2	Realce tardio difuso do tipo trans-septal	32
Figura 3	Realce tardio confluyente na junção ventricular	32
Figura 4	Realce tardio multifocal	33
Figura 5	Realce tardio subendocárdico	33
Figura 6	Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C).	53
Figura 7	Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C)	53
Figura 8	Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C)	54

RESUMO

Sarmento, CA. **Avaliação pela ressonância magnética do realce tardio e perfusão miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (comparação entre os grupos obstrutivo e não obstrutivo)**. São Paulo, 2007. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

OBJETIVOS: Avaliar através da técnica de ressonância magnética cardíaca, os parâmetros de função, perfusão e viabilidade miocárdica em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica, comparando os grupos com e sem obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Vinte e um pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica foram submetidos a estudo por ressonância magnética em aparelho de 1,5 T. Foram realizados estudos de função cardíaca, de espessura segmentar do ventrículo esquerdo; volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo; fração de ejeção do ventrículo esquerdo; frequência cardíaca e massa do ventrículo esquerdo. Foi também realizado estudo de perfusão miocárdica em duas fases, a de estresse e repouso bem como de viabilidade miocárdica utilizando a seqüência “inversion recovery”. **RESULTADOS:** Os segmentos ventriculares mais comprometidos pela hipertrofia são os da região septal. O grupo de pacientes obstrutivos apresentou distribuição segmentar de espessura miocárdica semelhante ao não obstrutivo, porém com maiores médias que o primeiro grupo. A média da fração de ejeção dos pacientes do grupo obstrutivo foi maior que o grupo não obstrutivo, enquanto que as médias dos volumes sistólico e diastólico final foram discretamente menores no grupo obstrutivo. Houve correlação positiva entre a espessura segmentar do VE e a massa segmentar do realce tardio. A indução de estresse determinou aumento do número de segmentos comprometidos com alteração de perfusão, sendo esta alteração mais evidente no grupo obstrutivo. **CONCLUSÃO:** Os segmentos ventriculares mais comprometidos pela hipertrofia são os septais com distribuição semelhante nos grupos estudados. A presença de hipertrofia miocárdica está associada a maior extensão de realce tardio. Houve uma tendência a correlação positiva entre as áreas de hipertrofia miocárdica e as áreas de perfusão miocárdica alterada, sendo estes achados mais evidentes no grupo obstrutivo.

Descritores: 1- Imagem por ressonância magnética/diagnóstico 2- Cardiomiopatia hipertrófica 3- Estudo comparativo.

ABSTRACT

Sarmiento, CA. **Evaluation using magnetic resonance of late enhancement and myocardial perfusion in patients with hypertrophic cardiomyopathy (a comparison between obstructed and unobstructed groups)**. São Paulo, 2007. Doctoral Thesis – São Paulo University School of Medicine.

OBJECTIVES: Evaluate function, perfusion and myocardial viability parameters using cardiac magnetic resonance imaging techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy, comparing groups with or without obstructions in the left ventricular outflow tract. **METHODS:** Twenty-one patients diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy underwent magnetic resonance imaging analysis using a 1.5 T device. The following studies were carried out: cardiac function and segment thickness of the left ventricle; end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle; left ventricular ejection fraction; cardiac rate and left ventricular mass. A myocardial perfusion test was carried out in two phases, both during medically induced stress and at rest, as well as a myocardial viability test using the inversion recovery sequence method. **RESULTS:** The ventricular segments most affected by hypertrophy are those of the septal region. The group of obstructed patients had myocardial thickness segment distribution similar to that of the unobstructed group, yet with higher averages than the first group. The average ejection fraction of the obstructed patient group was higher than the unobstructed group, while the averages of the end-systolic and end-diastolic volumes were slightly lower in the obstructed group. A positive correlation was observed between the segment thickness of the left ventricle and the late enhancement segment mass. Stress induction led to an increase in the number of compromised segments with perfusion alterations. These alterations were more evident in the obstructed group. **CONCLUSION:** The septal ventricular segments were more subject to hypertrophy and had a similar distribution in the groups studied. The presence of myocardial hypertrophy is associated with a greater degree of late enhancement. A positive correlation trend was observed between the areas of myocardial hypertrophy and the areas of altered myocardial perfusion, with these results being more evident in the obstructed group.

Descriptors: 1- Magnetic resonance imaging/diagnosis 2- Hypertrophic cardiomyopathy 3-Comparative study.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias são doenças de causas desconhecidas que se caracterizam por um envolvimento primário do miocárdio ventricular não sendo, portanto, secundárias às enfermidades preexistentes do coração ou da circulação. Elas são subdivididas, de acordo com os tipos anatômicos e fisiopatológicos, em três tipos principais: dilatada, hipertrófica e restritiva (Braunwald et al., 2005).

A primeira descrição na literatura da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi feita por Teare D. em 1958 como uma doença cardíaca genética complexa, autossômica dominante. Desde então, ela tem sido tema de vários estudos e investigações por vários pesquisadores como Braunwald E. e Maron, B.J., dentre outros (Maron, 2002).

A CMH é caracterizada pela hipertrofia inapropriada do miocárdio na ausência de uma causa evidente para a hipertrofia (Maron BJ et al., 1997).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Investigações epidemiológicas demonstraram prevalências estimadas da expressão fenotípica da CMH na população adulta em geral, de aproximadamente 0,2 % (1:500), com registro da mesma em vários países. Desta forma, a CMH não pode ser definida como uma doença rara, porém uma grande parte dos indivíduos que tem um gene mutante para CMH não é detectada clinicamente. Por este motivo, a CMH se torna incomum na prática clínica, afetando não mais que 1% dos pacientes atendidos em consultórios (Maron 2002).

Comumente a doença se desenvolve na adolescência, com hipertrofia miocárdica progressiva durante o período de crescimento rápido, mas pode se apresentar na infância ou até mesmo antes do nascimento (Mohiddin et al., 2001).

Presume-se que existam cerca de 320.000 portadores da moléstia em nosso país. Arteaga, em 2005, realizou estudo em centro de referência de miocardiopatia e demonstrou maior incidência da CMH em adultos jovens, com discreto predomínio no sexo feminino. As formas obstrutivas foram observadas em 53% dos pacientes.

1.2 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E FENÓTIPO

Na CMH, a arquitetura miocárdica apresenta aspecto desorganizado, com miócitos hipertrofiados, com morfologias bizarras e com múltiplas conexões intercelulares, geralmente dispostas de forma caótica e com ângulos oblíquos e perpendiculares (Maron et al., 2002), assim como desorganização das miofibrilas e da matriz extracelular, com aumento do colágeno e destruição das fibras elásticas (Tanaka et al., 1986 e 1991).

Do ponto de vista anátomo-patológico, ocorre hipertrofia dos miócitos cardíacos, fibroblastos e das células musculares lisas. Há depósito excessivo de colágeno e matriz no espaço extracelular, com desarranjo do paralelismo normal dos miócitos. A hipertrofia se dá como por uma resposta compensatória à disfunção sarcomérica. Os miócitos reagem às pressões mecânicas excessivas com uma resposta hipertrófica. O padrão de hipertrofia do VE e a sua extensão variam muito de um paciente para outro, podendo apresentar diferentes padrões de hipertrofia em diferentes regiões do VE (Di Cesare et al., 2001).

Apesar da maior parte dos pacientes apresentar hipertrofia do VE difusamente distribuída, com espessamento maior do septo interventricular em relação à parede livre (Maron, 1991), cerca de um terço apresenta espessamento localizado em um único segmento (Maron et al., 1981), incluindo a forma apical, que é mais freqüente na população japonesa (Louie et al., 1986). A hipertrofia ventricular esquerda é caracteristicamente assimétrica, com hipertrofia septal anterior predominante, mas ocasionalmente pode ser encontrada a hipertrofia concêntrica do VE que envolve igualmente o septo e a parede livre do ventrículo (Maron et al., 1997).

A cavidade ventricular pode estar com dimensão reduzida ou normal (Maron et al., 1997), o átrio esquerdo está geralmente dilatado e a valva mitral apresenta alterações em 66% dos casos, com ou sem espessamento secundário. Os átrios encontram-se dilatados e, com freqüência, hipertrofiados, refletindo a alta resistência ao enchimento ventricular causado pela disfunção diastólica. Em alguns casos pode ser identificada placa de fibrose no septo interventricular, na via de saída do ventrículo esquerdo e no local do choque da cúspide anterior da valva mitral (Klues et al., 1992).

Ocorre alteração das artérias coronárias intramurais, com espessamento da camada média e diminuição da luz em 80% dos casos (Maron et al., 1986). Esta alteração da microvascularização, mais o desequilíbrio entre a massa miocárdica e a circulação coronariana são responsáveis pela baixa reserva vasodilatadora da coronária e aparecimento de isquemia miocárdica, levando à morte dos miócitos e reparo na forma de cicatriz transmural (Maron, 2002).

Os pacientes com CMH podem ser classificados em obstrutivos e não obstrutivos quanto à obstrução ao fluxo sanguíneo na via de saída do VE. A

obstrução está presente em aproximadamente 25% dos casos e exibe importante papel no prognóstico e na evolução clínica sendo, portanto, um fator independente importante no desenvolvimento de sintomas severos de insuficiência cardíaca e de morte (Maron et al., 2003). A obstrução causa um aumento da pressão sistólica no VE, determinando anormalidades complexas que incluem prolongamento do relaxamento ventricular, aumento da pressão diastólica no VE, isquemia miocárdica e redução do débito cardíaco. No estudo ecocardiográfico, a obstrução é considerada significativa quando o gradiente é maior que 30 mmHg (Nishimura et al., 2004).

1.3 HISTÓRIA NATURAL

A evolução clínica e a história natural da CMH são muito variáveis e resultam de uma complexa interação entre a hipertrofia ventricular, o remodelamento cardíaco, a disfunção diastólica, a isquemia miocárdica, a obstrução à via de saída do VE e as arritmias.

A doença é apontada como a causa mais freqüente de morte súbita entre atletas jovens. O mecanismo que explica a morte súbita nestes pacientes ainda não está bem definido, mas parece que o desarranjo dos miócitos e a fibrose miocárdica são substratos anatômicos para o desenvolvimento de arritmias ventriculares. É provável que haja uma demanda de oxigênio aumentada pelo miocárdio hipertrófico e hiperdinâmico e estreitamento anormal das arteríolas intramiocárdicas pelas células musculares lisas e endoteliais hipertrofiadas, o que predispõe à isquemia com conseqüente necrose e fibrose miocárdicas secundárias (Elliott et al., 2001).

O grau da hipertrofia pode influenciar o prognóstico dos pacientes com CMH pelos seus efeitos na arquitetura miocárdica, demanda miocárdica de oxigênio e resistência vascular coronariana. Elliot et al. (2001) demonstraram que não há um fator de risco único envolvido na morte súbita destes pacientes, com a exceção da história de fibrilação ventricular.

Os pacientes com CMH têm fluxo e reserva vasculares coronarianos diminuídos em comparação aos indivíduos normais. Alguns possíveis mecanismos relacionados à isquemia miocárdica são a redução da luz das pequenas artérias intramiocárdicas, tamanho inadequado das artérias epicárdicas e a compressão sistólica das artérias perfurantes septais (Romero-Farina et al., 2000).

As observações nos grandes centros de referência da doença (Estados Unidos, Canadá e Grã-Bretanha) admitiam que a doença tivesse prognóstico reservado, com mortalidade anual entre 2 % e 4% em adultos (McKenna WJ et al, 1981).

Em 2005, Arteaga evidenciou a partir do acompanhamento de 214 pacientes selecionados, que tanto a evolução clínica como a história natural, dos pacientes com CMH, em longo prazo, são melhores do que aquelas demonstradas pela literatura durante vários anos.

1.4 FATORES ETIOLÓGICOS/ GENÉTICOS

A CMH é uma doença miocárdica primária de transmissão autossômica dominante e penetrância variável, causada pela mutação de qualquer um dos dez genes que formam as proteínas sarcoméricas miocárdicas - constituídas por

filamentos finos e grossos com funções contráteis, estruturais ou regulatórias (Maron et al., 1990; Marian et al., 1995; Niimura et al., 1998; Watkins et al., 1995; Anan et al., 1994).

A doença é transmitida geneticamente em aproximadamente 63% dos pacientes (Watkins,1994). Os principais genes relacionados à doença estão localizados no cromossomo 14 - o *locus* responsável pela cadeia pesada da β -miosina cardíaca; no cromossomo 1 – o locus responsável pela troponina T e no cromossomo 11, responsável pela ligação da miosina à proteína C (Tirone et al., 2005).

1.5 A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Desde que o equipamento da ressonância magnética (RM) se tornou comercialmente disponível (1980), um grande número de radiologistas ficou interessado em utilizar a técnica para examinar pacientes com doença cardíaca (Lipton et al, 2000).

Em 1987 foram iniciados os primeiros estudos em ressonância magnética de função cardíaca, caracterização tissular, estudos de alterações valvulares, cálculos de massa e volume miocárdico, realização de mapas de velocidade de fase e estudos angiográficos (Llado et al., 2000).

Durante muito tempo a ecocardiografia bidimensional foi considerada o método de imagem “padrão ouro” para avaliação da CMH. Apesar de o método ser

muito útil na avaliação da cinética e de volume de fração de ejeção, ele apresenta algumas limitações como, por exemplo, dificuldade para avaliação de regiões como o ápice cardíaco e o ventrículo direito (Devlin et al., 1999). Esta dificuldade de avaliação do coração pelo ecocardiograma pode ocorrer quando a janela acústica não é adequada e não permite a visibilização adequada de algumas regiões. Este percentual pode variar de 3% a 30%, dependendo das séries em estudo (Nagel et al., 1999). A caracterização tecidual adequada, por vezes, não pode ser realizada de forma adequada pelo método ecocardiográfico (Di Cesare 2001).

Estudos comparativos entre o ecocardiograma e a RM cardíaca demonstram uma maior capacidade deste último método diagnóstico para estudar de forma completa todos os segmentos do VE, principalmente nos casos em que a afecção está confinada a determinadas regiões do ventrículo, como ocorre nas formas apicais de hipertrofia (Maron et al., 2002).

Em 2005, Rickers et al, demonstraram que a RM foi capaz de identificar regiões de hipertrofia do VE não reconhecidas pelo ecocardiograma, especialmente quando a mesma estava relacionada à parede livre do VE.

A RM cardíaca permite avaliar de forma semelhante ao ecocardiograma o espessamento parietal, volume, massa, fração de ejeção e cinética do miocárdio, apresentando, porém, maior acurácia no cálculo de volumes, massa e fração de ejeção sistólica, já que utiliza modelos geométricos combinando a morfologia do VE com figuras matemáticas. Por estes motivos, a RM se tornou a técnica de referência nos casos em que o cálculo exato da fração de ejeção é necessário (Di Cesare 2001). Ela permite ainda avaliação dos parâmetros globais de função cardíaca, de viabilidade miocárdica e de alterações de perfusão (Sipola et al.2001).

Na RM cardíaca, a técnica utilizada para obtenção das imagens é semelhante à utilizada em outros órgãos, mas se diferencia por aspectos destinados a resolver os problemas técnicos específicos da imagem cardíaca. O coração se diferencia dos outros órgãos por sua função contrátil com movimentos periódicos (~1Hz). Para evitar os artefatos de movimento ou borramento da imagem, existe uma adaptação aos movimentos cardíacos (Geuns et al 1999).

O desenvolvimento das antenas de superfície permitiu um avanço significativo na qualidade da imagem, com melhor sinal, e sem ruídos nas regiões posteriores do coração. As seqüências mais usadas na RM cardíaca são: “Spin Eco” (avaliação morfológica e caracterização de tecidos), Cine-RM (estudo funcional com avaliação do tamanho, forma e motilidade cardíaca em cada fase do ciclo), “Tagging” (marcação de um ponto específico do miocárdio com pulsos de pré-saturação, permitindo o estudo da cinética cardíaca com a segurança de que o segmento que está sendo analisado em todas as fases do ciclo cardíaco corresponde ao mesmo segmento do miocárdio selecionado) e outras como a “Echo planar” (aquisição de imagens do ciclo cardíaco em tempo real para analisar a perfusão miocárdica) (Llado et al., 2000).

O contraste utilizado nos estudos de RM é o gadopentetato de dimeglumina, associado ao ácido dietilenetriamino penta-acético (Gd-DTPA), o qual foi introduzido para uso clínico em 1988. Este contraste é um agente paramagnético, que induz o encurtamento do tempo de relaxação T1 dos núcleos excitados, conduzindo ao aumento de sinal e conseqüente aumento do contraste de determinados tecidos. O gadolínio é altamente paramagnético, até em baixas doses. Após administração intravenosa em *bolus*, com a utilização de uma bomba injetora, o contraste difunde-

se rapidamente pelo espaço extracelular, sendo posteriormente eliminado de maneira inalterada por via renal (filtração glomerular). A eliminação renal ocorre mesmo em presença de disfunção renal (clearance de creatinina de 30ml/min), o que favorece sensivelmente sua utilização como facilitador diagnóstico (Kim et al., 1996).

