

JOYCE DO AMARAL GENTA MANSANO

# Fibrose miocárdica associada à insuficiência mitral crônica :

---

estudo pela ressonância magnética

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

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Max Grinberg

São Paulo

2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mansano, Joyce do Amaral Genta

Fibrose miocárdica associada à insuficiência mitral crônica : estudo pela  
ressonância magnética / Joyce do Amaral Genta Mansano. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Max Grinberg

Descritores: 1.Insuficiência da valva mitral 2.Imagem por ressonância magnética  
3.Fibrose endomiocárdica 4.Biópsia

USP/FM/SBD-171/09

## **Agradecimentos**

***“Só existem dois dias do ano em que nada pode ser feito: um se chama ontem e o outro amanhã.***

***Portanto, hoje é o último dia para amar, acreditar, fazer e principalmente, viver.”***

**Dalai Lama**

***Dedico este trabalho aos meus filhos  
João Marcos, Lucas e Matheus, minha família,  
à todos os pacientes que participaram deste projeto  
e para aqueles que podem se favorecer dos  
resultados dele.***

***“A providência divina até na flor se presente:***

***Nascendo traz o perfume,  
morrendo deixa a semente.”***

**Giva F.T.Oliveira**

***Agradeço primeiramente a Deus pelas  
oportunidades e pela vida maravilhosa que  
tenho.***

***“Você pode falar que um homem é inteligente pelas suas respostas. Você pode falar que um homem é sábio pelos seus questionamentos.”***

**Provérbio Egípcio**

**Agradeço ao homem sábio e ao mestre orientador Prof.Dr. Max Grinberg pela paciência e dedicação ao projeto de pesquisa e por me ensinar,  
acolher e acreditar em mim.**

***“É bom quando somos amados por outros.  
Eu gostaria de dizer que nós somos  
indispensáveis: e nenhum homem é esquecido  
se ele tem um amigo.”***

**Robert Louis Stevenson**

**Ao amigo de muitos anos Dr. Paulo de Lara Lavítola,  
pela amizade e por ter confiado em mim sempre.**

***“Uma vida pode ser muito tempo.***

***Uma vida pode ser um instante.***

***Importa o como, não o quanto.***

***Importa quem e não o quê.***

***Você importa.”***

**Yoshi Kalpa**

**Ao amigo Dr. Marcelo Nigri (*In Memoriam*), que começou a  
linha de pesquisa desta tese e com quem em tão pouco  
tempo pude aprender muito...**

***“Há pessoas que nos falam  
e nem as escutamos;  
há pessoas que nos ferem  
e nem cicatrizes deixam  
mas há pessoas que simplesmente aparecem  
em nossa vida  
e nos marcam para sempre.”***

**Cecília Meireles**

**Aos grandes amigos Dr. Roney Orismar Sampaio e Dr.  
Marcelo Luiz Campos Vieira... eu não tenho palavras que  
consigam expressar o quanto vocês foram importantes para  
este trabalho e que ficarão guardados para sempre em meu  
coração.**



***"Você não pode ensinar nada a um homem;  
você pode apenas ajudá-lo  
a encontrar a resposta dentro dele mesmo."***

**Galileu Galilei**

**Aos amigos Dr. Carlos Eduardo Rochitte,  
Dr. José Rodrigues Parga Filho e Luiz Flavio Gonçalves pela  
paciência em me auxiliar na coleta de dados da  
Ressonância Magnética e na  
orientação da linha diretiva da tese.**

***"Uma longa viagem começa com um único passo."***

**Lao-Tsé**

**Ao Dr. Wilson Mathias pela importante contribuição a  
realização desta tese.**

**"Um amigo é uma alma em dois corações."**

**Aristóteles**

**Aos amigos do Laboratório de Patologia na pessoa do Dr.  
Mauro Canzian que abraçou a causa e nos auxiliou em muito  
nos resultados.**

***"Só existe uma coisa melhor do que fazer novos amigos:  
conservar os velhos."***

**Elmer G. Letterman**

**Aos amigos da Equipe de Válvula do InCor, Dr. Flávio  
Tarasoutchi, Dr. Eduardo Giusti Rossi, Dra. Solange Desiree  
Avakian, Dr. Nelson Elias, Dra. Berta Paula N. Boer, Dr.  
Guilherme Sobreira Spina, Dr. Tarso Augusto D. Accorsi, Dra.  
Walkíria Samuel Avila, Dr. André Andrade Aguiar, Dra.  
Graziela Zlotnik Chehaibar, Dr. Fernando de P. Machado, pelo  
carinho com que me acolheram e aconselharam todos estes  
anos.**

***"O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis."***

**Fernando Pessoa**

**Às amigas e companheiras de tantos anos  
Monica Udo J. Kondo, Rute Mello D. Ribeiro e Vera Lucia  
Schwarz pela dedicação, carinho e  
paciência que tiveram comigo.  
Meu amor incondicional as três.**

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. Serviço 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. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

# Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos .....	10
2. MÉTODOS.....	11
2.1 População .....	12
2.2 Características Clínicas.....	14
2.3 Método de EcoDopplercardiografia.....	15
2.4 Estudo pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	24
2.4.1 Cine-ressonância.....	24
2.4.2 Realce tardio miocárdico .....	25
2.4.3 Análise das imagens de RMC .....	26
2.4.4 Análise da cine-ressonância.....	26
2.4.5 Análise das imagens de realce tardio miocárdico.....	26
2.4.6 Resumo do Plano de Obtenção das Imagens na RMC .....	28
2.5 Biópsia do Ventrículo Esquerdo .....	32
3. Método Estatístico .....	37
3.1 Descrição do Método Estatístico .....	38
4. RESULTADOS.....	42
4.1 Subdivisão de Grupos .....	47
4.1.1 Biópsia Miocárdica X RMC.....	48
4.1.2 Comparação da Biópsia Miocárdica no Prolápio de Válvula Mitral e Doença Reumática.....	49
4.1.3 Comparação da RMC no Prolápio de Válvula Mitral e Doença Reumática .....	50

4.1.4	Comparação da Biópsia miocárdica com a Ressonância Magnética em relação ao Prolápio de Válvula Mitral e à Doença Reumática .....	51
4.1.5	Comparação entre fração de ejeção e Biópsia miocárdica em relação ao Ecocardiograma e à RMC nos grupos clínicos.....	53
4.1.6	Comparação da Fibrose Miocárdica com as Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca .....	54
4.1.7	Comparação das variáveis da RMC e Biópsia miocárdica com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação ao Prolápio de Válvula Mitral.....	55
4.1.8	Comparação das variáveis da RMC e Biópsia miocárdica com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação à Doença Reumática .....	56
4.1.9	Comparação da RMC e do Ecocardiograma no diagnóstico do refluxo mitral .....	61
4.1.10	Aspectos histológicos .....	61
4.1.10.1	Porcentagem de fibrose e Ecocardiograma.....	62
4.1.10.2	Comparação da Porcentagem de Fibrose com a FE da RMC .....	66
4.1.10.3	Estudo da porcentagem média de fibrose em relação ao resultado da RMC.....	66
4.1.10.4	Função Ventricular Esquerda .....	68
5.	DISCUSSÃO .....	70
5.1	Considerações preliminares .....	71
5.2	Biópsia miocárdica e Fibrose miocárdica .....	73
5.3	Ressonância Magnética Cardíaca e Fibrose Miocárdica .....	74
5.4	Os Grupos Clínicos e a Biópsia miocárdica .....	77
5.5	Considerações Finais.....	78
6.	CONCLUSÕES.....	80
7.	REFERÊNCIAS .....	82

Apêndice



## Lista de Abreviaturas

AE	Átrio esquerdo
AOR	Área do orifício regurgitante
CF	Classe Funcional
DDVE	Diâmetro diastólico do VE
DSVE	Diâmetro sistólico do VE
DR	Doença reumática
DTPA	Ácidopentaceticotriaminodietilene
ER	Espessura relativa da parede
FE /FEVE	Fração de ejeção do VE
FM	Fibrose miocárdica
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FR	Fração regurgitante
HP	Hipertensão pulmonar
IM/IMC	Insuficiência mitral / Insuficiência mitral crônica
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
PDFAP	Pressão diastólica final da artéria pulmonar
PISA	<i>Proximal isovelocity surface area</i>
PRF	Freqüência de repetição de pulso
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PVM	Prolápio de válvula mitral
RM / RMC	Ressonância magnética /Ressonância magnética cardíaca
RTM	Realce tardio miocárdico
SSFP	<i>Skeady state free procession</i>
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VR	Volume regurgitante
VSF	Volume sistólico final ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída do VE

## Lista de Figuras

Figura 1: Corte transverso do VE .Visualização do prolápio de válvula mitral. ....	22
Figura 2: Corte 4 câmeras com planimetria de átrio esquerdo. ....	22
Figura 3 e 4: Corte 4 câmeras demonstrando o refluxo de válvula mitral. ....	23
Figura 5: Técnica do Realce Tardio demonstrando fibrose - Corte transverso do VE .....	30
Figura 6: Técnica do Realce Tardio demonstrando fibrose - Corte longitudinal do VE .....	31
Figura 7: Hematoxilina - Eosina - Biópsia endo-miocárdica com aumento de 100x mostrando fibrose miocárdica .....	36