Os estudos de perfusão miocárdica através da RM se desenvolveram consideravelmente na última década, tornando possível a aquisição de planos de 7-8 imagens em cada ciclo cardíaco no repouso e 2 ciclos no estresse, usando gradientes de alta performance e métodos híbridos ecoplanares. Os estudos de perfusão podem ser quantificados, mas também é possível a visibilização direta das anormalidades de perfusão, como defeitos subendocárdicos com menor captação pelo contraste em relação ao restante do músculo miocárdico (Arai, 2000).

Nos estudos de perfusão miocárdica utiliza-se o dipiridamol, um potente estimulador farmacológico que age como vasodilatador coronário, principalmente pelo efeito na resistência dos pequenos vasos do leito coronário (reserva coronária). A ação primária do dipiridamol é a inibição da captação, do transporte endotelial e do metabolismo da adenosina-adenaminase, promovendo aumento da concentração da adenosina no interstício. A adenosina é um potente vasodilatador, com ação coronária predominante (exceto em território renal). A vasodilatação, induzida pelo aumento dos níveis de adenosina, leva a um aumento de 2 a 5 vezes o fluxo da artéria normal. Nas artérias com lesões obstrutivas ou em máxima dilatação, ocorre discreto ou nenhum aumento do fluxo, pela fraca resposta da parede do vaso obstruído ao vasodilatador. Esse fenômeno, chamado “mecanismo de roubo”, é consequência da desproporção de fluxo entre as artérias normais e as artérias estenóticas ou dilatadas em seu máximo diâmetro, realçando e até induzindo à isquemia nos territórios

irrigados. O dipiridamol é metabolizado via biotransformação hepática com excreção biliar e fecal. A vida média do dipiridamol é extremamente curta, em torno de 40 minutos, e seu efeito é bloqueado pela ação direta das xantinas sobre a adenosina (Gessi, 2007).

Nos estudos de perfusão de primeira passagem, a aquisição da seqüência de estresse antes do repouso é fundamental pela necessidade de se obter uma primeira passagem de contraste em um músculo sem contraste. A seqüência de repouso é adquirida aproximadamente 25 minutos após a de estresse. Esse tempo permite a eliminação parcial do contraste da parede muscular. A normalização das curvas de estresse e repouso (divisão dos valores máximos da curva de intensidade de sinal pela média dos valores basais) permite a comparação destes dois estados, mesmo considerando que o repouso possa ter sinal inicialmente maior do que o estresse (Arai, 2000).

Os estudos de viabilidade miocárdica, através da RM cardíaca, se desenvolveram partindo do pressuposto que, 15 a 30 minutos após a injeção do contraste, o “washout” é completo no miocárdio normal, mas não é no tecido infartado ou edematoso. Esse fenômeno é a base para compreensão da imagem de realce tardio. As aplicações desse método incluem a caracterização do infarto, das cardiomiopatias, como cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia dilatada, miocardite e displasia arritmogênica do ventrículo direito (Kim, 2006).

Existem muitas publicações mostrando a utilização da RM cardíaca para avaliação da CMH, porém a literatura carece de obras correlacionando os parâmetros de perfusão e viabilidade miocárdica na CMH. Não há também dados literários

demonstrando se há diferença dos parâmetros de perfusão e viabilidade miocárdica entre os grupos de hipertróficos obstrutivos e não obstrutivos.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

1. Avaliar os parâmetros de espessura segmentar do miocárdio, comparando os grupos com CMH obstrutiva e CMH não obstrutiva.
2. Realizar estudo de viabilidade miocárdica para identificar a presença – ou não - de realce tardio e se o mesmo for identificado confrontar os dados de espessura miocárdica segmentar com os dados de massa segmentar do realce tardio nos grupos obstrutivo e não obstrutivo.
3. Estudar a perfusão miocárdica para verificar a existência de segmentos alterados. Caso existam, correlacionar as alterações nos grupos obstrutivo e não obstrutivo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 População estudada

Foram estudados 21 pacientes com diagnóstico confirmado de CMH, de forma prospectiva, durante o período de dezembro de 2002 a agosto de 2005, provenientes da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de CMH foi baseado na demonstração ecocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda assimétrica na ausência de qualquer enfermidade cardíaca ou sistêmica capaz de ocasioná-la. O critério considerado para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda foi espessura telediastólica do VE ≥ 15 mm (Moon et al, 2003).

Este protocolo de estudo foi iniciado após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas e do Instituto do Coração. Houve uma explanação oral e outra escrita das propostas e objetivos do trabalho para os pacientes participantes. Os procedimentos, riscos e medidas de proteção, previamente analisados pela Comissão de Ética, foram traduzidos em uma linguagem simples para o entendimento dos pacientes envolvidos no estudo. Posteriormente, cada um deles, após expressar anuência livre e esclarecida para participar deste estudo, assinou um Termo de Consentimento. Uma cópia deste documento, assinado pelo paciente, foi adicionada ao prontuário do mesmo.

3.2 Critérios de inclusão dos pacientes

1. Idade de 18 a 60 anos.
2. Ambos os sexos.
3. Capacidade de fornecer o consentimento livre e esclarecido.
4. Paciente com diagnóstico prévio de CMH confirmado pelo ecocardiograma.
5. Grupo populacional selecionado: CMH assimétrica, com função de VE normal.

3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão deste estudo obedeceram a rígidos padrões de segurança quanto à patologia e à sua realização técnica.

A. Critérios Gerais

1. Obesidade excessiva (peso maior que 120 Kg)
2. Claustrofobia

B. Critérios Cardiovasculares

1. Cardiomiopatia hipertensiva
2. Doença do nó sinusal
3. Angina instável
4. Ritmo não sinusal
5. Transplante cardíaco prévio
6. Estenose aórtica confirmada
7. Defeitos cardíacos congênitos
8. Infarto do miocárdio prévio

9. Arritmias complexas

10. Doenças sistêmicas, como diabetes melitus, insuficiência hepática ou renal.

C. Alergias

1. Alergia confirmada ao contraste paramagnético (gadólíneo)

D. Critérios de exclusão absoluta para RM

1. Marca-passo ou desfibrilador cardíaco

2. Clipe cerebral (ferromagnético)

3. Neuroestimulador

4. Aparelho implantado ou magneticamente ativado

5. Implante auditivo

6. Fragmentos metálicos intra-oculares

7. Corpo estranho metálico

3.4 Preparo do paciente e monitoração durante o estudo.

Foi obtida via de acesso venoso (gelco 18) conectada à bomba injetora, modelo Spectris MR Injector – Medrad, Pittsburgh, PA, USA para a administração de contraste em veia antecubital. O tórax foi rotineiramente preparado para a monitoração com quatro eletrodos (Hewlett Packard MR, Massachusetts, USA) na região precordial, após a limpeza da pele com substância alcoólica e abrasiva, visando retirar excesso de gordura da pele e permitir melhor sinal no monitor de eletrocardiograma (ECG).

O paciente foi acomodado, em decúbito dorsal horizontal, na maca de exame, a qual desliza para o interior do magneto. O túnel de exame tem uma forma cilíndrica e mede 55 cm de diâmetro, estando aberto em suas duas extremidades. Uma vez deitado e devidamente monitorado, o paciente foi posicionado de forma que seu coração estivesse localizado no centro do magneto (isocentro). A monitoração foi feita ininterruptamente por monitor de ECG e de curva respiratória acoplados ao console além de contínua comunicação bidirecional com o paciente.

A pressão arterial foi controlada por método intermitente não invasivo, utilizando o equipamento modelo Omega 1400 – In Vivo Research Laboratories, Jacksonville, FL, USA. Permanentemente, foi mantido o contato visual e auditivo como paciente.

3.5 Contraste paramagnético

O contraste utilizado para perfusão foi o gadopentetato de dimeglumina, associado ao ácido dietilenetriamino penta-acético (Gd-DTPA) (Magnevist® - Schering AG, Berlin, Alemanha).

A dose utilizada neste protocolo foi de 0,1mMol/Kg em cada etapa de perfusão (estresse e repouso), a qual se encontra dentro das margens de administração clínica.

3.6 Agente de estresse farmacológico

Foi utilizado o dipiridamol, farmácia HCFMUSP (5mg/ml – 2ml). A infusão do dipiridamol foi realizada lentamente durante 4 minutos. A dose utilizada foi 0,56mg/Kg durante 4 minutos (0,142mg/kg/min). Logo após foi administrada xantina endovenosa (aminofilina) na dose de 3mg/kg de peso corporal (máximo de 5mg/Kg), como coadjuvante na antagonização do dipiridamol. O parâmetro de monitoração à condição basal após a hiperemia induzida, neste estudo, foi o retorno da frequência cardíaca aos níveis iniciais.

3.7 Equipamento utilizado na RM

O magneto utilizado foi o Signa Horizon LX 1,5T LX CVI- General Electric Medical Systems Group, Milwaukee, Wisconsin (GEMS) (E.U.A) e para esta pesquisa, utilizamos protocolos e seqüências de pulso não disponíveis comercialmente. A bobina utilizada para a aquisição de perfusão foi a bobina cardíaca *phased array* (NL 16106)-GE Medical Systems, Milwaukee, WI, E.U.A. O magneto utilizado encontrava-se instalado na Seção de Ressonância Magnética da Coordenação de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.8 Protocolo de aquisição da imagem na RM

Depois do preparo e posicionamento do paciente no magneto, o estudo foi realizado conforme protocolo de aquisição de imagens com parâmetros definidos.

Foram obtidas seqüências localizadoras em três planos (*Single Shot EPI*), com acoplamento eletrocardiográfico prospectivo com tempo de repetição de 9ms (TR = 9 ms), tempo de eco de 4,0 ms (TE = 4 ms), “Flip angle” (FA) = 40°, espessura de corte de 10 mm, número de excitações (NEX) de 2 a 4, campo de visão (FOV) de 380 a 420 mm, e matriz de 128 x 128, interpoladas para 256 linhas.

A partir do localizador sagital foi obtido um eixo longo do VE (corte 4 câmaras), com os mesmos parâmetros descritos acima, para obtenção da cine RM.

A partir do corte 4 câmaras foi feito o planejamento do eixo curto do VE, para a análise da perfusão miocárdica. A seqüência de pulso de perfusão utilizada foi *Enhanced Fast Gradient Echo Train* (EFGRET), com parâmetros de aquisição detalhados na tabela.

Seqüência de pulso	EFGRET
Tempo de Repetição (TR)	6,9ms
Tempo de Eco (TE)	1,8ms
<i>Flip Angle</i>	10 ⁰
Matriz	160x160
ETL	4
Número de excitações (NEX)	1
Tempo de preparação	10ms
Ângulo de saturação	70 ⁰
Campo de visão	32-36cm
Espessura de corte	8mm
Intervalo entre os cortes	Suficiente para cobrir VE
Tempo de aquisição	1,5 a 2,0 min

O número de cortes (6 a 8) em eixo curto cobriu toda extensão do VE. Foi então feito o estímulo farmacológico para hiperemia foi realizado com dipiridamol na dose de 0,56mg/kg peso corporal, infundido em 4 minutos. No pico de ação do dipiridamol (aproximadamente 2^o minuto após o término da infusão), foi administrado gadolínio (Magnevist – Schering) em *bolus* na dose de 0,1mmol/ Kg peso (0,2ml/Kg peso).

Ao final da aquisição das imagens de perfusão, durante a fase de hiperemia induzida farmacologicamente, administramos aminofilina na dose de 3mg/kg de peso corporal (máximo de 5mg/Kg), para a antagonização dos efeitos vasodilatadores do dipiridamol. Ao ter retornado a frequência cardíaca ao normal, iniciamos a aquisição em repouso. Repetimos a seqüência de perfusão com nova injeção de gadolínio na dose de 0,1mmol/Kg, (0,2ml/Kg peso), para obtenção de padrão basal da perfusão repouso. A seqüência de repouso é adquirida aproximadamente 25 minutos após a de estresse.

Após a aquisição das seqüências em repouso, realizamos uma série de imagens usando uma seqüência de pulso para a identificação do realce tardio (*late enhancement*).

A seqüência utilizada foi Fast Card VT, acoplado ao ECG, FOV: 32-36. Matriz: 256x192, Espessura: 8,0 mm, *Flip angle*: 20, *Prep Pulse* (TI) :150ms, NEX : 2. Os planos de imagem adquiridos foram eixo curto e eixo longo do ventrículo esquerdo.

O paciente foi então retirado do magneto e a liberação final do mesmo foi condicionada à ausência de eventuais sintomas gerados pelo exame.

3.9 Análise dos dados

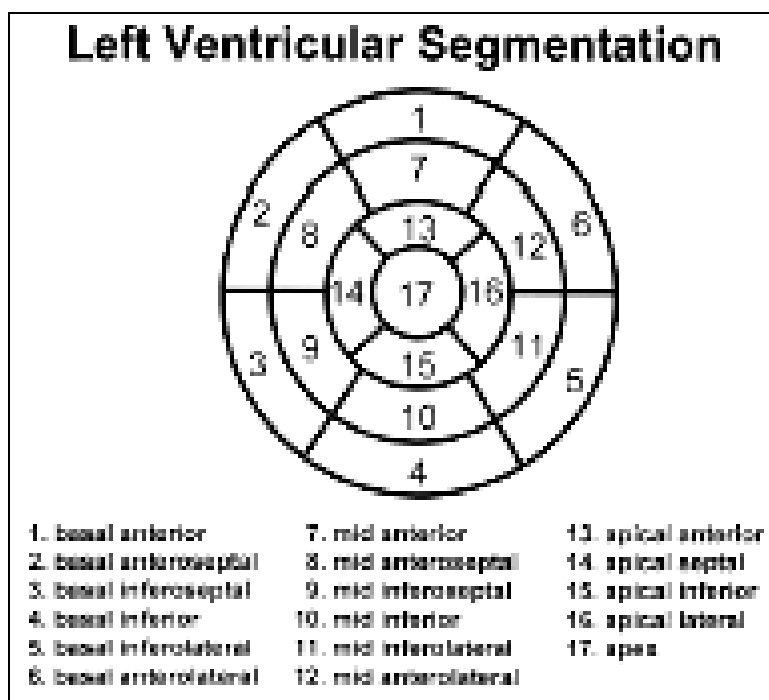
1. Parâmetros globais

As imagens obtidas foram submetidas a pós-processamento, utilizando-se o software Report Card 3.0 de propriedade comercial da General Electric Medical

System, Milwaukee, WI, EUA. Os dados foram processados pela autora da tese. Os seguintes parâmetros foram mensurados:

1. Espessura segmentar do ventrículo esquerdo (VE) no eixo curto dos 17 segmentos de acordo com os parâmetros definidos pela American Heart Association, 2002. (*Fig.1*).
2. Dimensão diastólica e sistólica final do VE.
3. Volume sistólico e diastólico final do VE.
4. Fração de ejeção do VE.
5. Encurtamento fracional do VE.
6. Volume-contração do VE.
7. Frequência cardíaca.
8. Débito cardíaco.
9. Massa do VE.

Figura 1: Segmentação miocárdica padronizada



Circulation 2002; 105:539-542.

As imagens foram automaticamente dispostas em uma seqüência temporal nos múltiplos cortes obtidos perpendicularmente ao septo interventricular, da base ao ápex cardíaco (eixo curto).

Para avaliar a massa do VE foram traçadas manualmente as bordas epicárdica e endocárdica excluindo-se os músculos papilares e as trabeculações nas imagens da fase diastólica final.

O volume miocárdico final do VE foi calculado pelo método de Simpson, multiplicando cada área miocárdica traçada pela espessura de corte (10 mm) e somando os volumes das secções obtidas separadamente.

A massa miocárdica foi calculada multiplicando o volume miocárdico pela densidade do miocárdio (1,05g/ml).

O cálculo dos volumes diastólico e sistólico final foi realizado de maneira similar utilizando as áreas de eixo curto diastólico final e sistólico final, respectivamente.

O volume-contração foi calculado subtraindo o volume sistólico final do volume diastólico final.

A fração de ejeção global foi calculada dividindo o volume-contração pelo volume diastólico final.

2. Parâmetros de viabilidade miocárdica

O estudo de viabilidade foi realizado 30 a 40 minutos após o início do exame, com obtenção de imagens através da seqüência “inversion recovery”. As imagens de miocárdio com realce tardio (miocárdio branco) foram planimetradas no eixo curto, após identificação visual das mesmas considerando significativa a diferença de intensidade de sinal > 2 desvios-padrões acima do restante do miocárdio. Essas áreas foram mensuradas em cada um dos 17 segmentos e classificadas quanto à distribuição em difusa e confluenta.