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros Clínicos .....	44
Tabela 2 - Parâmetros dos Grupos Clínicos .....	45
Tabela 3 - Comparação da Biópsia miocárdica com a RMC .....	48
Tabela 4 - Comparação da Biópsia miocárdica no PVM e DR.....	49
Tabela 5 - Comparação da RMC no PVM e DR.....	50
Tabela 6 - Comparação da Biópsia miocárdica com a RMC no PVM .....	51
Tabela 7 - Comparação da Biópsia miocárdica com a RMC no DR .....	52
Tabela 8 - Comparação entre FE e BM em relação ao Ecocardiograma e à RMC nos grupos clínicos .....	53
Tabela 9 - Comparação da Fibrose Miocárdica com as Variáveis da RMC..	54
Tabela 10 - Comparação das variáveis da RMC e Biópsia miocárdica com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação ao PVM .....	55
Tabela 11 - Comparação das variáveis da RMC e Biópsia miocárdica com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação a DR.....	56
Tabela 12 - Comparação da RMC e do Ecocardiograma no diagnóstico do refluxo mitral.....	61
Tabela 13 - Porcentagem média de fibrose e Ecocardiograma .....	62
Tabela 14 - Valores do coeficiente de correlação entre a fibrose e as variáveis da RMC.....	64
Tabela 15 - Estudo da porcentagem de fibrose miocárdica nos grupos de FE (RMC.....	66
Tabela 16 - Estudo da porcentagem média de fibrose em relação ao resultado da RMC .....	67

## Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Variáveis da RMC e Biópsia miocárdica. FE.....	57
Gráfico 2 - Variáveis da RMC e Biópsia miocárdica.VDFVE .....	58
Gráfico 3 - Variáveis da RMC e Biópsia miocárdica.VSFVE .....	59
Gráfico 4 - Variáveis da RMC e Biópsia miocárdica.IMVE .....	60
Gráfico 5 - Correlação de Pearson – BM e parâmetros do Ecocardiograma.....	63
Gráfico 6 - Correlação de Pearson –BM e parâmetros da RMC .....	65
Gráfico 7 - Função Ventricular Esquerda.....	68
Gráfico 8 - FE –Ecocardiograma e RMC .....	69

## Resumo

Mansano JAG. *Fibrose Miocárdica associada à Insuficiência Mitral Crônica : Estudo pela ressonância magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009, 89p.

**Introdução:** A história natural da insuficiência mitral associa-se a décadas de remodelação ventricular esquerda com fibrose intersticial. A fronteira entre o processo adaptativo e a miocardiopatia dilatada demanda avaliação clínico-histológica. Atualmente, sabe-se que o melhor método empregado para quantificar as alterações decorrentes do remodelamento que acomete o ventrículo esquerdo é a biópsia miocárdica, que analisa a doença, somente após a cirurgia ou no *post mortem*. O presente estudo visa avaliar a fibrose miocárdica associada à insuficiência mitral crônica, através de estudo pela Ressonância Magnética, de maneira não invasiva, precoce e rápida.

**Objetivos:** Avaliar a capacidade e a aplicabilidade da ressonância magnética cardíaca de detectar a fibrose miocárdica na insuficiência mitral crônica importante, tendo como referência a biópsia miocárdica.

**Métodos:** Foram selecionados 52 pacientes portadores de IM crônica pura ou associada a estenose mitral leve, com PVM e DR, e com indicação cirúrgica. Todos os pacientes foram reavaliados pelo EcoDopplercardiograma e realizaram ressonância magnética cardíaca para avaliação da função ventricular, volumes e índice de massa ventricular esquerda, através da cine-ressonância e pela técnica do realce tardio miocárdico, com injeção de 0,2 mmol/kg de contraste gadolínio para a detecção de FM, sendo submetidos a cirurgia de plástica ou troca de válvula mitral com biópsias miocárdicas, retiradas de locais padrão, na parede lateral do ventrículo esquerdo. Todas foram coradas pela técnica do hematoxilina-eosina, e as positivas para FM, confirmadas pelo corante picrossirius, que cora colágeno, e quantificadas pelo aparelho do quantimet. **Resultados:** Os pacientes foram divididos em quatro grupos, conforme a RM e a biópsia. A RM diagnosticou FM em 18 pacientes, concordantes com a BM (RMC/BM +). A RM foi negativa para FM em 33 pacientes, sendo 28 concordantes com a BM (RMC/BM -). Observou-se discordância de RM com a BM, em 7 casos falsos negativos (RMC-/BM +). A sensibilidade da RMC à fibrose foi de 72%, especificidade de 100%, e acurácia de 86,3%. Nos grupos distintos estudados, a sensibilidade, especificidade e acurácia foram de 64,7%, 100% e 82,4%, respectivamente, na PVM, e de 97,5%, 100% e 92,9%, respectivamente, na FR. O índice Kappa foi de 0,724 ( $p < 0,001$ ) para o grupo total; 0,665 ( $p < 0,001$ ) para PVM e 0,857 ( $p < 0,001$ ) na DR.

VDF, VSF e IMVE tiveram correlação positiva e significativa com a porcentagem de fibrose, sendo que, quanto maiores esses valores, maior a porcentagem de fibrose. **Conclusão:** RMC teve boa concordância com a BM, em relação aos achados de FM.

**Descritores:** 1. Insuficiência da valva mitral 2. Fibrose endomiocárdica 3. Imagem por ressonância magnética 4. Biópsia.

## Summary

Mansano JAG. *Myocardial fibrosis associated with chronic mitral insufficiency. A magnetic resonance study* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009, 89p.

**Introduction:** The natural history of mitral insufficiency (MI) is associated to decades of left ventricular remodeling with interstitial fibrosis. The frontier between adaptive process and dilated cardiomyopathy needs clinical and histologic evaluation. Nowadays, we know that the best method to quantify the alterations of remodeling in the left ventricle is myocardial biopsies which analyze the illness only after surgery or *post mortem*. This actual study aims to evaluate myocardial fibrosis associated with chronic MI, through the study with magnetic resonance (MR), in a non-invasive, early and quick way.

**Objectives:** Evaluate capacity and applicability of the magnetic resonance in detection of myocardial fibrosis in chronic important mitral insufficiency in reference with myocardial biopsy.

**Methods:** It was selected 52 patients with pure chronic MI or associated with mild mitral stenosis, with surgical indication. All of the patients were reevaluated by Echocardiogram and it was done cardiac MR to evaluate ventricular function, volumes and left ventricular mass rate through MR-cine and myocardial late gadolinium enhancement technique with 0,2 mmol/Kg with gadolinium contrast and myocardial fibrosis (MF) detection and being undergone plastic or mitral valvular changes surgery with myocardial biopsy (MB) were taken from the left ventricular lateral wall. All of them were stained with hematoxylin – eosin and the positives were confirmed with picrosirius and quantified with quantimet device.

**Results:** Patients were divided in four groups according to MR and biopsies. MR diagnosed MF in patients agreed with MB (MR / MB +). MR was negative for MF in 33 patients where 26 agreed with MB (MR / MB -). We observed discordance with MR and MB in 7 cases false negatives (MR-/MB+). The sensitivity of MR to fibrosis was 72%, specificity was 100% and accuracy was 86,4%. In the distinct groups studied, we see sensitivity, specificity and accuracy were 64%, 100 % and 83,8% respectively in PVM and 87,5%, 100% and 92,9% respectively in rheumatic disease. The Kappa index is 0,714 ( $p < 0,001$ ) for the total group; 0,665 ( $p < 0,001$ ) for PMV and 0,857 ( $p < 0,001$ ) in RD. There is a positive correlation and significant between fibrosis percentage with VDF, VSF, IMVE of the MR. So the higher the values, higher the fibrosis percentage.

**Conclusion:** MR had a good concordance with MB in relation to find the MF in IMC.

**Descriptors:** 1.Chronic mitral regurgitation 2.Cardiac magnetic resonance 3.Myocardial fibrosis 4.Myocardial biopsy.

## 1. INTRODUÇÃO

---



---

A história natural da insuficiência mitral crônica pura (IMC) associa-se, habitualmente, a décadas de remodelação ventricular esquerda<sup>(1)</sup>.

O potencial de fibrose intersticial representa participação da hipertrofia excêntrica adaptativa à valvulopatia e só pode ser avaliada após a cirurgia pelo método histológico.

Portanto, o portador de IMC comporta-se como a lei de Laplace: "a tensão da parede miocárdica é igual ao produto da pressão intraventricular e o raio do ventrículo"<sup>(2-4)</sup>.

A fronteira entre processo adaptativo e o estágio subsequente da chamada miocardiopatia dilatada demanda avaliação clínica-histológica<sup>(5)</sup>.

O fato da complexidade do aparelho valvar e potencialidade das combinações do aparecimento da IMC exigem o constante aperfeiçoamento dos métodos identificadores das alterações morfológicas e funcionais de forma rápida, precoce e não invasiva<sup>(4,6,7)</sup>.

As anormalidades decorrentes das alterações do ânulo mitral, dos folhetos, das cordas tendíneas, dos músculos papilares e de seu suporte nas paredes do VE levam à IMC<sup>(2)</sup>.

Duas etiopatogênias distinguem-se em nosso meio: a Doença Reumática e o Prolápio de Válvula Mitral<sup>(8)</sup>.

---

Na doença reumática, observa-se sua associação à IM anatômica, com deformidade e distorção de folhetos, fusão comissural e calcificação valvar, redundando na evolução rápida e sintomática<sup>(9-11)</sup>.

O PVM caracteriza-se por apresentar degeneração mixomatosa do esqueleto fibroso, como também dos folhetos e cordas tendíneas.

No Brasil, a prevalência da DR é de 3 a 5% em crianças e adolescentes<sup>(11)</sup> e o PVM situa-se na faixa entre 1% e 10%, mostrando-se como a causa mais freqüente, hoje em dia, para a mudança a operar-se na evolução da doença mitral, ou seja, lenta e assintomática<sup>(12)</sup>.

O PVM está dependente dos critérios ecocardiográficos (atualmente mais exigentes) e, provavelmente, também do grupo étnico e do gênero, tendendo a ser mais freqüente nas mulheres<sup>(6,12,13)</sup>.

Note-se, ainda, que, no decorrer do processo adaptativo, dois fatores regulam o fluxo da IM: o orifício regurgitante e o gradiente de pressão existentes entre o VE/AE que são variáveis.

É importante ressaltar-se que a pressão sistólica do VE e o gradiente VE/AE dependem da resistência vascular e do volume ejetado<sup>(2)</sup>.

Segundo a lei de Laplace, a IM reduz a pressão intraventricular e o raio do VE e, ainda, diminui a tensão da parede, favorecendo o aumento da velocidade de contração miocárdica.

E, como a complacência do AE permite a acomodação de grandes volumes sem, entretanto, elevar em demasia a pressão, os sintomas tendem a aparecer tardiamente.

---

Em alguns casos, ocorre o aumento da pressão pulmonar e, apesar de se encontrar associada a um prognóstico ruim, tenderá a proteger de alguns outros sintomas<sup>(14)</sup>.

O dispêndio energético da fibra miocárdica diminui, conduzindo a um consumo de O<sub>2</sub> reduzido e possibilitando, dessa forma, que o VE adapte-se à pré-carga exacerbada e, ainda, permitindo que parte da energia da concentração do VE seja usada no processo de ejeção e não com a finalidade de gerar pressão<sup>(14,15)</sup>.

Como conseqüência do volume diastólico final encontrar-se aumentado, a tensão na parede miocárdica gera um alargamento do ânulo valvar e cria, destarte, um círculo vicioso, caracterizado por Edwards e Burchell como: "Insuficiência mitral que gera insuficiência mitral" - além da hipertrofia excêntrica do VE, que ocorre, mesmo com a existência de sarcômeros alongados<sup>(2,14)</sup>.

A função ventricular pode parecer preservada por diminuição da pós-carga, devido à baixa pressão existente no AE durante a sístole.

Na IMC compensada, entretanto, a fração de ejeção é mais alta que o normal, e, nos estágios tardios tende a piorar por dilatação do VE, como conseqüência do esforço para a manutenção do débito cardíaco<sup>(4,16)</sup>.

Muito embora o Ecocardiograma possa nos informar quanto à gravidade e etiologia da lesão valvar, os índices de avaliação da função ventricular como, por exemplo, a fração de ejeção, não podem ser considerados reais.

---

A fração de ejeção está normal, enquanto a contratilidade encontra-se mantida pelos mecanismos adaptativos, como a hipertrofia excêntrica, a dilatação e a fibrose miocárdica do VE<sup>(17)</sup>.

O que se sabe, entretanto, é que a disfunção contrátil prolongada é eventualmente irreversível, sendo preditiva de morte súbita e insuficiência cardíaca, apesar de mecanismos compensatórios<sup>(14)</sup>.

Contudo, nos procedimentos atuais, nota-se que a tendência é o encaminhamento dos pacientes para a sala cirúrgica enquanto ainda se evidenciam assintomáticos ou minimamente assintomáticos<sup>(18-20)</sup>.

Recentes avanços tecnológicos, entretanto, permitiram que a Ressonância Magnética Cardíaca fosse reconhecida como método diagnóstico capaz de fornecer, em único exame, informações anatômicas e funcionais úteis para a tomada de decisões clínicas relativas às doenças cardiovasculares<sup>(21-26)</sup>.

A Ressonância Magnética Cardíaca caracteriza-se por ser de modalidade não invasiva e com capacidade de avaliação do sistema cardiovascular com alta resolução espacial e temporal e está sendo empregada para a avaliação da estrutura cardíaca, além de quantificar volumes e fração de ejeção, medir fluxos valvares e de grandes artérias e estimar fluxos regurgitantes valvares<sup>(27-30)</sup>.

A RM foi, primeiramente, aplicada por Bloch, em 1946, em Stanford, e, em seguida por Purcell, em Harvard. A RM encontra-se disponível desde que Lauterbur e Mansfield, em 1972, conseguiram produzir a primeira imagem, a partir de um animal vivo.

---

A partir da década de 80, a RM começou a ser usada como imagem médica e, mais tarde, como método diagnóstico.

Através de uma seqüência de pulsos, obtêm-se imagens com alta resolução espacial, com a finalidade de detectar-se fibrose e/ou necrose, denominada Realce Tardio Miocárdico (RTM), sendo, ainda, utilizado um contraste de metal raro — gadolínio — cuja propriedade é a de diminuir o tempo de relaxamento do íon hidrogênio, presente em dois terços dos líquidos corporais.

O gadolínio quelado pelo ácido pentacético triaminodietilene (DTPA) é seguro e a área que sofre hipercaptação ou realce é a que apresenta fibrose tecidual.

Atualmente, sabe-se que o melhor método empregado para quantificar as alterações decorrentes do remodelamento que acomete o ventrículo esquerdo, ao surgirem a hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose, é a biópsia miocárdica<sup>(31)</sup>.

Contudo, tal procedimento é invasivo e analisa a evolução da doença somente após a cirurgia ou no *post mortem*<sup>(32)</sup>.

Convém observar, entretanto, que a biópsia — e, frise-se, não necessariamente — é a expressão fiel do ventrículo esquerdo (VE) como um todo, pois a regionalidade do exame torna-se importante limitação desse método<sup>(24)</sup>.

É preciso um reconhecimento da fibrose miocárdica não invasivo, precoce e rápido.

---

Infelizmente, há muitas lacunas a preencher no conhecimento da participação da FM no desenvolvimento da história natural da valvulopatia mitral, e uma delas é o quanto a hipertrofia ventricular pode mascará-la<sup>(4,33)</sup>.

Contudo, sabe-se que a relação entre a disfunção ventricular e a severidade da lesão ainda não é suficientemente clara, apesar de já existir uma série de estudos a sugerir que o tamanho do VE — principalmente a sístole final — é um preditivo positivo da redução da contratilidade<sup>(1)</sup>.

Esse efeito pode ser mediado pela sobrecarga de volume, posto que muitos pacientes com VE dilatado não conseguem reaver a função contrátil, mesmo após uma cirurgia de plástica mitral ou troca valvar, consideradas como bem sucedidas.

Faz-se importante, entretanto, afirmar que é correto o fato de que a disfunção ventricular precede os sintomas, e isso pode ser facilmente constatado pela elevação de biomarcadores da ICC, como as citocinas e BNP<sup>(34,35)</sup>.

Desde o advento da Ecocardiografia com Doppler color, em 1984, muitos métodos qualitativos e quantitativos têm sido utilizados para acessar a IMC severa.

Entretanto, muitos desses métodos têm falhado, em conseqüência de problemas advindos de cálculos matemáticos complexos, dependência método-operador e do tempo gasto para a realização do exame<sup>(36)</sup>.

Fundamentados em revisão de literatura pertinente, alguns autores afirmam que ainda não foi encontrado um método considerado "gold standard" para o acesso à IM e à disfunção ventricular.

---

Ressalte-se que o emprego de métodos baseados em imagens planares bidimensionais podem ser insuficientes para demonstrar uma localização espacial exata da patologia e das estruturas, e sendo necessária uma reconstrução mental tridimensional anatômica da válvula pelo examinador, tamanho do jato regurgitante e na presunção de sua geométrica dentro do AE<sup>(37)</sup>.

O método não permite analisar o mecanismo de progressão da hipertrofia excêntrica em fibrose miocárdica, reduzindo, dessa forma, sua acurácia<sup>(25,38)</sup>.

Novos métodos de imagem, entretanto, estão sendo utilizados para a avaliação da função cardíaca e para a indicação precoce da cirurgia de troca de válvula mitral, a fim de tentar, desse modo, evitar-se a disfunção ventricular, como a RMC<sup>(39-41)</sup>.

Trata-se de método rápido, acurado e não invasivo e com técnica de provada avaliação, quanto ao acesso quantitativo da severidade e fisiopatologia das lesões cardíacas e suas conseqüências — situações em que se faz necessária a sua aplicação<sup>(42)</sup>.

Inicialmente, tal procedimento foi utilizado em segmentos ventriculares com infarto do miocárdio.

A obtenção das imagens dá-se na fase mesotelediastólica do ciclo cardíaco, sincronizada ao eletrocardiograma e durante pausas respiratórias expiratórias.