3. Parâmetros de perfusão miocárdica

Foram selecionadas imagens em uma seqüência temporal nos múltiplos cortes obtidos perpendicularmente ao septo interventricular, da base ao ápice cardíaco (eixo curto). Foi utilizado o método de identificação visual associado à diferença da intensidade de sinal das áreas de déficit de perfusão na primeira passagem do contraste nas duas fases de perfusão (repouso e estresse) por dois observadores

experientes em cada um dos 17 segmentos. As áreas de déficit de perfusão permanecem pretas enquanto que o restante do miocárdio fica branco com a captação do contraste. Após a observação individual de cada observador foi feita correlação dos dados. Não foram consideradas como áreas de déficit de perfusão aquelas que apresentaram realce tardio. Os resultados divergentes entre os observadores foram unificados de maneira consensual.

3.10 Análise estatística

Para descrever as variáveis numéricas foram utilizados os parâmetros de média, desvio padrão (d.p.), mediana, valor mínimo e máximo, e para as variáveis categóricas, os parâmetros de frequência absoluta e relativa. O padrão de espessura segmentar do VE foi analisado através da técnica ANOVA (análise de variância) para determinar se havia diferença significativa da espessura entre os segmentos. Em caso afirmativo, foi utilizada a técnica das comparações múltiplas pelo método de Tukey, para estabelecer quais segmentos poderiam ser considerados diferentes de outros. Também foi feito gráfico com a espessura segmentar, separada por grupos de pacientes obstrutivos e não obstrutivos.

Os pacientes do grupo obstrutivo e não obstrutivo também foram comparados quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, bem como quanto ao volume sistólico e diastólico final, através do teste t para amostras independentes.

A correlação entre a espessura do ventrículo e a massa do realce tardio foi feita pelo método de Pearson, para cada um dos segmentos. Para melhor visualização

dessa correlação, gráficos de dispersão entre o realce tardio e a espessura do VE foram apresentados de forma global e posteriormente separados por grupo.

A massa total do realce tardio também foi correlacionada com a massa total do ventrículo esquerdo, pela mesma metodologia de Pearson, também de forma global e por grupos.

A avaliação da perfusão em repouso e em estresse por paciente mostrou poucos casos com alteração em algum segmento, portanto a comparação estatística entre os casos normais e alterados ficou prejudicada, apresentando-se tabelas e gráficos apenas para ilustração desses resultados.

Significância estatística foi considerada para níveis de $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas utilizando-se o software estatístico Minitab, versão 14.0.

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Parâmetros globais

Foram estudados 21 pacientes, sendo 10 classificados como hipertróficos não obstrutivos e 11 como obstrutivos, considerando-se os dados obtidos em ecocardiografia prévia. O gradiente considerado limite para classificação de obstrução foi de 30 mmHg. A proporção de pacientes do sexo masculino foi maior no grupo não obstrutivo, porém não significativa, de acordo com o teste exato de Fisher ($p=0,659$).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao sexo

SEXO	OBSTRUTIVOS n (%)	NÃO OBSTRUTIVOS n (%)
Feminino	5 (45,5)	3 (30,0)
Masculino	6 (54,5)	7 (70,0)
Total	11 (100)	10 (100)

($p=0,460$)

Não houve diferença estatística entre a idade média dos pacientes entre os grupos, sendo 32,3 anos no grupo não obstrutivo e 36,5 anos no obstrutivo, de acordo com o teste t para amostras independentes.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à idade

Idade (anos)	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Obstrutivos	11	36,5	14,3	19	38	57
Não obstrutivos	10	32,3	11,5	17	33	49

Somente dois pacientes se encontravam na classe funcional III, sendo os mesmos do grupo obstrutivo.

Tabela 3: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à classe funcional

Classe funcional	OBSTRUTIVOS	NÃO	OBSTRUTIVOS
	n	n	
I	4	5	
II	5	5	
III	2	0	

Dos 21 pacientes estudados, 10 se encontravam em uso de alguma medicação - diuréticos, bloqueadores da bomba de cálcio, inibidor da ECA, beta bloqueador e antiarrítmicos. Contudo, somente dois deles usavam esta última classe de medicamentos.

Tabela 4: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao tratamento em uso

Tratamento	Obstrutivos	Não obstrutivos
	N	n
Diuréticos	0	1
Bloqueador da bomba cálcio	2	3
Inibidor ECA	2	2
Beta bloqueador	3	4
Antiarrítmico	1	1

A distribuição do realce tardio foi classificada em difuso e confluyente. O tipo difuso foi subdividido em trans-septal e septal ventricular direito e o confluyente em multi-focal, subendocárdico e na junção ventricular (Moon et al, 2003). No grupo em estudo predominou a forma de distribuição difusa trans-septal (n=10), seguida da forma confluyente multi-focal (n=6), conforme demonstrado abaixo.

Tabela 5: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto ao padrão de realce tardio

Realce tardio	Obstrutivos	Não obstrutivos	Total
	N	n	n
Difuso trans-septal	4	6	10
Difuso ventrículo direito	0	0	0
Confluyente junção ventricular	1	2	3
Confluyente multi-focal	2	0	2
Confluyente subendocárdico	2	4	6
Total	9	12	21

A

B

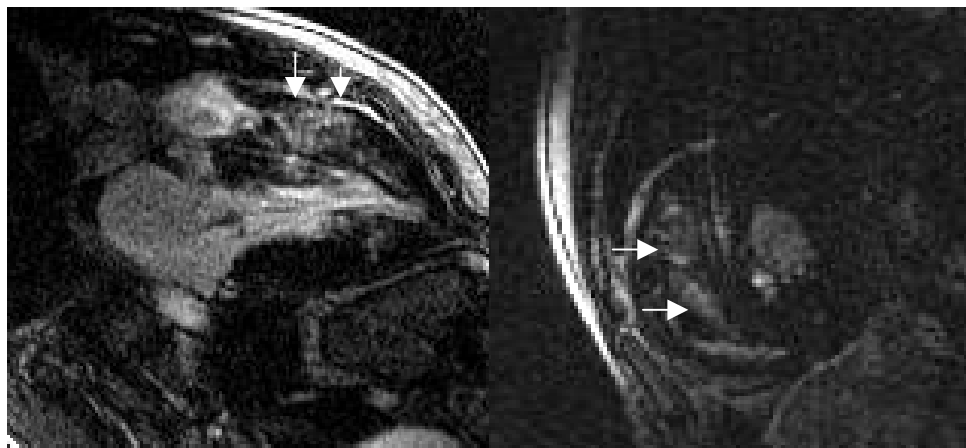


Figura 2: Realce tardio difuso do tipo trans-septal. Imagem A referente ao eixo radial e B, ao eixo curto. As setas indicam as áreas de realce tardio.

A

B

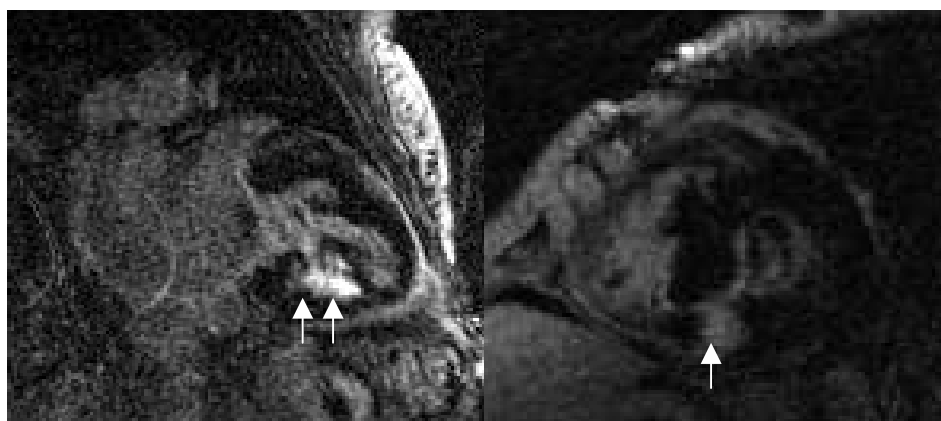


Figura 3: Realce tardio confluyente na junção ventricular. Imagem A referente ao eixo radial e B, ao eixo curto. As setas indicam as áreas de realce tardio.

A

B

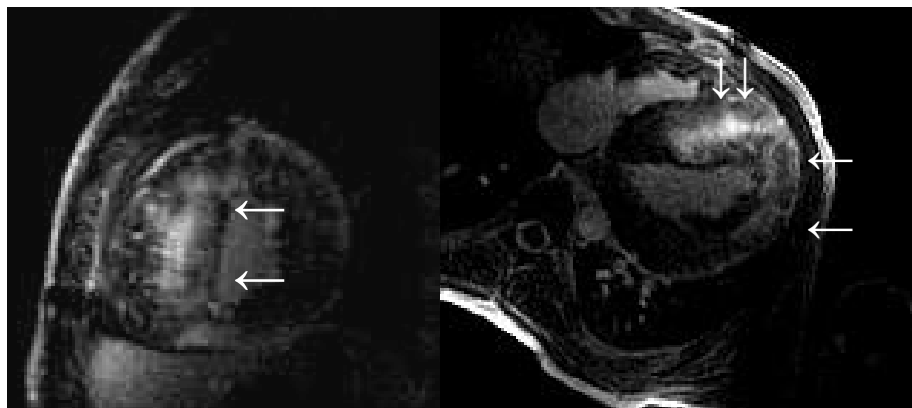


Figura 4. Realce tardio multi-focal. Imagem A referente ao eixo curto e B, ao eixo radial. As setas indicam as áreas de realce tardio.

A

B

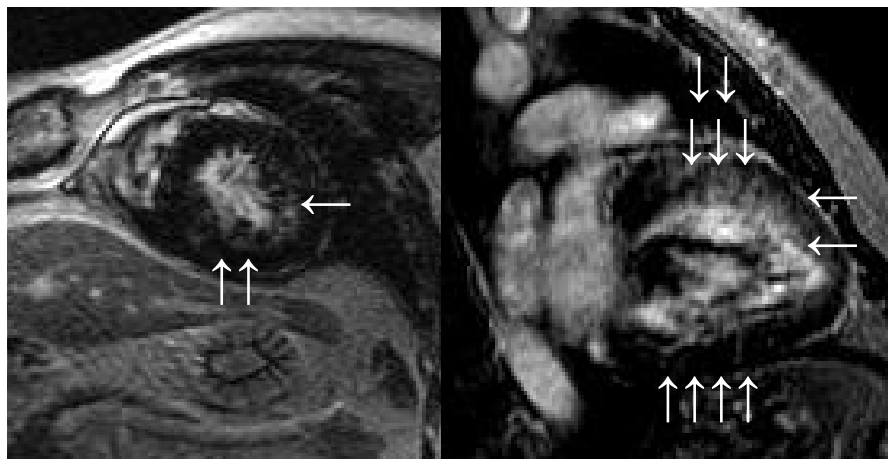


Figura 5: Realce tardio subendocárdico. Imagem A referente ao eixo curto e B, ao eixo radial. As setas indicam as áreas de realce tardio.

Somente 4 pacientes do grupo em estudo apresentaram história familiar positiva da doença, sendo os mesmos do grupo obstrutivo. A tabela abaixo demonstra a distribuição quanto aos grupos.

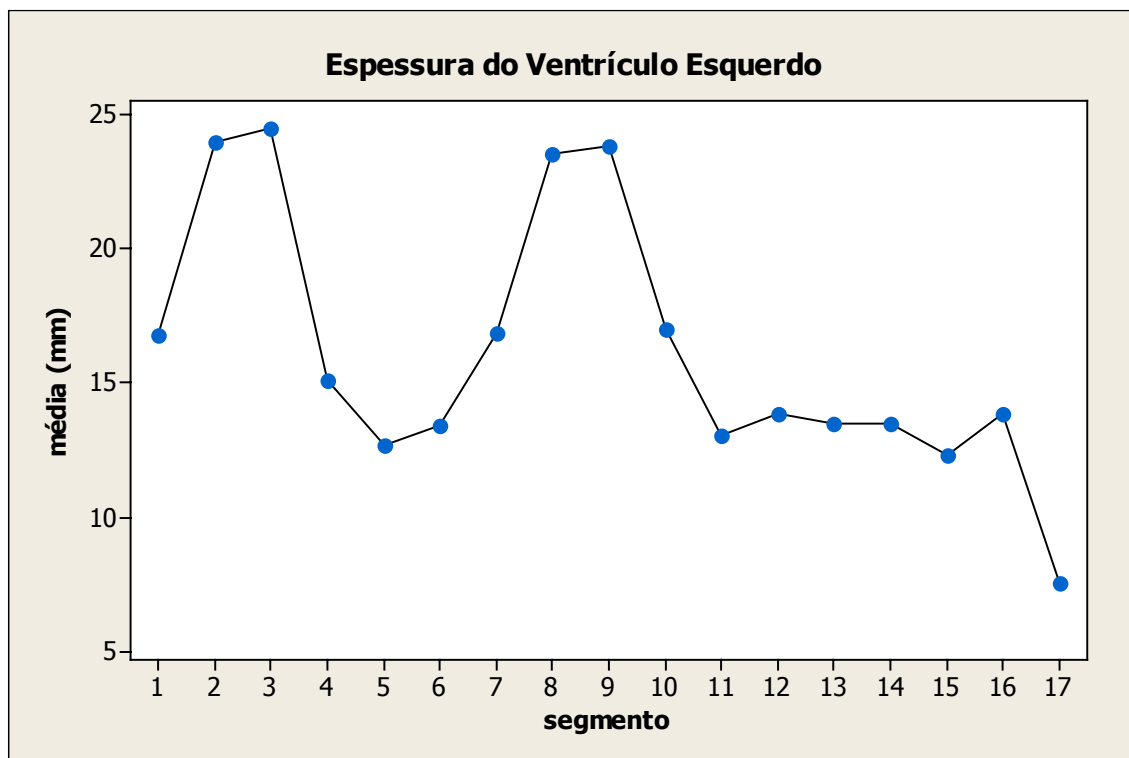
Tabela 6: Distribuição dos pacientes (por grupos) quanto à história familiar

História familiar	Obstrutivos	Não obstrutivos	Total
Positiva	4	0	4
Negativa	7	10	17
Total	11	10	21

4.2. Padrão de espessura segmentar do ventrículo esquerdo.

O gráfico abaixo indica a média da espessura ventricular esquerda por segmentos.

Gráfico 1: Padrão de espessura segmentar do ventrículo esquerdo.



As maiores médias de espessura ventricular foram referentes aos segmentos basal-ântero-septal, basal-íntero-septal, médio-ântero-septal e médio-íntero-septal (2, 3, 8 e 9) e a menor média, ao segmento apical. Os demais segmentos ficaram num patamar intermediário entre as maiores e a menor média encontrada. Através do modelo de ANOVA, foi possível verificar que, de fato, existe diferença estatística significativa entre essas médias ($p < 0,001$). As comparações múltiplas, realizadas pelo método de Tukey, indicaram os segmentos acima citados como sendo aqueles que apresentaram as maiores espessuras e o segmento apical como sendo o de menor espessura.

A tabela abaixo demonstra os valores estatísticos da espessura do VE.

Tabela 7: Medidas-resumo da espessura do ventrículo esquerdo (em mm) por segmentos

Segmento	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
1	21	16,8	4,8	9,0	17,0	28,0
2	21	23,9	6,1	10,0	26,0	35,0
3	21	24,5	8,1	13,0	23,0	44,0
4	21	15,1	4,8	8,0	14,0	30,0
5	21	12,7	4,1	8,0	11,0	23,0
6	21	13,4	4,2	9,0	11,0	23,0
7	21	16,9	4,8	8,0	16,0	27,0
8	21	23,5	8,6	13,0	21,0	43,0
9	21	23,8	7,5	12,0	21,0	40,0
10	21	17,0	7,0	8,0	15,0	39,0
11	21	13,0	3,1	9,0	13,0	22,0
12	21	13,8	3,3	9,0	13,0	22,0
13	21	13,5	5,8	7,0	12,0	30,0
14	21	13,5	3,8	7,0	14,0	20,0
15	21	12,3	3,2	7,0	13,0	22,0
16	21	13,9	5,8	7,0	13,0	31,0
17	21	7,5	2,6	4,0	7,0	15,0

ANOVA: F = 25,64 (p<0,001)

O resultado da ANOVA indica que existe diferença estatística significativa entre os segmentos.

O gráfico e a tabela a seguir mostram as medidas das espessuras ventriculares por segmentos, agora separadas por grupos de pacientes obstrutivos e não obstrutivos.