As áreas brancas ou com aumento de intensidade do sinal marcam precisamente a FM em pacientes com doença arterial coronariana<sup>(43)</sup>.

---

O Interessante desse método é o conhecimento que se obtém, *in vivo*, da evolução natural da IMC no aspecto de avaliar-se a FM segura e rapidamente do VE como um todo, e de modo não invasivo, e, ainda, facilitando-se o acompanhamento e com bastante eficácia, da necessidade de interromper a evolução natural da doença, para que não exista prejuízo da função ventricular<sup>(44)</sup>.

Assim, é válido afirmar que a Ressonância Magnética é um método preciso para avaliar-se o "rearranjo" das fibras cardíacas e vem se tornando um forte aliado na tentativa de verificar-se a viabilidade miocárdica, principalmente na lesão coronariana que apresenta fibrose desenvolvida pela isquemia miocárdica<sup>(45)</sup>.

O presente estudo visa, de maneira inédita, ao que podemos constatar na literatura, avaliar a fibrose miocárdica associada à insuficiência mitral crônica através de estudo pela ressonância magnética, de maneira não invasiva, analisando a lesão muscular do ventrículo esquerdo produzida por essa valvulopatia, comparada com a biópsia miocárdica, na tentativa de avaliar a viabilidade miocárdica e a disfunção ventricular, durante a evolução natural da doença.



## 1.1 Objetivos

### Primário

Avaliar a capacidade e aplicabilidade da ressonância magnética cardíaca em detectar a fibrose miocárdica na insuficiência mitral crônica importante, tendo como referência, a biópsia miocárdica.

### Secundário

Investigar a correlação de fatores clínicos e morfológicos com a FM associada à IMC pela RMC e BM.

## 2. MÉTODOS

---

## 2.1 População

Foram selecionados 75 pacientes portadores de IMC pura ou associada a estenose mitral leve, com indicação cirúrgica, acompanhados no Ambulatório de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de julho de 2002 a fevereiro de 2008, em estudo prospectivo.

Inicialmente, foi proposto um projeto piloto de pesquisa com poucos pacientes e, depois, foi submetido à avaliação da Comissão de pós-graduação de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no ano de 2005, sendo aceito e realmente iniciado.

Este projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo nº 530/03 e subsidiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo — FAPESP — como processo 2004/09967-2, com Relatórios Científicos e prestação de contas anuais.

Todos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após terem sido informados sobre o estudo e métodos utilizados para admissão no protocolo.

---

Os pacientes foram selecionados por critérios clínicos, ecocardiográficos e angiográficos, seguindo as seguintes características:

1 - Critérios de inclusão no estudo:

- Insuficiência mitral importante pura;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Classificação funcional pela New York Heart Association III e IV;
- Pacientes com IMC sintomáticos com fração de ejeção  $< 60\%$  e  $\geq 60\%$ .

2 - Critérios de exclusão do estudo:

- Cardiopatias dilatadas;
- Coronariopatia, Hipertensão arterial severa, etilismo crônico, gestação;
- Arritmias;
- Outras valvulopatias graves concomitantes;
- Outras comorbidades como infecções, insuficiência renal, doença auto-imune, neoplasias;
- Cirurgia valvar prévia;
- Área valvar mitral menor que  $1,8 \text{ cm}^2$  ao EcoDopplercardiograma;
- Contra-indicação formal para Ressonância Magnética: claustrofobia, marcapasso definitivo, clips de sistema nervoso central e próteses.

---

## 2.2 Características Clínicas

Todos os pacientes foram avaliados no período pré-operatório em consulta médica por um único observador, sendo verificados dados de história clínica, etiopatogenia, sintomas de dispnéia de esforço, palpitações, edemas e exame físico geral, com valorização de alterações cardiológicas como sopro cardíaco compatível com IMC importante — sopro holossistólico — começando imediatamente após a primeira bulha e continuando, após a segunda bulha, com irradiação do ápice até a axila — pressão arterial, presença de arritmias.

Os pacientes foram classificados, segundo classe funcional pela NYHA em grupo III e IV, selecionados, primariamente, pelo eletrocardiograma e EcoDopplercardiograma e em fase pré cirurgica valvar.

Indivíduos maiores de 40 anos foram avaliados pela cineangiocoronariografia, para estudo de coronariopatia concomitante, conforme protocolo do Ambulatório de Valvulopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Foram selecionados aqueles que apresentavam regurgitação mitral pura, ou seja, de origem exclusivamente valvar.

Pacientes com insuficiência cardíaca e regurgitação mitral funcional ao EcoDopplercardiograma foram excluídos.

Pacientes com valvulopatias tricúspide e aórtica discretas, associadas a IMC importante foram mantidos no protocolo, assim como estenose mitral discreta.

---

Todos os pacientes foram reavaliados pelo EcoDopplercardiograma e realizaram ressonância magnética cardíaca, sendo submetidos a cirurgia de plástica ou troca de válvula mitral com biópsias miocárdicas.

### **2.3 Método de EcoDopplercardiografia**

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma unidimensional (modo –M), bidimensional (modo –B), Doppler pulsado, contínuo e color pelo equipamento comercialmente disponível IE33 Philips Ultrassound Cooperation, Andover, MA, EUA, realizado, sempre no mesmo aparelho e registrado em papel termo-sensível e/ou fita cassete.

O Ecocardiograma unidimensional — modo M — foi obtido de uma única linha de sinais que investigou a o campo ultra-sonográfico na velocidade de 50 a 100 mm/s, orientado pelo ecocardiograma Bi-Dimensional para assegurar um ângulo de 90 graus perpendicular às estruturas cardíacas avaliadas, quando se analisa a função ventricular e as valvas mitral e aórtica<sup>(7)</sup>.

O Ecocardiograma Bi-Dimensional — modo B — fez uma avaliação da estrutura valvular, assim como o impacto da sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas, além de visualizar calcificações espessamentos, movimentação inadequada e vegetações nas cúspides, sendo um método de escolha para avaliação não invasiva da severidade e etiologia da lesão valvular.

A duração e severidade da regurgitação mitral é muito importante para explicar os determinantes das mudanças adaptativas que ocorrem nas câmaras cardíacas em resposta ao excesso de volume.

Uma regurgitação crônica é usualmente acompanhada de aumento no tamanho das câmaras e hipertrofia ventricular.

O Doppler pulsado avaliou as velocidades dos fluxos sanguíneos pelas valvas cardíacas e vasos sanguíneos, estimando fluxos, débito cardíaco, volume regurgitante e avaliação de função diastólica<sup>(46)</sup>.

O Doppler contínuo foi utilizado para medir altas velocidades, por meio do orifício regurgitante, onde ocorre aceleração de fluxo detectando todas as velocidades ao longo do feixe de ultra-som, convertendo em gradientes de pressão aplicando-se a fórmula de Bernoulli simplificada:

$$\text{Gradiente de Pressão (mmHg)}=4v^2$$

O Color Doppler ou mapeamento de fluxo em cores avaliou e detectou a IM, visualizando a origem e onda do jato regurgitante, orientação espacial e o fluxo convergente do orifício regurgitante.

O mosaico representou velocidades acima do limite Nyquist e indicou a variação de velocidades da amostra.

Foram usados métodos qualitativos para avaliar o refluxo mitral pelo mapeamento ao Doppler Color.

Em 29 pacientes, foram utilizados métodos quantitativos como área do jato regurgitante, vena contracta, fluxo convergente e PISA.

Estes dados estão listados no apêndice como complementação.

A avaliação das medidas do VE foi realizada em plano paraesternal, medindo-se os diâmetros desta câmara, ao nível da ponta das cúspides da valva mitral, através do modo M, orientado pelo modo B.

Nesta situação, aferem-se os diâmetros diastólico final e sistólico final e as espessuras da parede septal e posterior perpendiculares ao eixo maior do VE.

Consideraram-se normais as seguintes cifras:

DDVE de 39 - 59 mm;

DSVE de 22 - 32 mm;

VDFVE de 67 -155 ml;

VSFVE de 22 – 58 ml

Onde: DDVE= diâmetro diastólico do VE; DSVE= diâmetro sistólico do VE; VDFVE= volume diastólico final do VE; VSFVE= volume sistólico final do VE<sup>(46)</sup>.

A avaliação do átrio esquerdo foi feita através da medida ântero-posterior, utilizando o modo Bi-dimensional, em plano paraesternal longitudinal, guiando a medida linear pelo modo -M.

Considerou-se normal a seguinte cifra:

AE de 30–40 mm

Onde: AE=Átrio Esquerdo<sup>(46)</sup>



A medida da massa ventricular avaliou a hipertrofia excêntrica, causada pelo esforço aumentado do VE sendo dada pela fórmula:

$$\text{Massa do Ve(g)} = [(DDVE + S + PP)^3 - (DDVE)^3] \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$$

Onde: DDVE= diâmetro diastólico do VE; S= septo; PP= parede posterior

O índice da massa ventricular do VE em g/m<sup>2</sup> foi calculado, corrigindo-se o valor da massa pela superfície corpórea.

Considerou-se normal a seguinte cifra:

Massa do VE de 49 a 115g/m<sup>2</sup>,

Índice de massa do VE 95 a 115g/m<sup>2</sup>,

ER ≤ 0,42

Onde: ER= espessura relativa da parede<sup>(46)</sup>.

A função sistólica global foi aferida pelos índices: fração de ejeção (FE) e fração de encurtamento do VE.

Quando o ventrículo perde sua forma habitual e existe alteração da motilidade segmentar, a FE deve ser calculada pelo método de Simpson ou planimetria do VE, requerendo o traçado manual endocárdico, sendo o ventrículo avaliado em planos ortogonais apical duas e quatro câmaras e fatiado em cilindros, calculando-se a fração de ejeção de cada cilindro, sendo a média total igual a FE global.

A Fração de encurtamento ou Delta D é a redução percentual da cavidade do VE durante a ejeção máxima, estimada em porcentagem.

Foram consideradas normais as seguintes cifras:

FEVE  $\geq$  55%,

Delta D de 27–45%

Onde: FEVE= Fração de ejeção do VE; Delta D= Fração de encurtamento<sup>(46)</sup>

A estimativa da pressão da artéria pulmonar foi feita em todos os pacientes, estabelecendo-se valores e avaliando a hipertensão pulmonar.

A pressão sistólica do VD é igual à pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), calculada pela fórmula:

$$\text{PSAP} = 4 \times V^2 + \text{PAD}$$

Onde V= velocidade máxima de refluxo tricúspide, PAD= pressão de átrio direito.

Valor normal  $\leq$  que 30 mmHg.

Foi medida pelo jato regurgitante tricuspídeo no Doppler contínuo ou, no caso de insuficiência pulmonar, estimando-se pela fórmula:

$$\text{PDFAP}(\text{mmHg}) = 4 \times (\text{vel diastólica final IP})^2 + \text{PAD},$$

Onde PDFAP é a pressão diastólica final da artéria pulmonar.

Valor normal abaixo de 14 mmHg.

Na avaliação e classificação do refluxo mitral, diversos parâmetros foram utilizados, desde a análise subjetiva até quantitativa.

O Doppler pulsado permitiu o mapeamento do refluxo para o átrio esquerdo ou, através da medida da área do jato regurgitante, pelo mapeamento do fluxo em cores, em relação à área do AE, em alguns casos<sup>(46,47)</sup>.

Além disso, o fluxo reverso em veias pulmonares e a área do jato regurgitante, foram outros marcadores de refluxo importante mitral.

A velocidade da onda E do fluxo mitral maior que 1,2 cm/s também indicou IM importante.

Os pacientes foram avaliados quanto:

1- etiologia da lesão valvar:

Prolápio de válvula mitral / degeneração mixomatosa / lesão reumática;

2- a graduação da lesão valvar:

Leve, moderada, importante;

3- relação área de refluxo mitral / área do AE maior que 40%;

4- planimetria do jato regurgitante no AE;

5- aumento do AE e VE—visual e quantitativo;

6- hipertensão pulmonar;

7- diâmetro diastólico do AE;

8- volume regurgitante.

Em seguida, foram avaliados quanto à função ventricular, através da fração de ejeção pelo método de Simpson e parâmetros determinados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>(7)</sup>:

- diâmetro diastólico e sistólico do VE,
- volumes diastólico final e sistólico final do VE,
- Delta D em %: fração de encurtamento do VE,
- ondas e /a – avaliação do enchimento rápido e lento do VE,
- volume regurgitante.



Figura 1: Corte transverso do VE .Visualização do prolápio de válvula mitral.

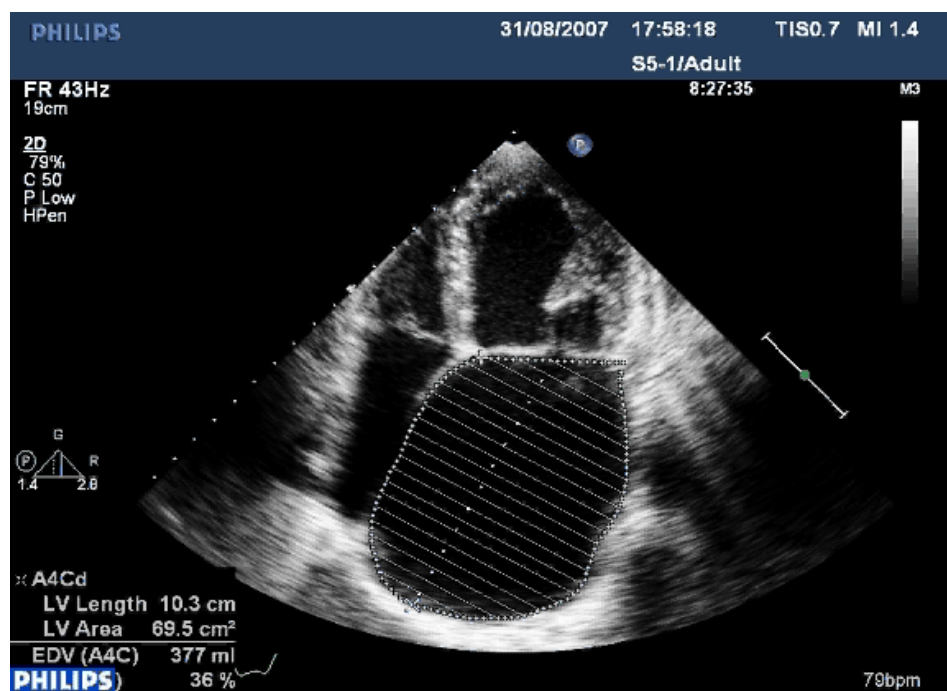


Figura 2: Corte 4 câmeras com planimetria de átrio esquerdo.

Figura 3

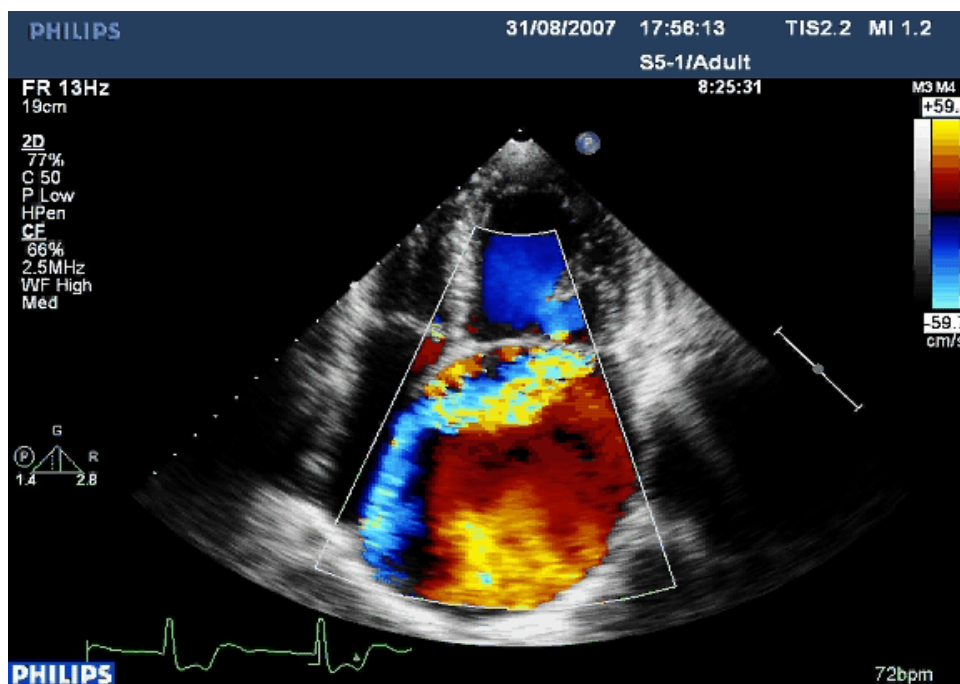


Figura 4

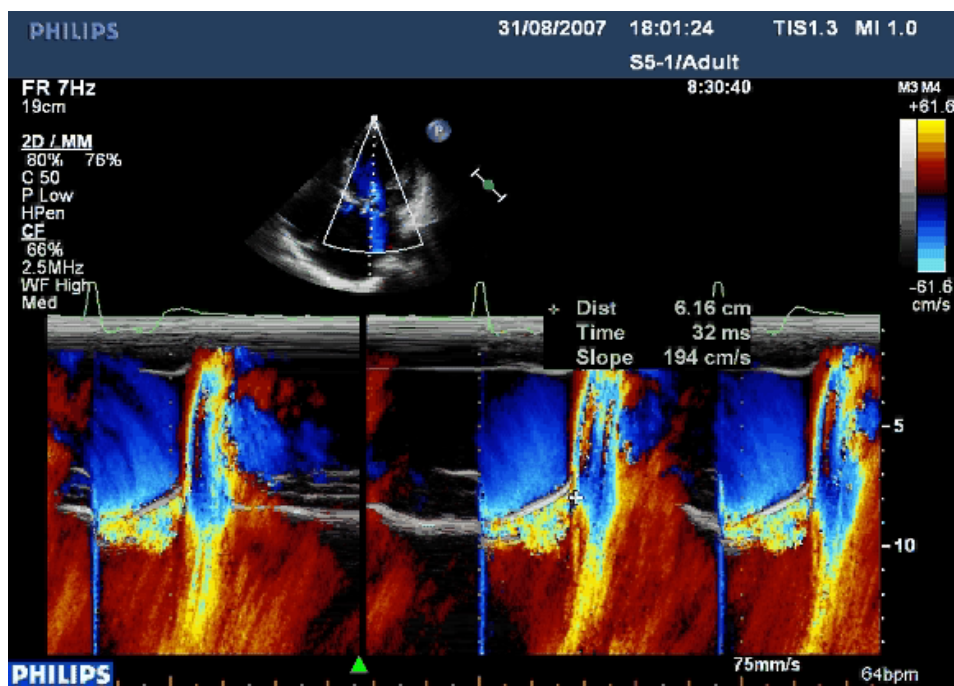


Figura 3 e 4: Corte 4 câmeras demonstrando o refluxo de válvula mitral.