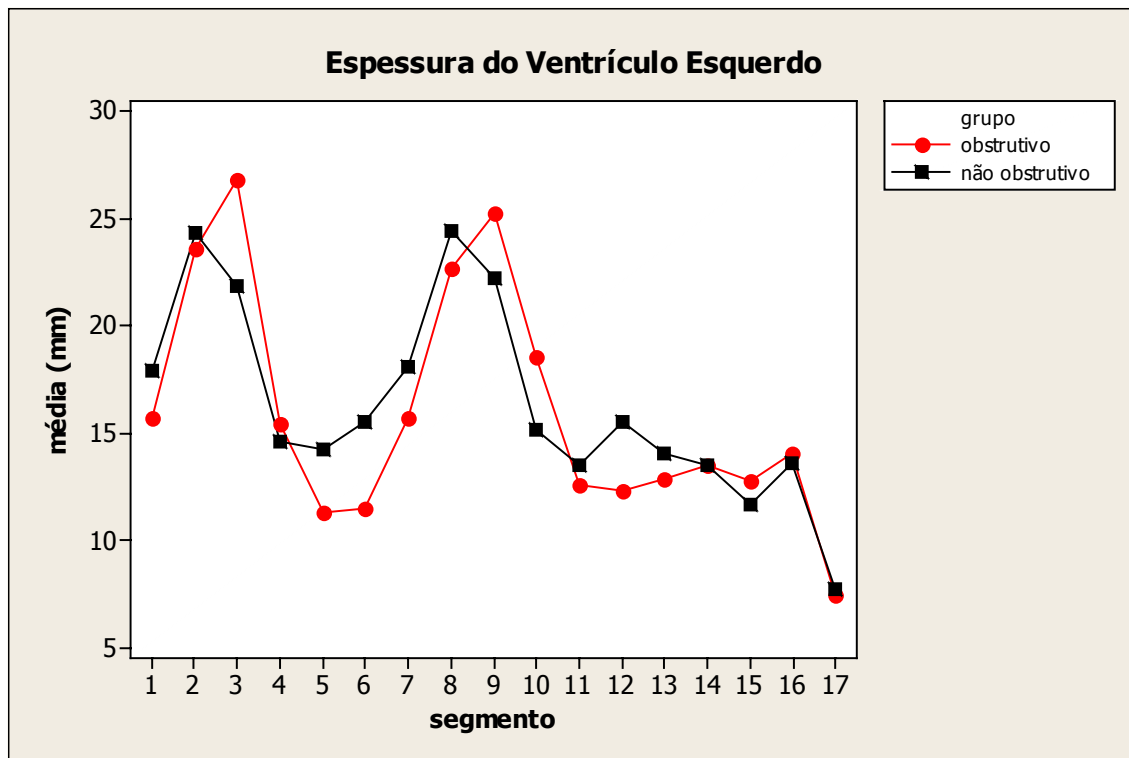
Gráfico2: Espessura segmentar do ventrículo esquerdo, por grupos

Tabela 8: Medidas-resumo da espessura do ventrículo esquerdo (em mm), por segmentos, nos grupos de pacientes obstrutivos e não obstrutivos

	Segmento	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo obstrutivo	1	11	15,7	3,0	9,0	16,0	19,0
	2	11	23,6	5,8	10,0	26,0	29,0
	3	11	26,8	8,4	17,0	24,0	44,0
	4	11	15,4	5,8	9,0	14,0	30,0
	5	11	11,3	2,3	8,0	11,0	15,0
	6	11	11,5	2,1	9,0	11,0	16,0
	7	11	15,7	4,1	8,0	16,0	21,0
	8	11	22,7	8,9	14,0	20,0	43,0
	9	11	25,3	8,5	15,0	25,0	40,0
	10	11	18,6	8,4	9,0	16,0	39,0
	11	11	12,6	2,1	10,0	13,0	17,0
	12	11	12,3	2,3	9,0	13,0	17,0
	13	11	12,9	4,9	7,0	13,0	23,0
	14	11	13,5	3,8	7,0	14,0	20,0
	15	11	12,8	3,8	8,0	13,0	22,0
	16	11	14,1	5,4	7,0	13,0	28,0
	17	11	7,4	2,4	4,0	7,0	12,0
Grupo não obstrutivo	1	10	17,9	6,1	10,0	18,5	28,0
	2	10	24,3	6,7	15,0	24,0	35,0
	3	10	21,9	7,3	13,0	21,5	39,0
	4	10	14,6	3,7	8,0	15,0	19,0
	5	10	14,2	5,1	9,0	12,5	23,0
	6	10	15,5	5,0	10,0	15,0	23,0
	7	10	18,1	5,3	13,0	16,0	27,0
	8	10	24,4	8,5	13,0	24,5	36,0
	9	10	22,2	6,2	12,0	20,5	31,0
	10	10	15,2	4,9	8,0	14,0	22,0
	11	10	13,5	3,9	9,0	13,5	22,0
	12	10	15,5	3,5	11,0	15,0	22,0
	13	10	14,1	6,9	8,0	11,5	30,0
	14	10	13,5	4,0	7,0	14,5	18,0
	15	10	11,7	2,5	7,0	12,0	15,0
	16	10	13,6	6,6	8,0	12,0	31,0
	17	10	7,7	3,0	5,0	7,0	15,0

4.3. Fração de ejeção e volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo

4.3.1. Fração de ejeção

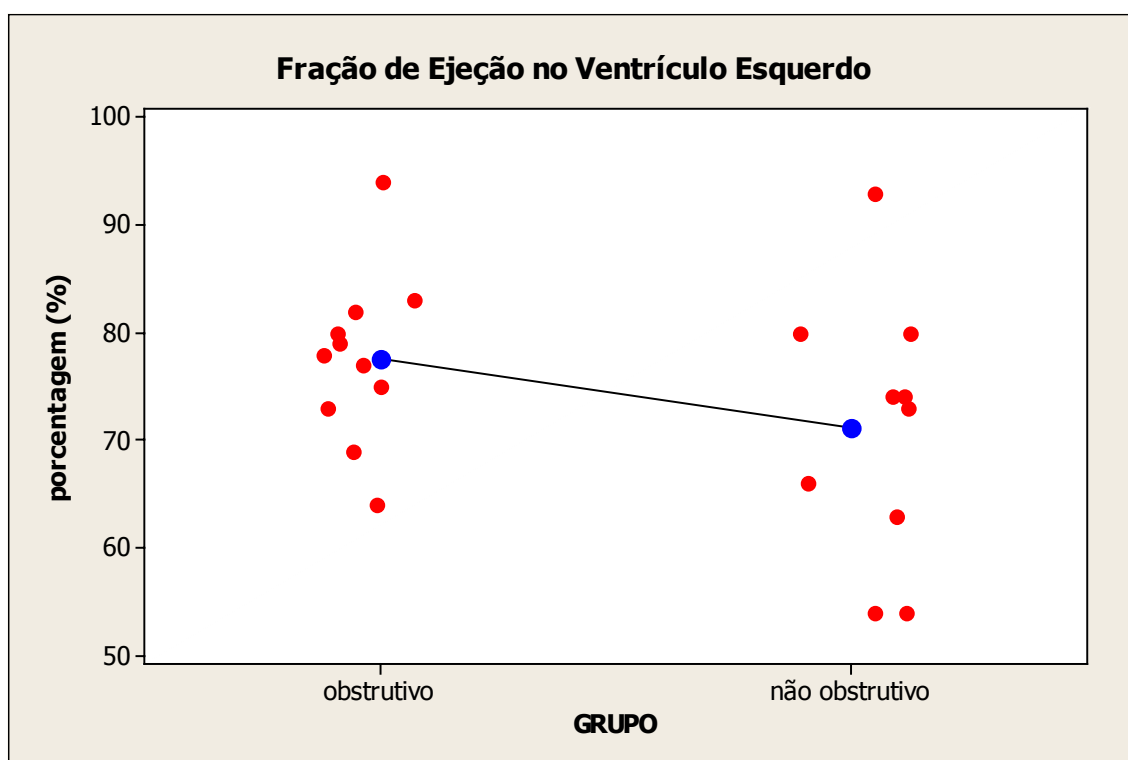
A média da fração de ejeção no grupo de pacientes com CMH obstrutiva foi maior do que no grupo não obstrutivo (média \pm desvio padrão = 77,6 \pm 7,8 % no grupo obstrutivo e 71,0 \pm 12,2 % no grupo não obstrutivo), porém não significante, de acordo com o resultado do teste t para amostras independentes ($p=0,156$).

Tabela 9: Medidas-resumo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)

Grupo	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Obstrutivo	11	77,6	7,8	64,0	78,0	94,0
Não obstrutivo	10	71,0	12,2	54,0	73,5	93,0

Comparação entre os grupos: $t = 1,48$ ($p = 0,156$)

Gráfico 3: Fração de ejeção no ventrículo esquerdo, por grupos



Obs: pontos vermelhos = fração de ejeção de cada paciente do grupo obstrutivo e não obstrutivo; pontos azuis = médias da fração de ejeção em cada grupo.

4.3.2. Volumes sistólico e diastólico finais

Tanto a média do volume sistólico final (VSF) quanto à do volume diastólico final (VDF) foram menores no grupo obstrutivo quando comparados com o grupo não obstrutivo, porém não estatisticamente significantes, de acordo com o teste t para amostras independentes (VSF $p = 0,495$ e VDF $p = 0,643$).

Tabela 10: Medidas-resumo dos volumes sistólico (VSF) e diastólico finais (VDF) (ml)

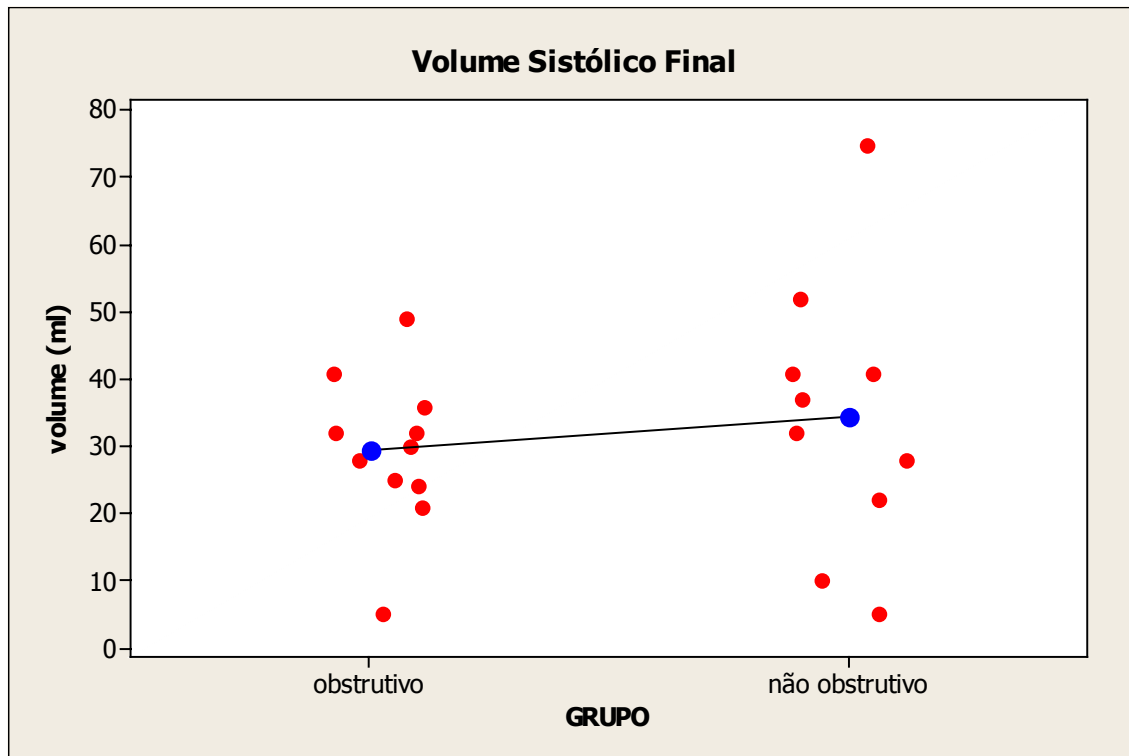
	Grupo	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
VSF (ml)	Obstrutivo	11	29,4	11,4	5,0	30,0	49,0
	Não obstrutivo	10	34,3	20,3	5,0	34,5	75,0
VDF (ml)	Obstrutivo	11	130,9	28,5	83,0	135,0	178,0
	Não obstrutivo	10	136,6	26,7	84,0	143,0	162,0

Comparação entre os grupos:

VSF: $t = -0,70$ ($p = 0,495$)

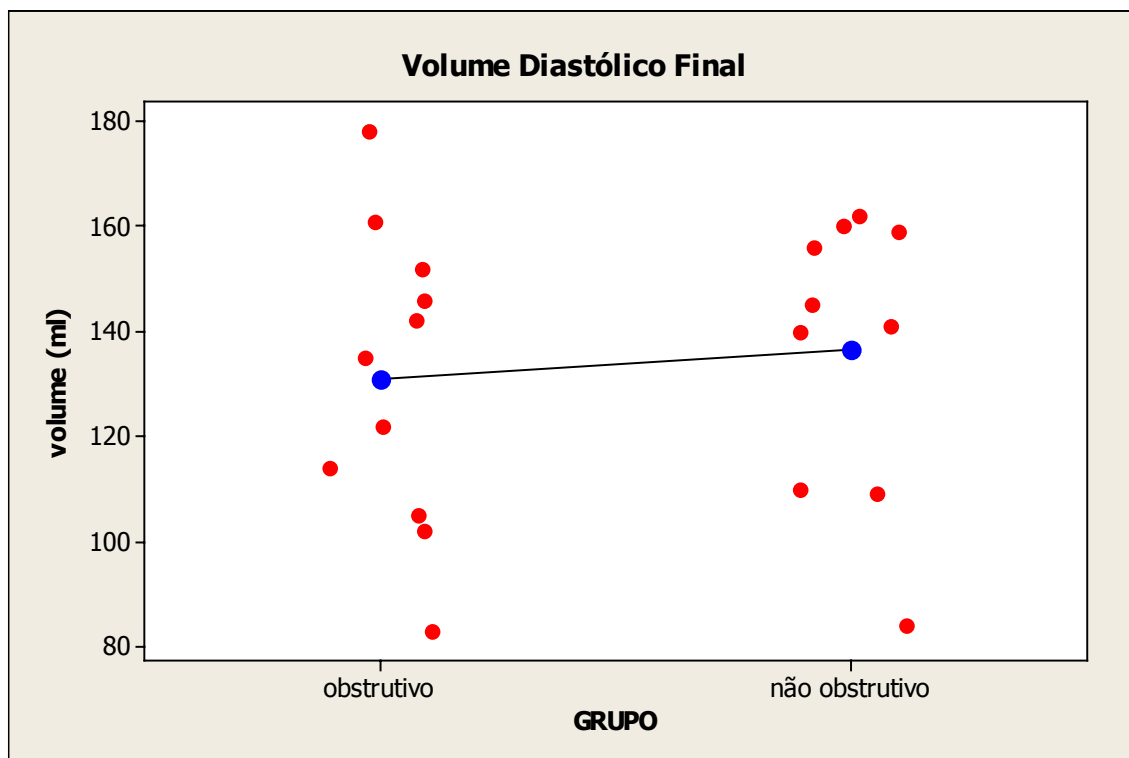
VDF: $t = -0,47$ ($p = 0,643$).

Gráfico 4: Distribuição volume sistólico final, por grupos



Obs: pontos vermelhos = volume sistólico final de cada paciente do grupo obstrutivo e não obstrutivo; pontos azuis = médias do volume sistólico final em cada grupo.

Gráfico 5: Distribuição volume diastólico final, por grupos



Obs: pontos vermelhos = volume diastólico final de cada paciente do grupo obstrutivo e não obstrutivo; pontos azuis = volume diastólico final em cada grupo.

4.4. Correlação entre a espessura ventricular e a massa do realce tardio, por segmentos.

A correlação entre a espessura segmentar e a massa segmentar do realce tardio foi estatisticamente significativa na maior parte das avaliações, isto é, nos segmentos basal-anterior, antero-septal, ínfero-septal, basal-inferior, médio-anterior, médio-ântero-septal, médio-ínfero-lateral, apical-anterior, apical-septal e apical-lateral (1, 2, 3, 4, 7, 8, 11, 13, 14 e 16). Em todos esses casos, a correlação foi

positiva, ou seja, quanto maior a espessura segmentar, maior a massa segmentar do realce tardio.

Não foram observadas correlações significantes nos demais casos, porém vale ressaltar que, nos segmentos 5 (basal ínfero-lateral), 9 (médio-ínfero-lateral) e 10 (médio-inferior), a significância estatística ficou muito próxima de 5%.

O único caso onde foi observada uma correlação inversa (ou seja, quanto maior a espessura segmentar, menor a massa segmentar do realce tardio) foi no segmento 6 (basal-ântero-lateral), porém, não estatisticamente significativa ($p=0,406$).

No segmento 17 (apical), não foi possível calcular a correlação entre esses dois parâmetros, pois a massa do realce tardio foi sempre zero, para todos os pacientes.

A tabela abaixo mostra o valor da correlação (calculado pelo método de Pearson) e o respectivo nível descritivo do teste.

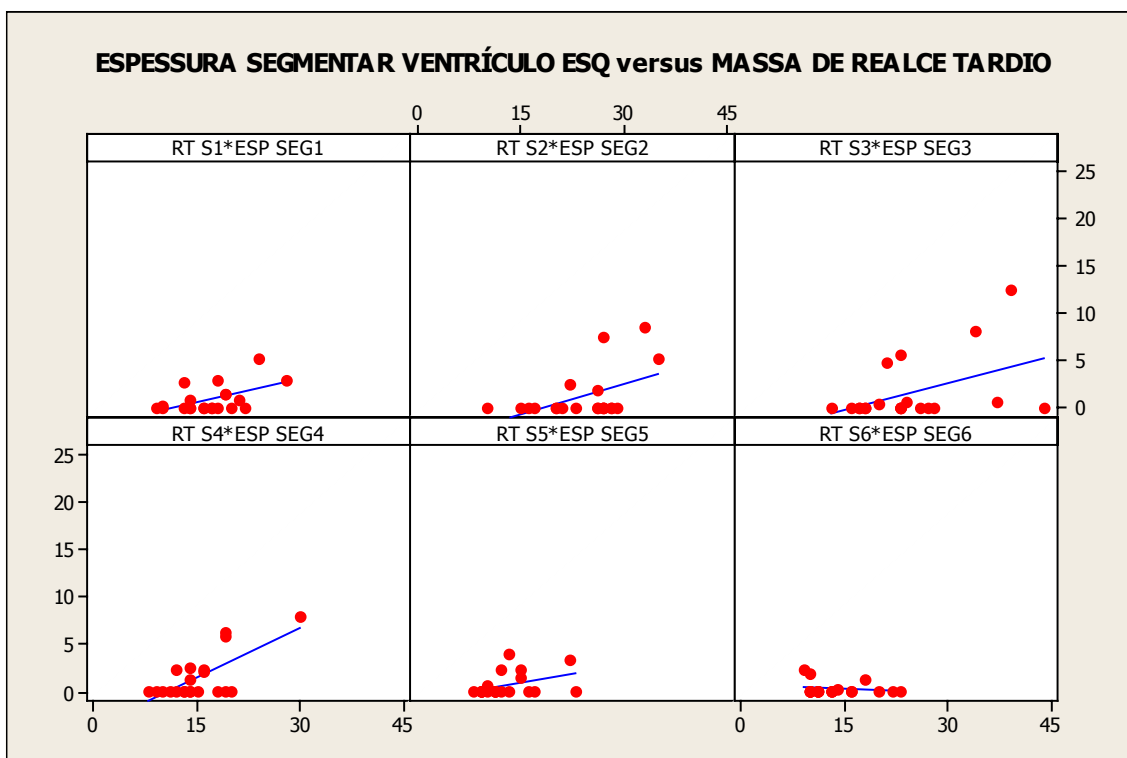
Tabela 11: Correlação entre a espessura segmentar e a massa segmentar do realce tardio

segmento	r	p
1	0,515	0,017
2	0,497	0,022
3	0,442	0,045
4	0,690	0,001
5	0,376	0,093
6	-0,191	0,406
7	0,595	0,004
8	0,701	<0,001
9	0,402	0,071
10	0,389	0,081
11	0,550	0,010
12	0,293	0,197
13	0,735	<0,001
14	0,540	0,012
15	0,029	0,899
16	0,512	0,018
17	-	-

Em negrito valores significantes ($p < 0,05$)

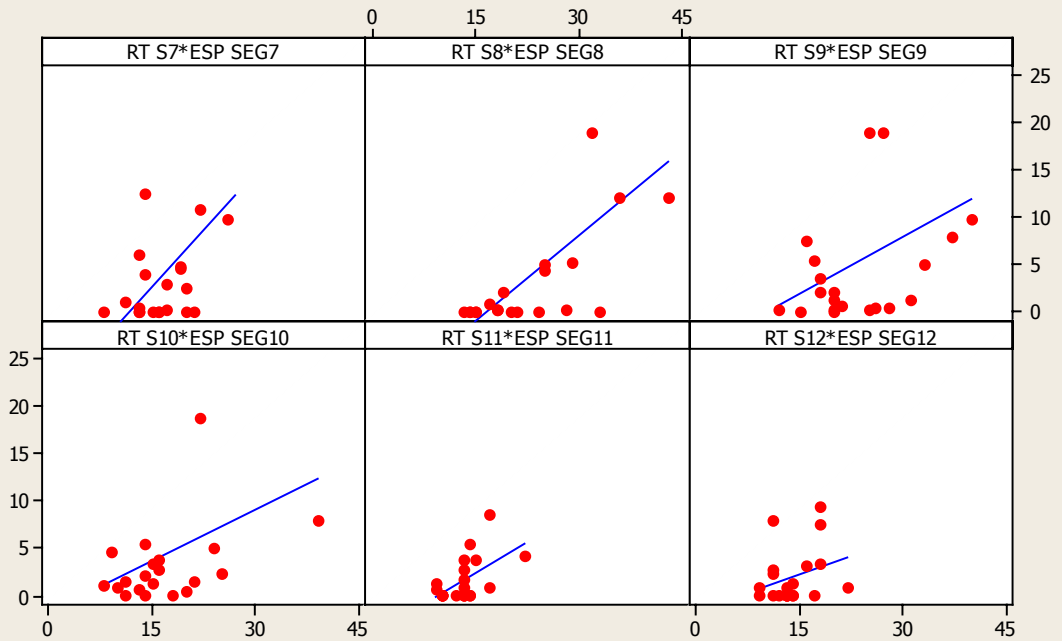
Os gráficos de dispersão abaixo ilustram a relação entre a espessura segmentar e a massa de realce tardio, por segmentos.

Gráfico 6: Espessura segmentar do ventrículo esquerdo versus massa de realce tardio

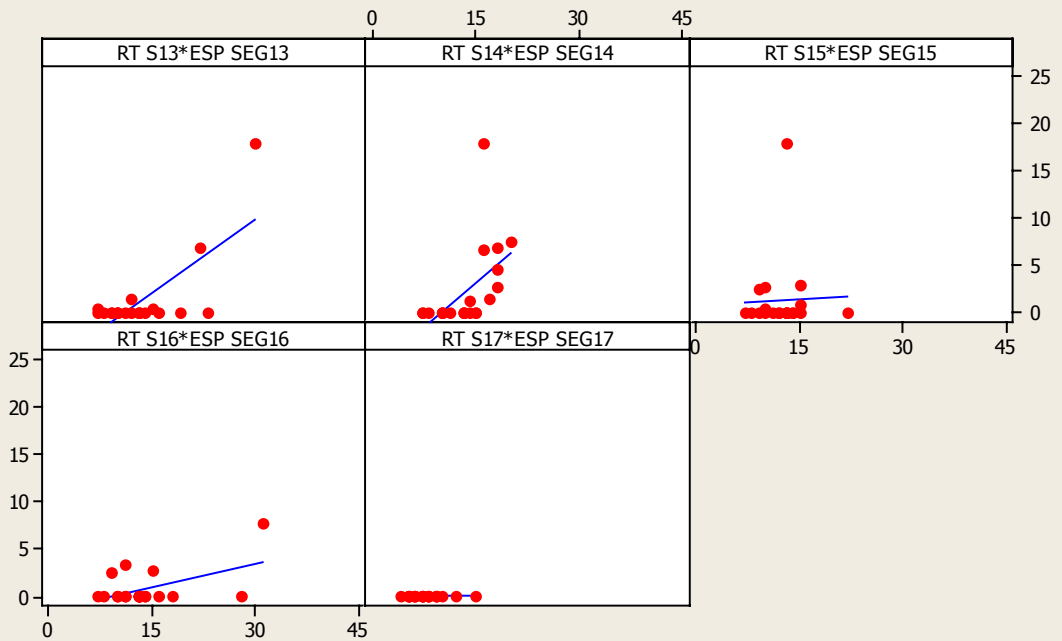


Continua...

ESPESSURA SEGMENTAR VENTRÍCULO ESQ versus MASSA DE REALCE TARDIO

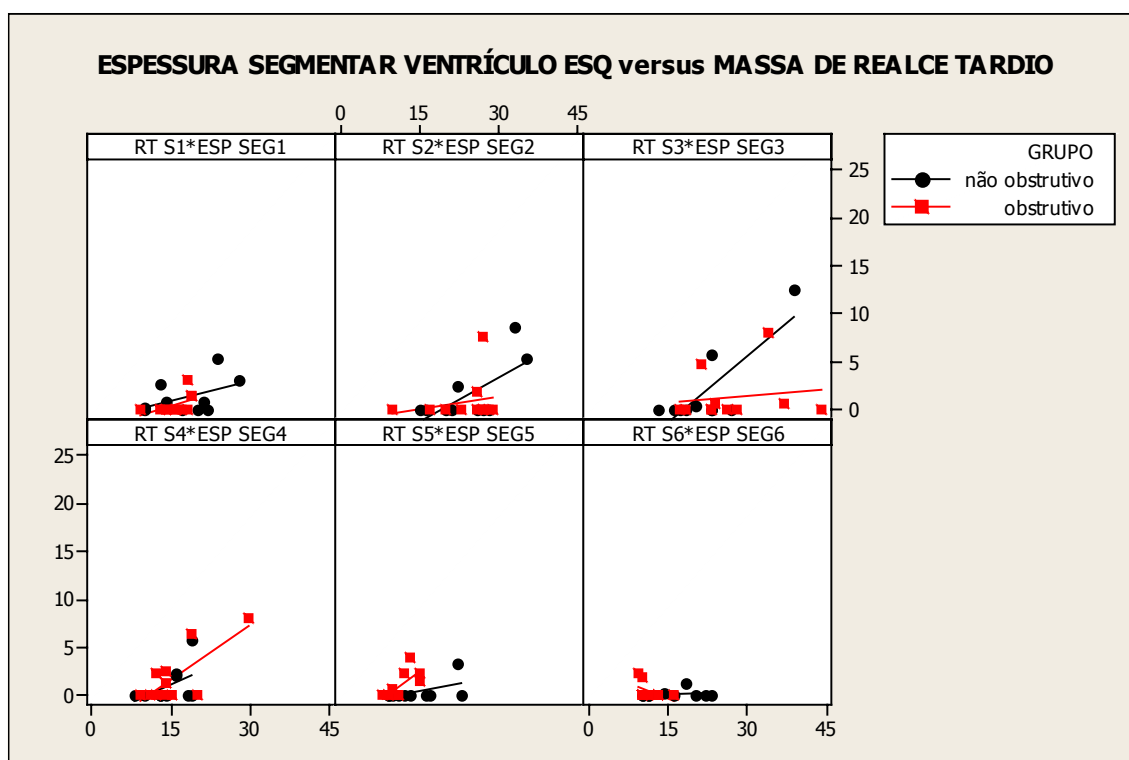


ESPESSURA SEGMENTAR VENTRÍCULO ESQ versus MASSA DE REALCE TARDIO



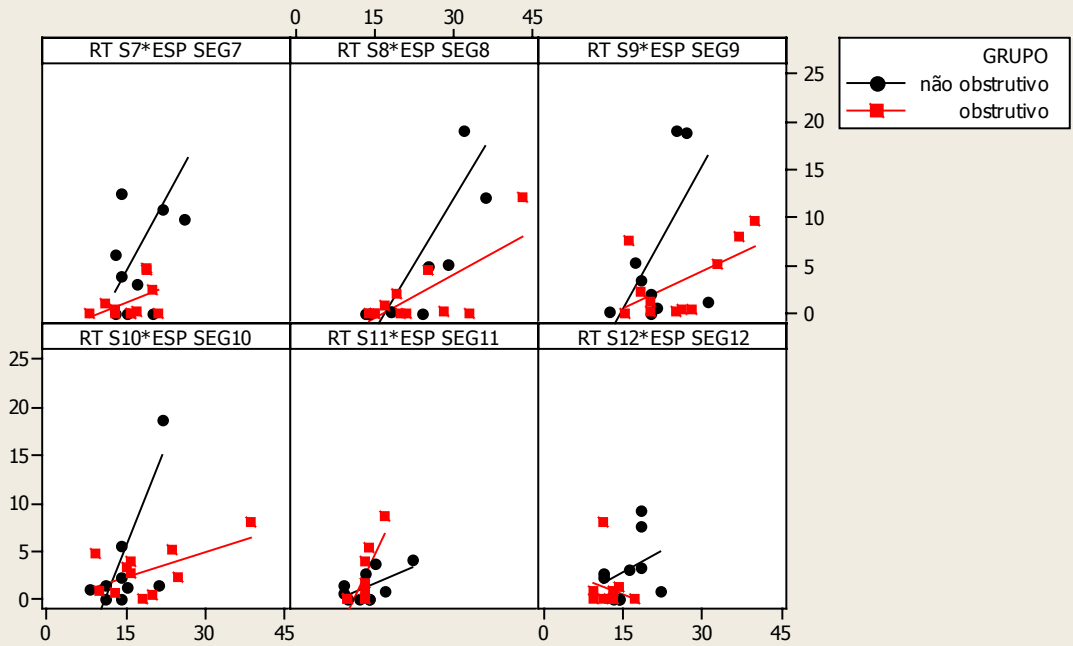
Os gráficos abaixo mostram a mesma relação entre espessura segmentar e massa de realce tardio, porém agora separados por grupos.

Gráfico 7: Espessura segmentar do ventrículo esquerdo versus massa de realce tardio por segmentos nos grupos obstrutivo e não obstrutivo.

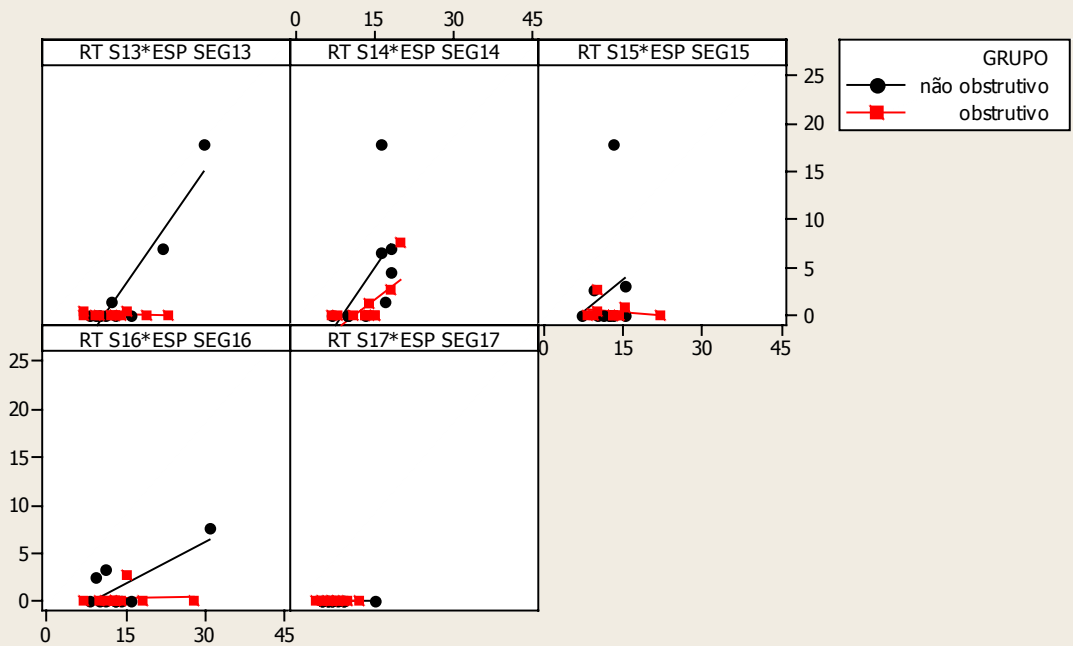


Continua...

ESPESSURA SEGMENTAR VENTRÍCULO ESQ versus MASSA DE REALCE TARDIO



ESPESSURA SEGMENTAR VENTRÍCULO ESQ versus MASSA REALCE TARDIO



4.5. Massa total do ventrículo esquerdo e massa total do realce tardio

Tabela 12: Medidas-resumo da massa total do ventrículo esquerdo e do realce tardio

	Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
MASSA TOTAL VE (g)	Obstrutivo	11	235,3	78,4	130	220	378
	Não obstrutivo	10	239,5	75,7	101	248,5	396
MASSA TOTAL RT (g)	Obstrutivo	11	19,7	17,2	1,6	13,3	51,5
	Não obstrutivo	10	48,8	64,1	8,9	26,0	209

Comparação entre os grupos:

Massa total VE: $t = 0,13$ ($p=0,901$)

Massa total RT: $t = 1,39$ ($p=0,194$)

A massa total do ventrículo esquerdo foi bastante semelhante nos grupos obstrutivo e não obstrutivo, não havendo diferença estatística significativa entre os mesmos ($p=0,901$). A massa total do realce tardio também não apresentou diferença estatística significativa ($p=0,194$), porém nota-se que a média foi um pouco menor no grupo obstrutivo (19,7g) do que no grupo não obstrutivo (48,8g), pois dois casos desse último grupo apresentaram valores bem acima dos demais (114g e 209g), fazendo com que a média e o desvio padrão tenham se elevado.