## 2.4 Estudo pela Ressonância Magnética

Todos os pacientes foram avaliados pela RMC, no pré-operatório, em aparelho com campo magnético principal de 1,5 Tesla (*Signa CV/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA*), equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão (*slew rate*) de 150 T/m/s.

Usamos uma bobina de superfície, composta de quatro elementos, projetada para exames cardíacos.

Para a monitorização e sincronização eletrocardiográficas, foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo e todas as imagens adquiridas em pausa expiratória, a fim de minimizarem os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

Inicialmente, realizamos aquisições nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal) para localização do coração, usando uma seqüência convencional de gradiente-eco.

A partir daí foram feitas seqüências de cine-ressonância e realce tardio miocárdico.

### 2.4.1 Cine-ressonância

Avaliamos parâmetros morfológicos e funcionais do VE, com aquisição de imagens dinâmicas de cine-ressonância, empregando seqüência de gradiente-eco com precessão livre e em estado de equilíbrio (SSFP – *Steady State Free Precession*)<sup>(22,50)</sup>.

As imagens foram geradas em planos de corte de eixo curto e eixo longo do VE, com 8 mm de espessura e 2 mm de espaçamento, em número suficiente (8 a 14) para a cobertura de toda a extensão do VE.

Os cortes de eixo longo foram planejados a partir das imagens de eixo curto, também com 8 mm de espessura e intervalos radiais de 45°, sendo em número de quatro<sup>(51)</sup>.

As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 2,5 x 8,0 mm.

#### **2.4.2 Realce tardio miocárdico**

Para a avaliação das regiões de fibrose miocárdica foi empregada uma sequência específica de gradiente-eco rápido, com pulso preparatório de inversão-recuperação.

As imagens foram adquiridas a cada dois batimentos cardíacos (intervalos RR) cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2mmol/kg de contraste paramagnético – Gadopentato Dimeglumínico (GD-DTPA)-MAGNETOVISAN, através de acesso venoso periférico.

O tempo de inversão foi ajustado com o objetivo de anular o sinal do miocárdio normal.

Os planos de corte foram exatamente nas mesmas posições da cine-ressonância, de forma a garantir a correspondência entre as imagens dinâmicas e as de realce tardio miocárdico.

As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 1,9 x 8,0 mm.



### **2.4.3 Análise das imagens de ressonância magnética**

Todas as imagens de ressonância magnética foram armazenadas em CD, disco rígido e PACCS (*Picture Archiving and System*), dedicado a pesquisa (Webpax ®, Heart. T, LLC), para posterior análise, utilizando-se o *software* customizado Cinetool, versão 3.4 (*Dan Rettman & Sandeep Gupta, General Electric Medical Systems*).

Todas as análises foram realizadas por um observador sem o conhecimento das características clínicas dos pacientes, assim como dos resultados das análises histopatológicas.

### **2.4.4 Análise da cine-ressonância**

Foram avaliados parâmetros morfológicos e funcionais do VE, adquirindo os volumes ventriculares esquerdos finais (sistólico e diastólico), a fração de ejeção (método de Simpson) e índice de massa ventricular<sup>(48,49)</sup>, usando a borda endocárdica e epicárdica identificada visualmente e por mapeamento do contorno interno do VE no eixo curto (sistólico e diastólico) e aplicados em programa semi-automático Mass Analysis.

### **2.4.5 Análise das imagens de realce tardio**

O tecido miocárdico normal apresenta espaços extravasculares reduzidos (10-12%).

O volume miocárdico é preenchido quase totalmente pelos miócitos (aproximadamente 90%).

---

Na presença de fibrose dos miócitos, ocorre um aumento importante do espaço extravascular. A microcirculação desorganiza-se, e esses espaços passam a ser ocupados por matriz extracelular, colágeno e fibroblastos.

O agente paramagnético (gadolínio) difunde-se no meio extracelular miocárdico normal, de forma relativamente homogênea e rápida.

Quando ocorre fibrose pela alteração na microcirculação, quando, então, o gadolínio apresenta certa dificuldade de chegar ao miocárdio, atrasando o realce desta área (defeito de perfusão de primeira passagem). Depois, ocupa o espaço deixado pelos miócitos destruídos, demorando mais tempo em sua passagem (realce tardio), determinando realce prolongado das áreas afetadas.

Usa-se a seqüência de pulsos para ajustar o tempo de inversão (TI), a fim de se obter imagens contraste do miocárdio viável, em escuro, e imagens da lesão miocárdica com fibrose em branco brilhante.

A segunda seqüência do estudo pela RMC obteve imagens de alta resolução e maior nível sinal/ruído na fase de realce tardio, com a finalidade de medir o tamanho da área de fibrose miocárdica.

A quantificação da fibrose miocárdica pela RMC baseou-se na análise das imagens de realce tardio do eixo curto do VE, onde as regiões de fibrose foram definidas como o tecido miocárdico, com intensidade de sinal acima de um determinado limiar.

Com isso, conseguimos detectar claramente, através desta seqüência de pulsos, as regiões de obstrução microvascular que aparecem como defeitos de perfusão.

#### **2.4.6 Resumo do Plano de Obtenção das Imagens na RMC**

1. Preparação e posicionamento no aparelho – colocação de ECG e punção venosa - 5-10 minutos;
2. Imagens localizatórias em plano sagital (sem parada respiratória)----- 10 segundos;
3. Imagens localizatórias em plano quatro câmeras (sem parada respiratória)-----10 segundos;
4. Cine RM (SSFP) com eixo curto - 8 a 10 cortes (com parada respiratória)-10 a 15 minutos;
5. Cine RM(SSFP) com eixo longo - 4 cortes (com parada respiratória)--- 5 minutos;
6. Contraste de fase na aorta;
7. Eixo longitudinal para jato da IM-----5 minutos;
8. Preparação para perfusão – plano eixo curto-cinco fases-apnéia----- 10 segundos;
9. Perfusão de repouso -----1 minuto;
10. Tempo de espera -----5 minutos;
11. RTM em eixo longo-----5 minutos;

### Seqüência de Pulso do RTM

Parâmetros:

FOV (*Field of view*) ou campo de visão 34 a 38 cm;

256 X 128 de matriz;

Faixa de freqüência (ou *receiver bandwidth*) 125Khz;

8-12 linhas do k-space por segmento (*nvp – number of view per segment*);

TR 3,9 ms;

TE 1,4 ms;

*Flip angle* ou ângulo de inclinação de 45 graus,  $\frac{3}{4}$  campo de visão;

Número de excitações (*nex*) igual a 1 e 20 fases por ciclo cardíaco.

FOV (*Field of view*) ou campo de visão

TR 7,2 ms;

TE 3,2 ms;

Matriz 256 X 192;

*Flip angle* 20 graus;

Largura 31,2 Khz;

Tempo de inversão 150 a 250 ms;

NEX 2;

Aquisição por batimento cardíaco-1 X RR.