Gráfico 8: Correlação entre a massa total do ventrículo esquerdo e a massa total do realce tardio

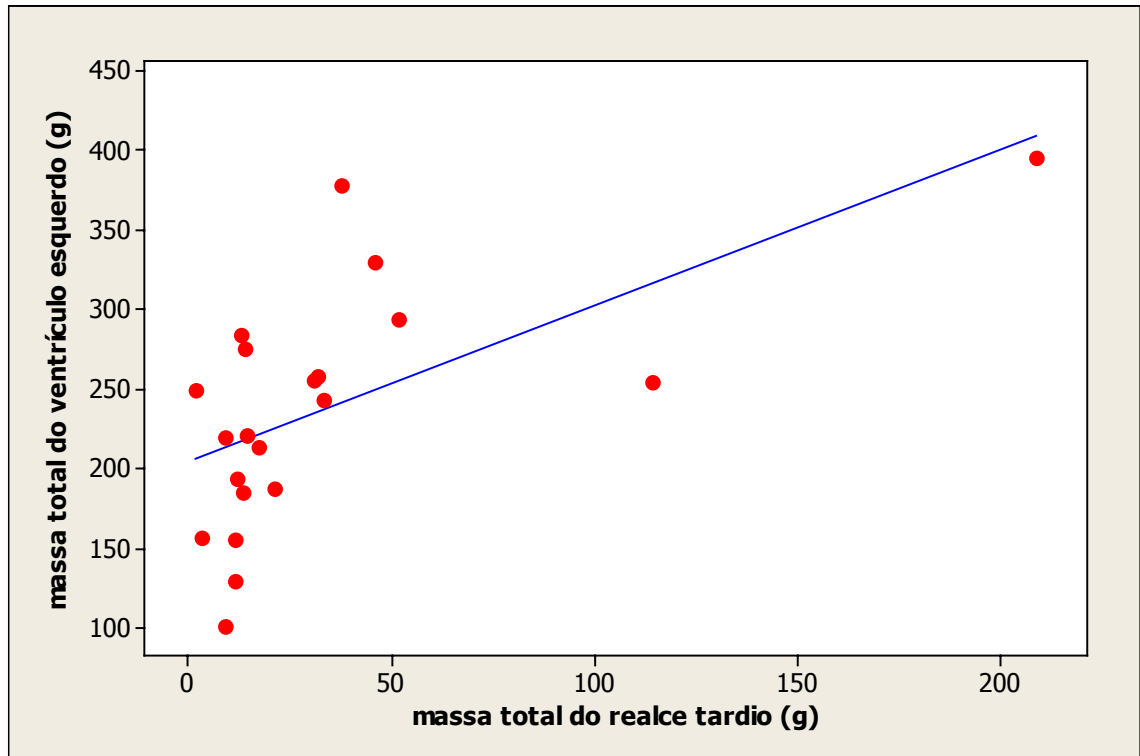
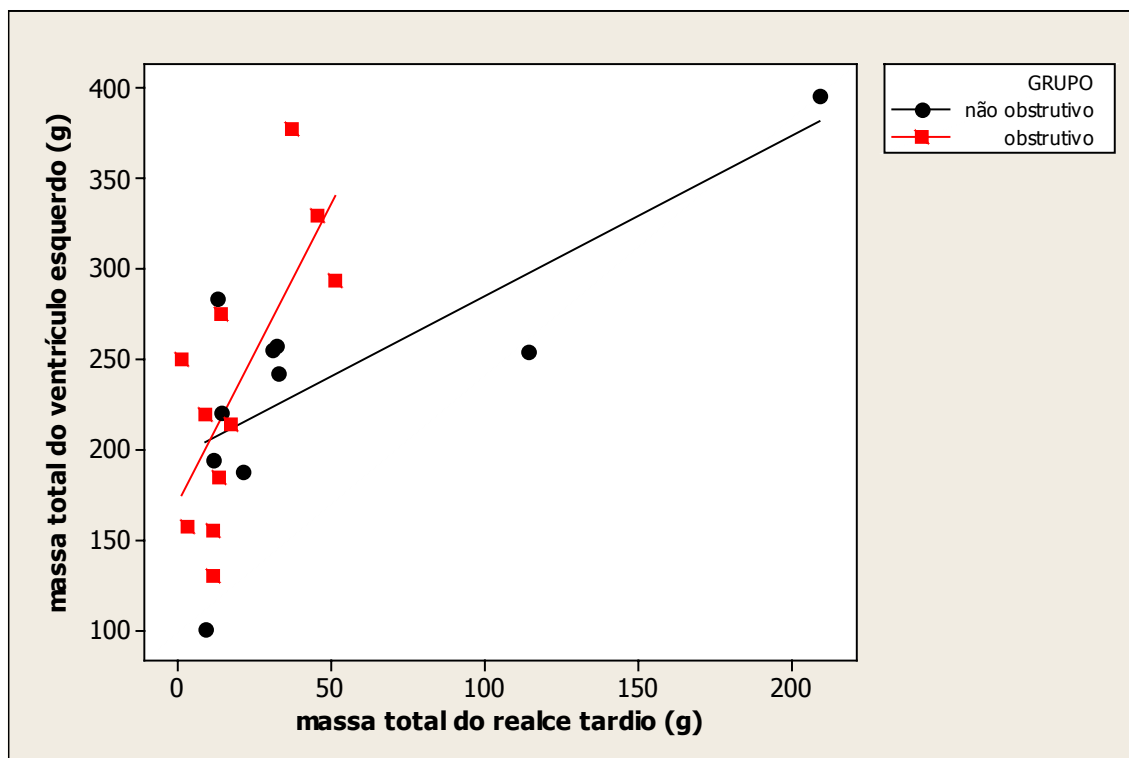


Gráfico 9: Correlação entre a massa total do ventrículo esquerdo e a massa total do realce tardio, por grupos



A correlação linear entre esses dois parâmetros – massa do ventrículo esquerdo e massa do realce tardio – foi positiva e significativa, $r = 0,613$ ($p=0,003$). Analisando os grupos separadamente, também nota-se correlação positiva e significativa, com $r=0,725$ ($p=0,012$) para o grupo obstrutivo e $r=0,756$ ($p=0,011$) para o grupo não obstrutivo. Os gráficos 8 e 9 mostram essa relação geral e por grupos.

4.6. Parâmetros de perfusão

Foram identificados os segmentos com déficit de perfusão em cada um dos pacientes, sendo excluídas as regiões de realce tardio, conforme os exemplos abaixo.



Figura 6: Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C). Setas indicam áreas de déficit de perfusão.

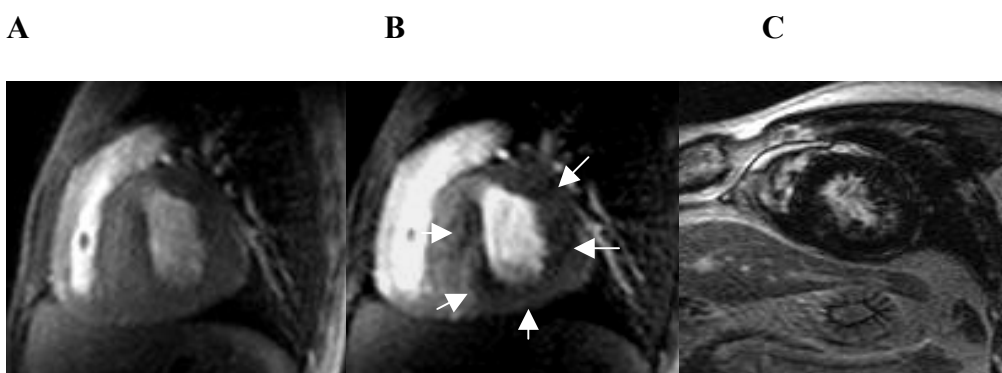


Figura 7: Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C). Setas indicam áreas de déficit de perfusão.

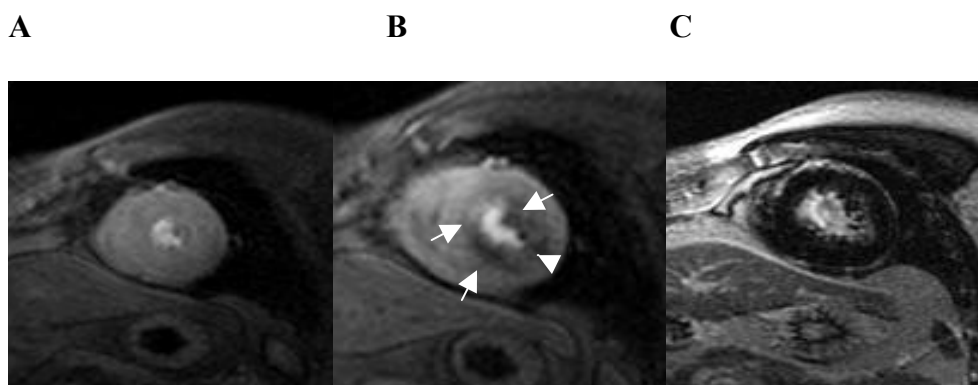


Figura 8: Imagens em eixo curto do VE nas fases de perfusão em repouso (A), perfusão em estresse (B) e do realce tardio (C). Setas indicam áreas de déficit de perfusão.

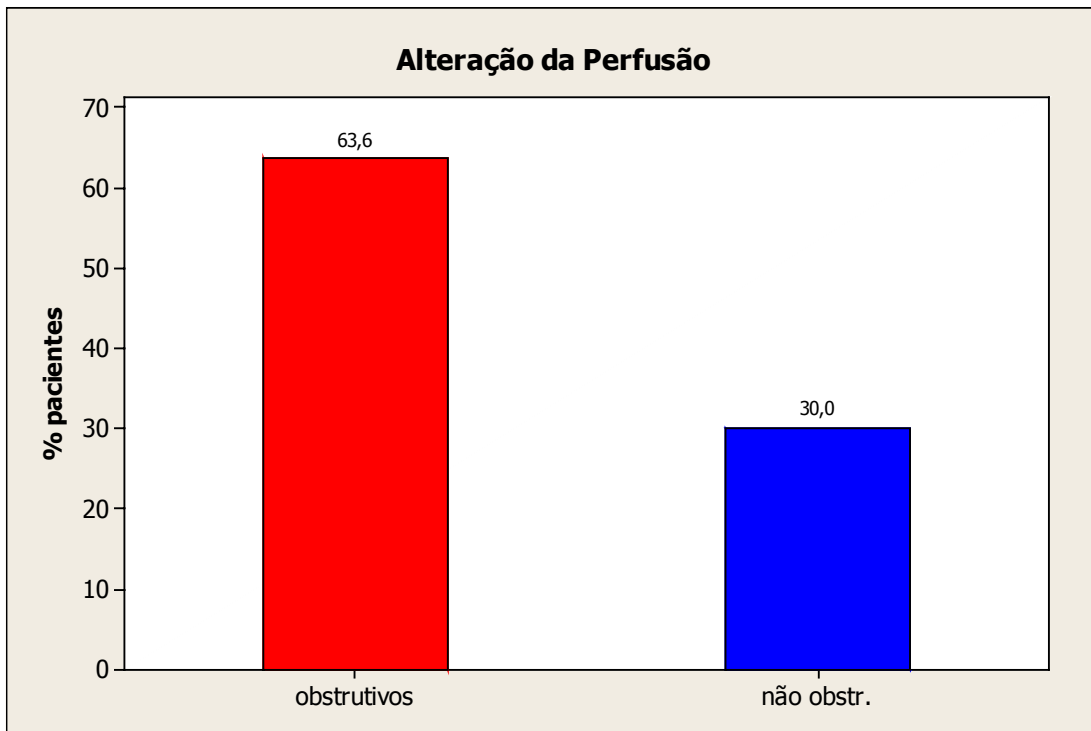
A tabela e o gráfico a seguir demonstram o número de segmentos alterados em cada paciente separando os grupos obstrutivos e não obstrutivos. Como o número de segmentos alterados foi pequeno não foi possível fazer inferências estatísticas. Os dados foram exibidos somente de forma ilustrativa. Os pacientes obstrutivos (63,9%) apresentaram maior número de segmentos alterados quando comparado com os não obstrutivos (30%).

Tabela 13: Número de pacientes com alteração da perfusão (em algum segmento)

Segmento	Obstrutivo n (%)	Não obstrutivo n (%)	Total n (%)
1	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (4,8)
2	2 (18,2)	3 (30,0)	5 (23,8)
3	3 (27,3)	3 (30,0)	6 (28,6)
4	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (4,8)
5	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (4,8)
6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
7	1 (9,1)	1 (10,0)	2 (9,5)
8	3 (27,3)	1 (10,0)	4 (19,0)
9	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,8)
10	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,8)
11	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,8)
12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
13	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (4,8)
14	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,8)
15	1 (9,1)	1 (10,0)	2 (9,5)
16	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,8)
17	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Total de <u>pacientes</u> com déficit de perfusão	7 (63,6)	3 (30,0)	10 (47,6)
--	----------	----------	-----------

Gráfico 10: Distribuição da porcentagem de pacientes com alteração da perfusão em algum segmento (por grupos)



Os segmentos mais comprometidos do grupo não obstrutivo foram os 3 e 4 (basal-íntero-septal e basal-inferior), enquanto no grupo obstrutivo foram os 2, 3 e 8 (basal-ântero-septal, basal íntero-septal e médio antero-septal), conforme os gráfcos 11 e 12.

Gráfico 11: Distribuição da porcentagem de pacientes não obstrutivos com déficit de perfusão, por segmentos

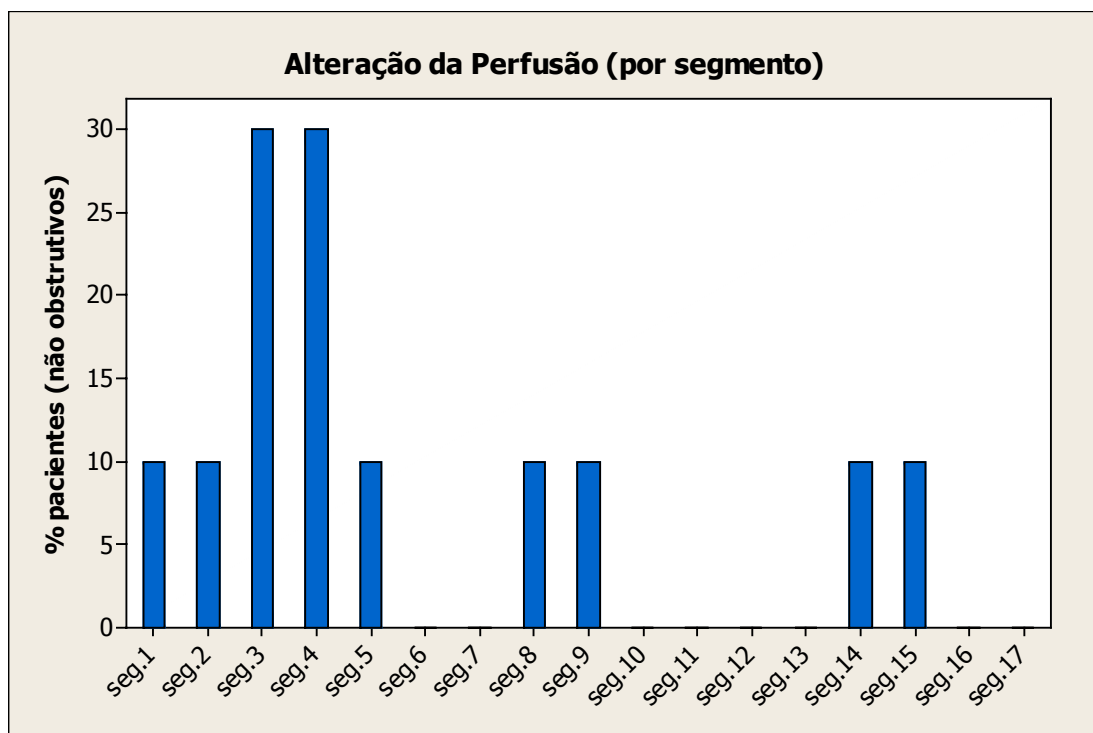
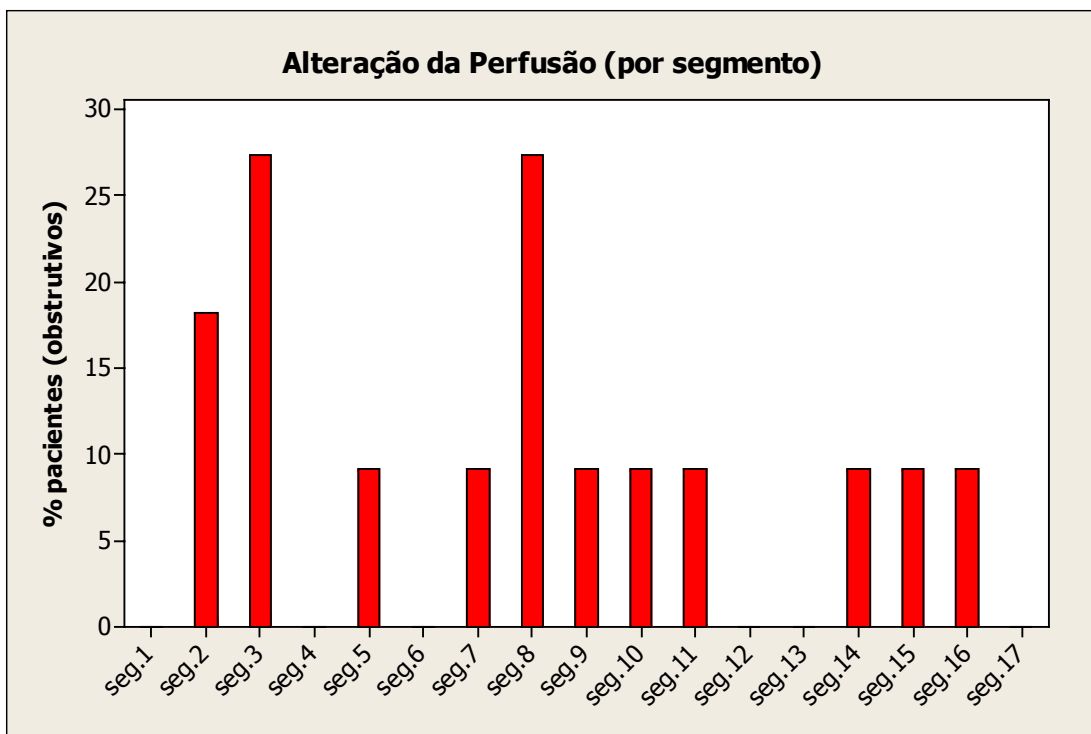


Gráfico 12: Distribuição da porcentagem de pacientes obstrutivos com déficit de perfusão, por segmentos



4.7. Correlação entre espessura do ventrículo esquerdo e déficit de perfusão

A tabela e os gráficos a seguir indicam a espessura ventricular média, em milímetros, por segmentos, de acordo com a perfusão (alterada ou normal). Para correlacionar a espessura do ventrículo esquerdo com a perfusão, deve-se observar se a média foi diferente quando a perfusão estava normal ou alterada. Porém, foram identificados poucos casos com alteração da perfusão, por isso essa comparação foi feita apenas de forma descritiva, sem inferência estatística.