Figura 5: Técnica do Realce Tardio demonstrando fibrose - Corte transverso do VE

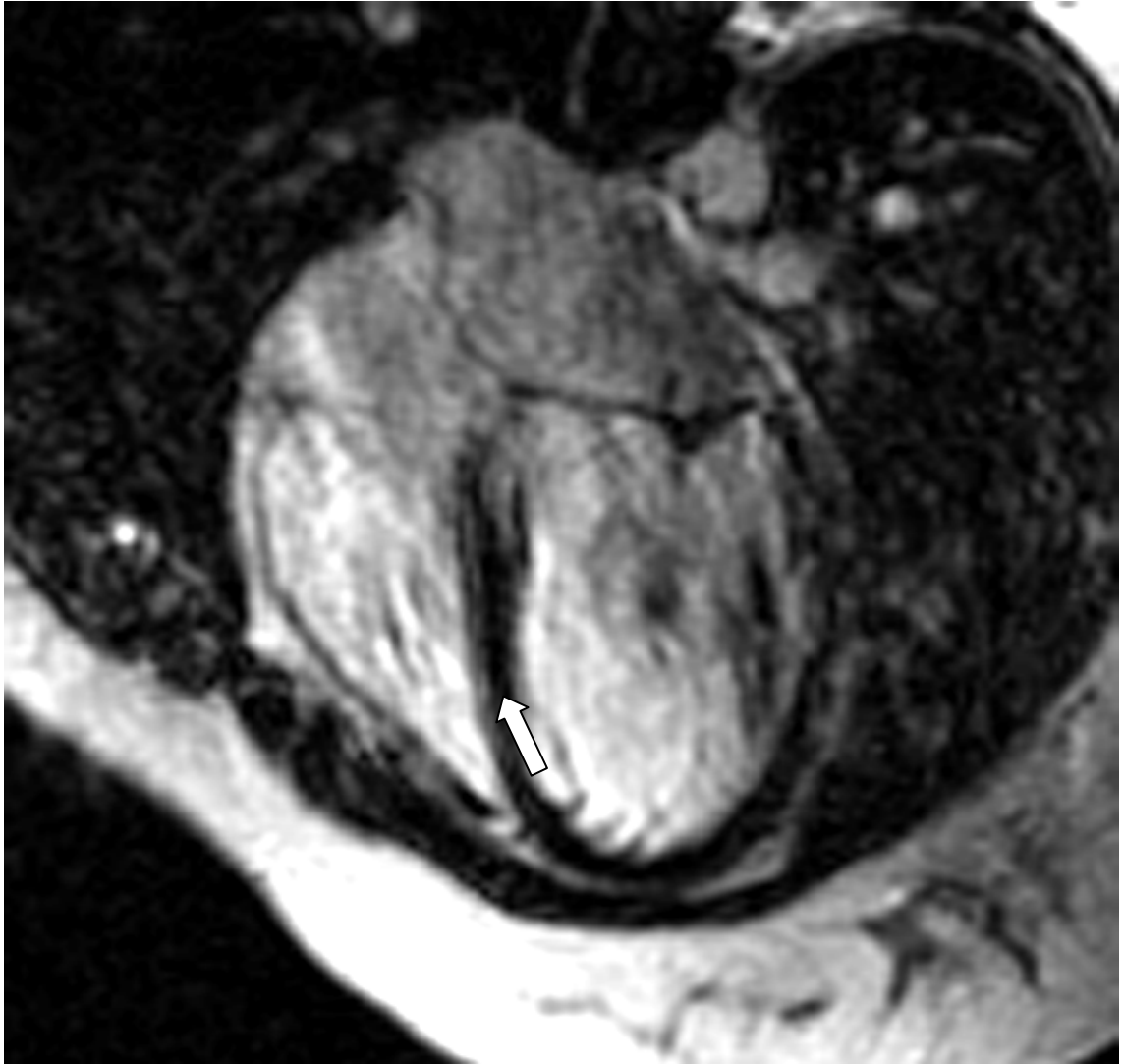


Figura 6: Técnica do Realce Tardio demonstrando fibrose - Corte longitudinal do VE

## 2.5 Biópsia do Ventrículo Esquerdo

Após a plástica ou troca valvar, fragmentos cúbicos de miocárdio, endocárdio e da própria válvula mitral foram retirados do VE septo-basal, mantidos locais padrão, na parede lateral do ventrículo esquerdo, próximo a VSVE, abaixo do anel da válvula aórtica.

Em torno de 25 a 70 mg do material, em pequenos blocos foram fixados, ainda em sala cirúrgica, com formol a 10% por 24 horas<sup>(52)</sup>.

Em seguida, o material foi embebido em parafina, para avaliação por microscopia eletrônica. Foi feito 1 corte histológico de 5 $\mu$  de espessura.

Em primeiro tempo, uma lâmina foi corada com Hematoxilina – Eosina, sendo avaliada por microscopia eletrônica.

Para confirmação definitiva de presença de fibrose miocárdica, com fins científicos, das lâminas positivas pela coloração HE concordantes com a RMC, fez-se nova coloração em outra amostra, cortada do material ainda em bloco de parafina, com corante Picrosirius a 0,2% (Sirius Red, Direct Red 80, C. I. 35780, Aldrich, Milwaukee, WI, EUA), dissolvido em solução aquosa de ácido pícrico saturado que determina a matriz de colágeno em vermelho rutilante, destacando do músculo cardíaco e submetido ao aparelho Quantimet (*Quantimet 520 Image Analysis System, Cambridge Instruments, Cambridge, UK*), obtendo um percentual médio de fibrose para cada lâmina.

Ampliou-se a imagem do microscópio em 20 X e projetou-se em computador, com 8-10 visualizações por lâmina e somatória de resultados, usando o programa Leica Qwin Standard, version 2,4, de maio de 2001-

---

número de série 3803 – Copyright Leica Microsystems Imaging Solution - 1993-1998, e Leica buy Calibris and Softhard Tecchnology Ltd., tentando seguir as técnicas de Chalkley e Arai.

A fibrose intersticial foi avaliada neste aparelho que identifica cores fortes como o vermelho vivo e, automaticamente, por programa computadorizado, determina os maiores locais de concentração de colágeno, sendo quantificadas em %, de forma direta e definida.

A este colágeno denomina-se Fração de Volume de Colágeno (FVC), ou seja, a porcentagem de colágeno corado positivamente, recortado e editado em programa computadorizado.

Ainda não existe, na literatura, método de avaliação da porcentagem de fibrose na IMC.

Compararam-se os achados com a recente tese do Dr. Marcelo Nigri e do Dr. Nelson Elias, que avaliaram a técnica de coloração do Tricrômio de Masson em valvulopatia aórtica.

Segundo Elias e Nigri, considera-se biópsia negativa, ou seja, sem fibrose miocárdica em torno de 0,79 mg - confirmado por dados de literatura em torno de 0,16 a 3,33%<sup>(24,53)</sup>.

Estudos recentes comparam várias técnicas de avaliação da fração de volume de colágeno, ressaltando as técnicas semiquantitativas, *point-counting* e métodos computadorizados<sup>(54)</sup>.

O interessante das técnicas de avaliação da fibrose do miocárdio foi a determinação da normalidade.

O miocárdio normal tem fibrose em mínima quantidade.



---

Estudos com diferentes métodos de acesso às estruturas teciduais do miocárdio estimam entre 2% a 32%.

Em 1986, Tanaka e cols. analisaram fibrose miocárdica em pessoas normais, hipertensos e cardiomiopatias hipertróficas, chegando a cifras de 1,1 (0,5%)<sup>(56)</sup>.

Essas discrepâncias são devidas às diferenças metodológicas, porém não existem estudos comparando os três métodos para avaliação do normal.

Em última análise, Armstrong<sup>(57)</sup> usou um método computadorizado de contagem de colágeno e estimou em até 10% a concentração de colágeno de pacientes submetidos a biópsia endomiocárdica por razões não cardíacas.

A técnica semiquantitativa usa sistemas de scores: 0= não existe, 1= mínima, 2= moderada e 3= fibrose severa.

A avaliação do grau de fibrose baseia-se na experiência individual do Patologista especialista em cardiopatias.

O método de contagem em pontos usa uma grade de intersecções com 100 pontos conhecidos em imagem digital, descartando endocárdio, fibrose perivascular e calculando-se áreas de fibrose e degeneração dos miócitos.

O método computadorizado é programado para reconhecer mudanças de cor, como fibroses. Os espaços não teciduais, endocárdio ou fibrose perivascular são subtraídos.

A despeito de comparações, sugeriu-se, nesse artigo, que as três técnicas correlacionam-se muito, quanto ao resultado da quantidade de

fibrose das biópsias, orientando que, em centros pequenos, a técnica semiquantitativa pode ser usada como método de estudo rápido e seguro, mesmo se empregando a coloração HE<sup>(52,54)</sup>.

Os métodos têm vantagens e desvantagens.

A técnica semiquantitativa é rápida, mas requer um patologista experiente e tem alta dependência do operador.

A contagem manual de pontos é um método preciso, mas tedioso, consome tempo e tem alguma dependência do operador.

O método computadorizado tem dependência mínima do operador, mas requer um software bom e pode ser influenciado por artefatos e presença de vacúolos, superestimando a porcentagem de fibrose.

No presente trabalho, foram usadas as técnicas semiquantitativa e de contagem em pontos pelo computador.