Tabela 14: Espessura ventricular média, em milímetros, por segmentos, de acordo com a perfusão (alterada ou normal).

seg.	obstrutivo		não obstrutivo		total	
	alterada	normal	alterada	normal	alterada	normal
1	-	15,7 (11)	20,0 (1)	17,7 (9)	20,0 (1)	16,6 (20)
2	28,0 (2)	22,7 (9)	21,0 (3)	25,7 (7)	23,8 (5)	24,0 (16)
3	28,3 (3)	26,3 (8)	22,7 (3)	21,6 (7)	25,0 (6)	24,1(15)
4	-	15,5 (11)	13,0 (1)	14,8 (9)	13,0 (1)	15,2 (20)
5	-	11,3 (11)	10,0 (1)	14,7 (9)	10,0 (1)	12,8 (20)
6	-	11,5 (11)	-	15,5 (10)	-	13,4 (21)
7	16,0 (1)	15,7 (10)	20,0 (1)	17,9 (1)	18,0 (2)	16,7 (19)
8	18,3 (3)	24,4 (8)	24,4 (1)	24,4 (9)	19,8 (4)	24,4 (17)
9	15,0 (1)	26,3 (10)	-	22,2 (10)	15,0 (1)	24,3 (20)
10	18,0 (1)	18,7 (10)	-	15,2 (10)	18,0 (1)	17,0 (20)
11	10,0 (1)	12,9 (10)	-	13,5 (10)	10,0 (1)	13,2 (20)
12	-	12,3 (11)	-	15,5 (10)	-	13,8 (21)
13	-	12,9 (11)	13,0 (1)	14,2 (9)	13,0 (1)	13,5 (20)
14	15,0 (1)	13,3 (10)	-	13,5 (10)	15,0 (1)	13,4 (20)
15	14,0 (1)	12,7 (10)	10,0 (1)	11,9 (9)	12,0 (2)	12,3 (19)
16	13,0 (1)	14,2 (10)	-	13,6 (10)	13,0 (1)	13,9 (20)
17	-	7,4 (11)	-	7,7 (10)	-	7,5 (21)

Obs.: O número entre parênteses indica o total de pacientes considerados para compor a média.

Gráfico 13: Espessura do ventrículo esquerdo (média) para pacientes obstrutivos, com perfusão normal ou alterada, por segmentos

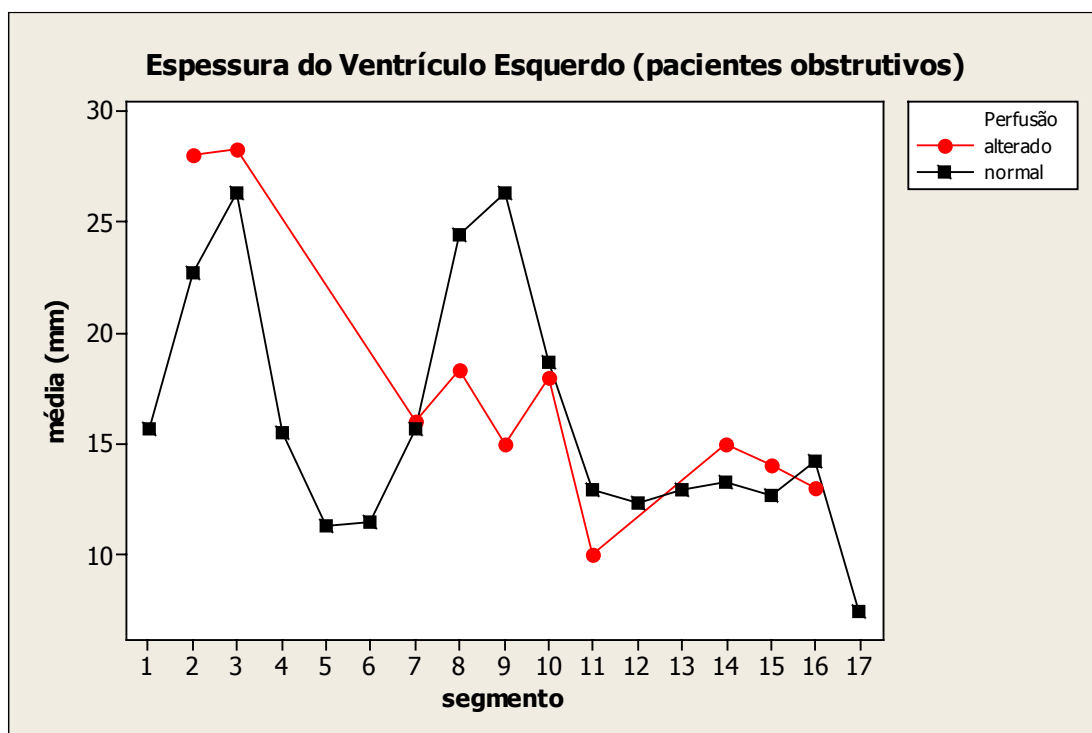


Gráfico 14: Espessura do ventrículo esquerdo (média) para pacientes não obstrutivos, com perfusão normal ou alterada, por segmentos

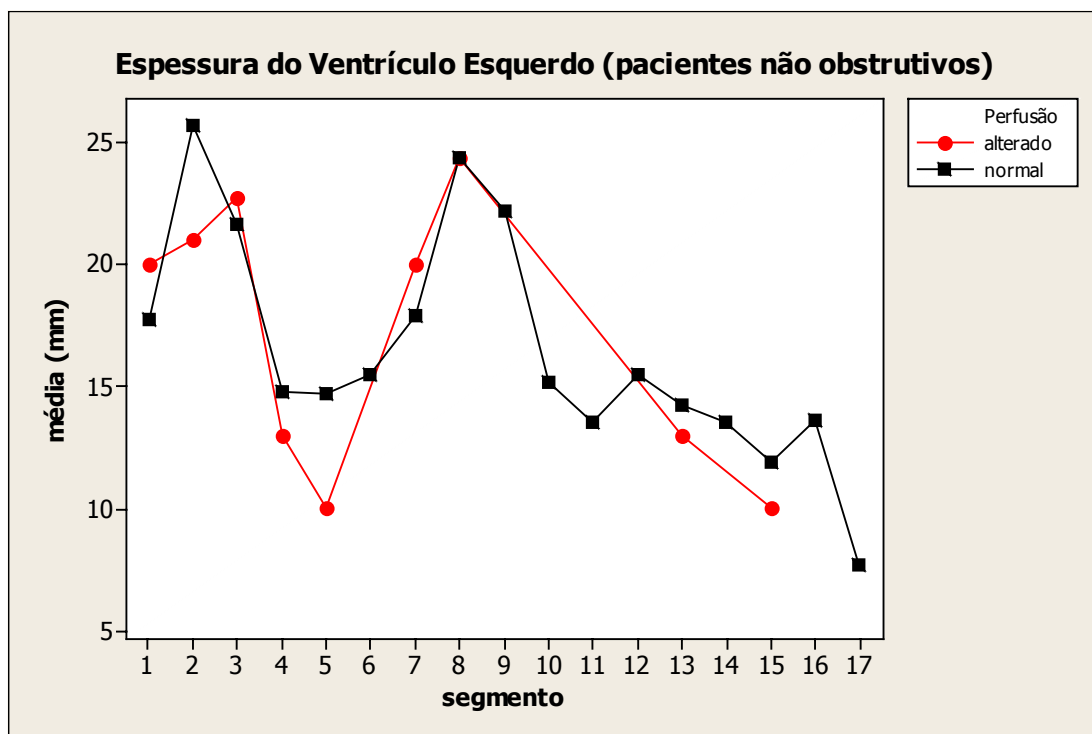
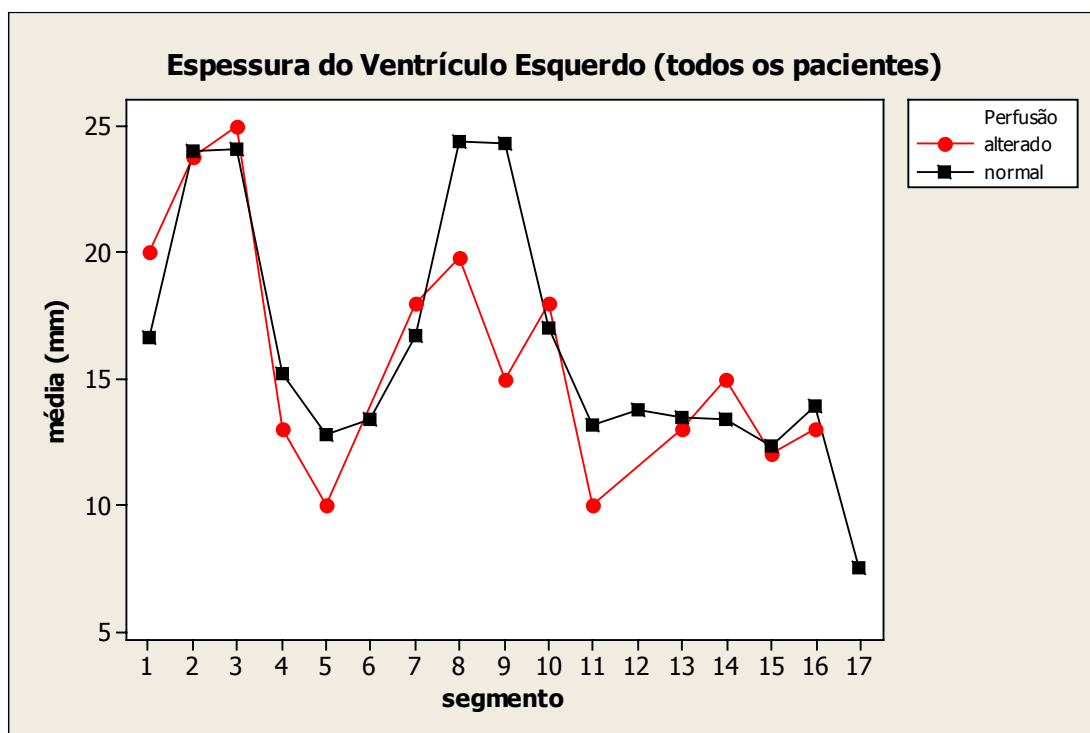


Gráfico 15: Espessura do ventrículo esquerdo (média) para todos os pacientes (obstrutivos e não obstrutivos), com perfusão normal ou alterada, por segmentos



No grupo não obstrutivo, houve correlação positiva entre a maior espessura ventricular com áreas focais de déficit de perfusão mais evidentes nos segmentos 1 (basal-anterior), 2 (basal-ântero-septal), 3 (basal-infero-septal), 7 (médio-anterior) e 8 (médio-ântero-septal). No grupo obstrutivo essa correlação mostrou-se evidente somente nos segmentos 2 (basal-ântero-septal), 3 (basal-infero-septal), 14 (apical-septal) e 15 (apical-inferior). Considerando-se os dois grupos a correlação foi mais evidente nos segmentos 1 (basal-anterior), 3 (basal infero-septal), 7 (médio-anterior) e 14 (apical-septal).

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1 Considerações preliminares

Investigar os aspectos morfológicos e fisiológicos dos dois grupos de pacientes portadores de CMH (obstrutivos e não obstrutivos) pela RM partiu da premissa de que as diferenças no fenótipo e na hemodinâmica entre os dois grupos poderiam revelar importantes achados de imagem úteis para o manejo diagnóstico, terapêutico e prognóstico destes pacientes.

5.2 Parâmetros globais

A avaliação da espessura segmentar nos grupos obstrutivo e não obstrutivo evidenciou, no presente estudo, predomínio de maior espessura ventricular nos segmentos 2 (basal-ântero-septal), 3 (basal-íntero-septal), 8 (médio-ântero-septal) e 9 (médio-íntero-septal), ($p < 0,001$), e menor espessura no segmento 17 (apical) nos dois grupos. Em 2005, Rickers et al realizaram estudo para determinar o papel da RM na avaliação da magnitude da hipertrofia do VE em pacientes com CMH e compararam os achados com os dados ecocardiográficos. Evidenciaram, de maneira semelhante ao presente estudo, que a hipertrofia predominou na região do septo ventricular anterior, tanto no ecocardiograma quanto na RM. Apesar da porção anterior do septo ventricular ser a área da parede mais comumente envolvida no processo de hipertrofia, o espessamento parietal focal pode comprometer outras áreas do miocárdio, como o septo posterior, ápice, parede ântero-lateral ou até mesmo a parede livre posterior (Maron et al, 2002; Maron et al, 2003; Klues et al, 1995).

Em relação aos grupos obstrutivos e não obstrutivos, a sobreposição das curvas das médias das espessuras ventriculares segmentares mostrou distribuição linear de aspecto semelhante nos dois grupos, sendo obtidos números maiores somente em alguns segmentos do grupo dos pacientes obstrutivos, porém sem significância estatística. Esse dado sugere que a obstrução não é o fator determinante para o aumento da espessura miocárdica.

A comparação dos valores de fração de ejeção nos grupos de hipertróficos obstrutivos e não obstrutivos demonstrou que a média da fração de ejeção no grupo de pacientes com CMH obstrutiva foi maior do que no grupo não obstrutivo (média \pm desvio padrão = $77,6 \pm 7,8$ % no grupo obstrutivo e $71,0 \pm 12,2$ % no grupo não obstrutivo), porém esses dados não foram significantes ($p=0,156$). Esses dados demonstram que a obstrução na via de saída do VE não interferiu diretamente na fração de ejeção, pelo menos no nosso grupo em estudo. Vale ressaltar, que neste trabalho os parâmetros de função miocárdica foram avaliados na fase de repouso. Deve-se considerar que alguns pacientes têm obstrução lábil, ou seja, ausente no repouso, mas provocada com alterações na pré-carga, pós-carga e contratilidade. A obstrução pode também ser manifestada com o uso de certas drogas (vasodilatadores ou diuréticos) ou na presença de hipovolemia (Nishimura et al., 2004).

Em 2005, Sipola et al estudaram pacientes portadores da CMH causada pela substituição do ácido aspártico com asparagina (mutação Asp 175Asn) e investigaram a relação entre o déficit contrátil do miocárdio e a hipertrofia do VE através da RM. Esses pesquisadores constataram, como o fizemos, que não há diferença na medida da fração de ejeção dos pacientes hipertróficos (58%) em relação ao grupo controle (61%), porém eles observaram que os valores de

encurtamento fracional foram menores nos pacientes hipertróficos do que nos controles (62%).

No nosso estudo os valores de VSD e VDF foram menores no grupo obstrutivo quando comparados com o não obstrutivo, porém não estatisticamente significantes (VSD $p = 0,495$ e VDF $p = 0,643$). Em 2004, Borer escreveu em editorial que, em parte, devido aos vários graus de hipertrofia compensatória relacionados à expressão fenotípica variável, a CMH obstrutiva, comumente, está associada ao desempenho contrátil hiperdinâmico do VE com uma fração de ejeção acima do normal e com complacência e disfunção diastólicas com limites abaixo do normal.