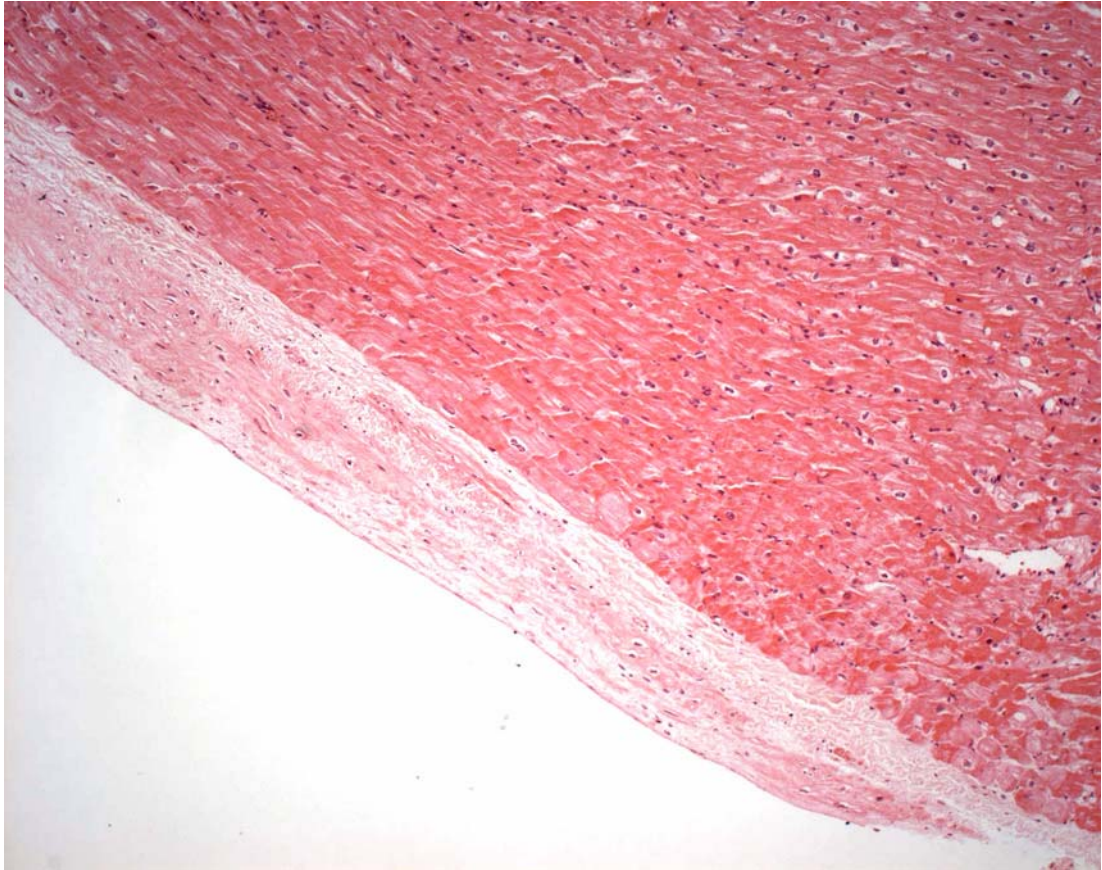


Figura 7: Hematoxilina - Eosina - Biópsia endo-miocárdica com aumento de 100x mostrando fibrose miocárdica

### **3. MÉTODO ESTADÍSTICO**

---

### 3.1 Descrição do Método Estatístico

Para a análise descritiva das variáveis quantitativas, foram utilizadas medidas de tendência central, como a média aritmética, mediana e desvio padrão, além dos valores mínimos e máximos<sup>(58)</sup>.

As variáveis descritivas incluem a idade, volumes avaliados pelo Ecocardiograma e pela RMC e porcentagem de fibrose.

Para análise de variáveis qualitativas – presença de fibrose – foram utilizadas frequências absolutas e relativas.

Para a avaliação do método diagnóstico RMC e aplicabilidade deste para avaliação da fibrose do VE na IMC, foram utilizadas medidas da acurácia, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo<sup>(59)</sup>.

Ao resultado de um teste diagnóstico, cabem quatro possíveis interpretações:

- 1- verdadeiro-positivo, quando positivo na presença da doença;
- 2- falso-positivo, se o teste revelar-se positivo em paciente sem doença;
- 3- verdadeiro-negativo, ao excluir-se a possibilidade da doença em indivíduo que realmente não a possui;
- 4- falso-negativo, ao descartar a doença quando ela está presente.

O quadro a seguir aplica-se a estas situações:

		doença	
teste	positivo	Verdadeiro-positivo (a)	Falso-positivo (b)
	negativo	Falso-negativo (c)	Verdadeiro-negativo (d)

Onde acurácia de um método é a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que tenham resultados ausentes e presentes, definida pela fórmula:

$$a + d / n \quad \text{ou}$$

Verdadeiro-positivo + verdadeiro-negativo / n (amostra).

- Sensibilidade: é a proporção de indivíduos com a doença que têm um teste positivo (verdadeiros-positivos), definida pela fórmula:

$$A / a + c \quad \text{ou}$$

Verdadeiros-positivos / verdadeiros-positivos + falsos-negativos.

- Especificidade: a proporção de indivíduos sem a doença que apresentam um teste negativo (verdadeiros-negativos), definida pela fórmula:

$$d / b + d \quad \text{ou}$$

verdadeiros-negativos / verdadeiros-negativos – falsos-positivos.

Ao aumento da sensibilidade corresponde à perda da especificidade para a maioria dos testes diagnósticos e, ao aumento de especificidade, por sua vez, gera uma queda na sensibilidade.

Para a avaliação de concordância entre a ressonância magnética e a biópsia, foi utilizado o índice de Kappa, onde:

Kappa < ou igual a 0,45 - reprodutibilidade marginal

0,45 < Kappa < 0,75 - boa reprodutibilidade

Kappa > ou igual a 0,75 - ótima reprodutibilidade.

O teste exato de Fisher foi utilizado nas comparações em que as caselas possuíam n (amostra) menor que 5.

Assim ocorreu com a comparação da FE com a idade, classe funcional, RMC e BM em separado.

O teste não paramétrico de Mann–Whitney foi utilizado em grupos de relação diferente.

O teste t de Student é um teste de hipótese para médias.

No caso de se querer comparar dois grupos, a Hipótese Nula é que a diferença das médias é zero, isto é, não há diferenças entre os grupos.

O teste Chi-Square foi utilizado para investigar se distribuições de variáveis categóricas diferem de um outro.

O método de Correlação de Spearman foi utilizado na avaliação das variáveis do Ecocardiograma e da RMC com a porcentagem de fibrose.



## **4. RESULTADOS**

---

Inicialmente foram catalogados 75 pacientes com idade variando de 18 a 65 anos.

Destes, cinquenta e dois pacientes completaram o protocolo de imagem.

Um paciente desistiu às vésperas da cirurgia.

Dos 23 pacientes que foram descartados:

- 1 óbito pré-operatório;
- 5 mudaram a classe funcional, após otimização da medicação com melhora dos sintomas;
- 5 foram operados de urgência, não completando o protocolo;
- 12 não operaram por motivos particulares mas completaram o protocolo de exames.

Formaram-se dois grupos quanto à etiologia da insuficiência mitral, PVM e DR.

Os dados a seguir são dos pacientes que completaram o estudo:

Tabela 1: Parâmetros Clínicos: PVM, prolápio de válvula mitral; DR, doença reumática; NYHA , New York Heart Association; DAC, doença arterial coronariana; FEVE, fração de ejeção do VE; VDFVE, volume diastólico final do VE; VSFVE, volume sistólico final do VE; FM, fibrose miocárdica; e RMC, ressonância magnética cardíaca. \*Parâmetros medidos pela ecocardiografia; † Parâmetros medidos pela RMC.

	<b>Todos (n=52)</b>	<b>PVM (n=37)</b>	<b>DR (n=14)</b>	<b>P todos</b>
Masculino	17 (32,7%)	13 (35,1%)	3 (21,4%)	0.341
Feminino	35 (67,3%)	24 (64,8%)	11 (78,5%)	0.341
Idade (anos)	42,8±12,4	45,3±11,5	36,1±12,7	0.0167
NYHA classe funcional				
III	42 (80,7%)	33 (81,5%)	11 (78,4%)	0.272
IV	10 (19,2%)	7 (18,4%)	3 (21,4%)	0.272
FE VE (%)*	63,9±9,6	62,4±15,7	62,6±15,2	0,306
Diâmetro diastólico final VE (mm)*	63,3±9,5	63,8±9,4	61,8±10	0.501
Diâmetro sistólico final VE (mm)*	40,6±7,7	40,6±8,1	40,5±7	0.9434
Hipertensão	0	0	0	0
Hipercolesterolemia	4	2	2	-
Diabetes	1	0	1	-
Hipertrigliceridemia	4	3	1	-
Fumante ativo	0	0	0	-
História familiar de DAC	0	0	0	-
FEVE (%)†	62,5±11,5	63,5±16	61,6±10	0.979
VDFVE (ml) †	235,8±81,8	228±67	174±61,4	0.203
VSFVE (ml) †	79.1±41.4	82,8±44,8	70,2±34,5	0.410
Massa VE (g) †	143,4±57,2	140±55,8	98,4±13,1	0.200
Presença de FM na histologia	24 (45.1%)	17 (68%)	8 (32%)	0,475
Media de FM na histologia (%)	50,9 ±15,9	54±18,1	48,8±24,4	0.230
Presença de FM na RMC	16 (30.7%)	10 (26,3%)	6 (42,8)	<0.001

Tabela 2: Parâmetros dos grupos clínicos: BM, biópsia miocárdica; NYHA; New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do VE; VDFVE, volume diastólico final do VE; VSFVE, volume sistólico final do VE; FM, fibrose miocárdica; e RMC, ressonância magnética cardíaca. \*Parâmetros medidos pela ecocardiografia; † Parâmetros medidos pela RMC.

	<b>Todos (n=52)</b>	<b>PVM (n=37)</b>	<b>DR (n=14)</b>	<b>P todos</b>
Masculino	17 (32.7%)	6 (25%)	11(40.7%)	0.341
Feminino	35 (67.3%)	18 (75%)	16(59.2%)	0.341
Idade (anos)	42.8±12.4	40±10	38.5±20.5	0.0167
NYHA classe funcional				
III	42 (80.7%)	19 (79.1%)	22 (81.4%)	0.272
IV	10 (