5.3 Parâmetros de perfusão miocárdica

Os dados preliminares demonstraram que existe uma tendência a correlação positiva entre a espessura segmentar do VE e a alteração de perfusão em alguns segmentos, mas não foi possível utilizá-los para extrapolar os dados para a população em geral, pois o número de pacientes com segmentos comprometidos foi pequeno nos dois grupos prejudicando a obtenção de dados com significância estatística.

Na literatura não há muitos trabalhos de estudo de perfusão utilizando o método de RM em pacientes com CMH. Em 2002, Sipola et al. avaliaram a perfusão de primeira passagem nas fases de repouso e estresse em 17 pacientes com CMH e evidenciaram que a severidade do déficit de perfusão esteve associada ao grau de hipertrofia ventricular, sugerindo que as alterações regionais de perfusão em pacientes com CMH fossem relacionadas ao fenótipo dos pacientes. Também foi

observado que houve correlação negativa entre a espessura ventricular máxima e o índice de reserva global e segmentar da primeira passagem do contraste (intensidade de sinal versus curva de tempo). Esses achados sugerem que a isquemia é um fator de risco potencial à morte súbita entre pacientes com CMH, especialmente em pacientes jovens, e que a extensão da hipertrofia parece estar relacionada ao risco de morte súbita.

No nosso estudo a maior parte dos pacientes do grupo avaliado não apresentou déficit de perfusão na fase de repouso, sendo somente 1 paciente do grupo obstrutivo e 1 do grupo não obstrutivo. Esses mesmos pacientes que apresentavam alteração da perfusão em repouso, também mostraram alteração da perfusão em estresse. Além desses, mais 7 pacientes (5 obstrutivos e 2 não obstrutivos) passaram a apresentar alteração da perfusão em estresse, totalizando então, 6 pacientes do grupo obstrutivo e 3 do grupo não obstrutivo com alteração da perfusão em estresse. A avaliação do número de segmentos comprometidos em cada grupo verificou que na perfusão em repouso, 6 segmentos se apresentaram com alguma alteração, enquanto que, na perfusão em estresse, 25 segmentos sofreram alteração. A comparação estatística, pelo teste de qui-quadrado, mostrou que, na perfusão de estresse mais segmentos são comprometidos, ($p < 0,001$) do que na perfusão em repouso. Esses dados nos permitem sugerir que a forma obstrutiva está relacionada à maior alteração de perfusão do que a forma não obstrutiva, principalmente quando se considera a fase de estresse. Esses achados têm implicação clínica importante, uma vez que, indica que a isquemia é um fator de risco potencial na patogênese da morte súbita entre pacientes - especialmente jovens - com CMH. Esses dados têm valor prognóstico, pois revelam que, além das áreas substituídas por

fibrose/colágeno existem locais no miocárdio que sofrem isquemia, principalmente durante o estresse.

5.4 Parâmetros de viabilidade miocárdica

A correlação positiva entre as regiões com maior espessura segmentar e a massa segmentar do realce tardio foi mostrada na maior parte dos segmentos avaliados neste estudo. Esses achados podem estar relacionados à presença de desarranjo fascicular miocárdico associada à existência de numerosas “fendas” teciduais e destruição da arquitetura circular normal na camada muscular média nas regiões do miocárdio hipertrofiado (Kuribayashi, 1992). Os estudos de realce tardio foram validados inicialmente para detecção de lesão irreversível no infarto do miocárdio (Kim et al., 2000). O realce tardio ocorre em áreas de aumento do espaço extracelular. O gadolínio, acoplado ao DTPA, se difunde no espaço intersticial entre células, mas não ultrapassa as membranas celulares. Nos locais de fibrose e aumento do espaço extracelular, há maior acúmulo do gadolínio-DTPA e a cinética de distribuição é mais lenta que no miocárdio normal. Esses dois efeitos resultam em uma concentração do gadolínio retardada e persistente em áreas do coração em que o espaço extracelular é anormal.

No presente estudo houve correlação linear positiva e significativa entre a massa total do VE e a massa total do realce tardio $r = 0,613$ ($p=0,003$). Analisando os grupos separadamente, também foi observada correlação positiva e significativa, com $r=0,725$ ($p=0,012$) para o grupo obstrutivo e $r=0,756$ ($p=0,011$) para o grupo não obstrutivo. Vários estudos confirmaram a presença de realce tardio em pacientes com

CMH, inclusive evidenciando a correlação positiva entre aumento da espessura da parede com a extensão do realce (Moon et al., 2005 e Choudhury et al., 2002).

Em 2004 Moon et al. realizaram estudo histopatológico no coração de um paciente de 28 anos com CMH que foi submetido a transplante cardíaco. Eles fizeram estudo de RM cardíaca do músculo hipertrófico para identificar as áreas do miocárdio com de realce tardio e posteriormente correlacionaram com o estudo histopatológico. Esses estudiosos verificaram que cerca de 19% do miocárdio era composto de colágeno. A extensão de colágeno variou entre os segmentos, com maior quantidade no mesocárdio do que no endocárdio ou epicárdio. Apesar das áreas de desarranjo também predominarem no mesocárdio o mesmo foi considerado independente da presença de colágeno. As regiões que tinham maior quantidade de colágeno apresentaram maior percentual de pixels realçados confirmando, portanto que o realce tardio tem como tradução histológica o colágeno.

5.5 Limitações do estudo

O número de paciente utilizado para o estudo foi reduzido, o que prejudicou a avaliação estatística de alguns parâmetros, principalmente quando foi dividido esse número em dois grupos (obstrutivo e não obstrutivo). Porém, a maior parte dos trabalhos publicados com pacientes com CMH utilizou grupos com “n” pequeno, uma vez que a prevalência da enfermidade na população geral é baixa. Dessa forma consideramos que alguns dados como, por exemplo, os de perfusão, precisam de estudo complementar posterior para que possa ser feita inferência estatística adequada.

6 CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos deste estudo, pode-se concluir que:

1. Os segmentos ventriculares mais comprometidos pela hipertrofia foram os basal-ântero-septal, basal-íntero-septal, médio-ântero-septal e médio-íntero-septal (2, 3, 8 e 9). O grupo de pacientes obstrutivos apresentou distribuição segmentar de espessura miocárdica semelhante ao não obstrutivo, porém com maiores médias que o primeiro grupo.
2. A correlação entre a espessura segmentar e a massa segmentar do realce tardio foi estatisticamente significativa na maior parte das avaliações, isto é, quanto maior a *espessura segmentar* do VE, maior a *massa segmentar* do realce tardio nos grupos estudados.
3. Não houve diferença estatisticamente significativa do número de *pacientes* com perfusão alterada entre os grupos obstrutivo e não obstrutivo apesar de serem observados maior número de *segmentos* comprometidos no grupo obstrutivo. Foi observado ainda aumento do número de segmentos com alteração de perfusão após a indução do estresse, sendo este achado também mais evidente no grupo obstrutivo.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arai AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging. *Top magn reson imaging* 2000; 11(6): 383-98.

Artega E., Ianni BM, Fernande F., Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am heart j* 2005; 159:1099-1105.

Aso H, Takeda k, Ito T, Suiraisi T, Matsumara K, Nakagawa T. Assessment of Myocardial fibrosis in cardiomyopathic hamster with gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1998; 33: 22-32.

Bergey P, Axel L. Focal hypertrophic cardiomyopathy simulating a mass: mr tagging for correct diagnosis. *AJR.* 2000; 174: 242-244.

Borer, J. S. Left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. What's in a phenotype? *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 44:406-408.

Braunwald, E., Heart Disease, Review and assessment 7th Edition, 2005.

Carniel E, Taylor M, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, Boucek MM, Cavanaugh J, Miodic S, Slavov D, Graw SL, Feiger J, Zhu XZ, Dao DB, Ferguson DA, Bristow M.R, Mestroni L. [alpha] – Myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *American Heart Association*. 2005; 112(1): 54-59.

Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott M, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic Patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2002; 40: 2156-2164.

Croisille, P., Revel D. IRM cardiaque de l'adulte: principes, applications, cliniques actuelles et futures. *J Radio.l* 1999; 80: 1054-1062.

Di Cesare, E. MRI of the cardiomyopathies. *European Journal of Radiology*. 2001; 38: 179-184.

Döven O, Sayin T, Güldal M, Karaoguz R, Oral D. Heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *International Journal of Cardiology*. 2001; 77: 281-286.

Elliott PM, Blanes JRG, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2001; 357: 420-424.

Geuns RMV, Wielopolski PA, Bruin HG, Rensing BJ, Hulshoff M, Oudkerk M, Feyter PJ. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Progress in cardiovascular diseases*. 1999; 42:149-156.

Ghai A, Horn E, Pearson G, Bokhari S. Significant left ventricular hypertrophy on SPECT imaging in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: A comparative image with cardiac magnetic resonance. *J Nucl cardiol*. 2005; 12: 605-606.

Högye M, Mándi Y, Csanády M, Sepp R, Buzás K. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2004; 94: 249-251.

Ishida Y, Nagata S, Uehara, T, Yasumura Y, Fukuchi K, Miyatake, K. Clinical analysis of myocardial perfusion and metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy by single photon emission tomography and positron emission tomography. *J Cardiol*. 2001; 37: 121-128.

Katoh H, Murakami R, Shimada T. Cine magnetic resonance imaging of isolated right ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy.

Klues HG, Schffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy I hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1699-1708.

Kim DH, Choi SI, Chang H, Choi DJ, Lim C, Park JH. Delayed hyperenhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging: clinical application for various cardiac diseases. *J Compt Assist Tomogr.* 2006; 30(2): 226-232.

Kim RJ, Judd RM. Gadolinium-Enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC.* 2003; 41: 1568-1572.

Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, et al. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation,* 1996; 94:3318-26.

Kitamura M, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Funjno N, Mabuchi H, Nakanishi I. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clin Cardiol.* 2001; 24(4): 325-329.

Lipton MJ, Boxt LM. Role of the radiologist in cardiac diagnostic imaging. *AJR.* 2000; 175:1495-1506.

Lladó GP, Costa FC, Beiras AC, Dominguez JF, Romo AI, Borreguero LJ, Galvez CP, Fernandez RS. Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología en resonancia magnética. *Rev Esp cardiol.* 2000; 53:542-559.

Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002; 287(10): 1308-1320.

Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shan PM, Spencer WH, Spirito P, ten Cate FJ, Wigle ED; American college of cardiology Task Force on clinical Expert consensus documents and the European society of cardiology committee for practice guideline committee to develop an expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am coll cardiol.* 2003;42:1687-1713.

Matsumoto AY, Arteaga E, Ianni BM, Braga AMFW, Buck PC, mady C. relationships among exercise capacity, hypertrophy, and left ventricular diastolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *American Heart Journal.* 2005: 150: 144-149.

Mohiddin S, Fananapazir L. Advances in understanding hypertrophic cardiomyopathy. *Hospital Practice.* 2001: 15: 23-36.

Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *JACC*. 2003; 41(9): 1561-1567.

Moon JCC, Mogensen J, Elliott PM, smith GC, Elkington AG, Prasad SK, Pennell DJ, McKenna WJ. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *heart*. 2005; 91: 1036-1040.

Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2004; 43(12): 2260-2264.

Morimoto S, Sekiguchi M, Hiramitsu S, Uemura A, Nishikawa T, Hishida H. Contribution of cardiac muscle cell disorganization to the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart vessels*. 2000; 15(4): 149-58.

Morishita S, Kondo Y, Nomura M, Miyajima H, Nada T, Ito S, Nakaya Y. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001; 87: 743-747.

Nishimura RA, Holmes Jr DR. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350(13): 1320-1327.

Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey AS, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005; 112: 855-861.

Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pereztol-Valdés O, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, Armandans L, Reina D, Galve E, Palet J, Soler-Soler J. Tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo em los pacientes com miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 1589-1595.

Sipola P, Lauerma K, Husso-Saastamoinen M, Kuikka JT, Vanninen E, Laitinen T, Manninen H, Niemi P, Peuhkurinen K, Jääskeläinen P, Laakso M, Kuusisto J, Aronen HJ. First-Pass MR imaging in the assessment of perfusion impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the Asp175Asn mutation of the α -Tropomyosin gene. *Radiology*. 2003; 226: 129-137.

Sipola P, Lauerma K, Jääskeläinen P, Laakso M, Peuhkurinen K, Manninen H, Aronen HJ, Kuusisto J. Cine MR imaging of myocardial contractile impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to Asp175Asn mutation in the α -Tropomyosin gene. *Radiology*. 2005; 236: 815-824.

Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958, 20:1-8.

Theopistou A, Anastasakis A, Miliou A, Rigopoulos A, Toutouzas P, Stefanadis C. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by na arg 278 cys missense mutation in cardiac troponin t gene. *Am J Cardiol.* 2004; 94:246-249.

Thaman R, Gimeno JR, Reith S, Esteban T, Limongelli G, Murphy RT, Mist B, Mckenna WJ, Elliot PM. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 44:398-405.

Tirone AP, Arteaga E, Pereira AC, Krieger JE, Buck PC, Ianni BM, Mady C. Research of markers for the genes of heavy chain of cardiac β -myosin and myosin binding protein C in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 467-472.

Varnava AM, Elliot PM, Sharma S, Mckenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessels disease. *Heart.* 2000; 84 (5): 476-82.

Watkins, H.; Rosenweig, A.; Hwang, D-S.; Levi, T.; McKenna, W; Seidman, J.G. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 326:1108-11114, 1992.

Watkins, H. Multiple disease gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 72 (suppl.):S4-S9, 1994.

10 APÉNDICE

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

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

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) pela Ressonância Magnética (RM)

PESQUISADOR: Luiz Francisco Rodrigues Ávila

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Seção de Ressonância Magnética do INCOR - HC FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 49561

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR - HCFMUSP.

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa **2.** procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais **3.** desconfortos e riscos esperados **4.** benefícios que poderão ser obtidos **5.** procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

1. Iremos examinar seu coração usando a Ressonância Magnética. Este exame permitirá avaliar o funcionamento e a irrigação do músculo que existe em seu coração.
2. Para a realização do exame o Senhor (a) deitará dentro do aparelho, que é um tubo aberto dos dois lados, e deverá permanecer por um período de 30 minutos até uma hora. Para que o exame fique bom, o Senhor deverá ficar deitado sem se mexer na hora da obtenção das imagens. O Sr (a) será orientado quando não deverá se mexer. Será aplicado em uma veia de seu braço um medicamento (contraste) que irá permitir uma melhor qualidade das imagens de seu coração. O Senhor (a) terá acompanhamento de médico durante a realização do exame.
3. O Senhor (a) ouvirá alguns ruídos emitidos pelo aparelho enquanto ele faz as imagens. Caso o Senhor (a) sinta alguma coisa comunique imediatamente ao médico para receber a medicação necessária Raramente os pacientes sentem alguma coisa e somente 2% precisam de medicação.
4. Os benefícios deste estudo são: mostrar como está sendo irrigado e funcionando o músculo cardíaco em um só exame, determinando uma análise mais completa do seu estado. Esse exame é importante para orientar o seu tratamento.

5. Nos dias atuais existem alguns métodos diagnósticos (medicina nuclear e ecocardiograma) que mostram como está a chegada de sangue e funcionamento do coração. O exame de ressonância magnética deverá ser o exame mais utilizado, pois pode dar maior quantidade de informações para o seu tratamento.

6. Não podem realizar o exame de RM pessoas que usam marcapasso ou desfibrilador no coração, clipe de metal no cérebro, implante no ouvido, fragmento metálico ou estilhaços no olho ou corpos estranhos de metal no corpo.

7. Um dos medicamentos que iremos usar durante seu exame é o dipiridamol, que produz por um período curto de tempo uma dilatação das artérias do coração mostrando se existe falta de oxigênio alimentando o músculo do coração. Ele pode provocar dor no peito, dor de cabeça, enjôo e sensação de calor na face. Se estes sintomas aparecerem eles podem ser melhorados rapidamente com outro medicamento – aminofilina – que tem efeito contrário ao dipiridamol.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

-
1. O paciente poderá obter informações sobre o exame, os riscos e os benefícios da sua participação na pesquisa e esclarecer quaisquer dúvidas com os médicos responsáveis pelo estudo.
 2. o paciente poderá deixar de participar do estudo em qualquer tempo que ache conveniente, não havendo prejuízo da sua assistência médica no hospital.
 3. O estudo é confidencial e todos os dados obtidos serão arquivados garantindo o sigilo e a privacidade do paciente.
 4. Todos os cuidados serão tomados para evitar intercorrências. Caso haja alguma, esta será contornada no próprio hospital.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Clarissa Almeida Sarmiento – Av. Dr. Enéas de carvalho Aguiar, 44 fone 30695274

Luiz Francisco R de Ávila – Av. Dr. Enéas de carvalho Aguiar, 44 fone 30695274

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador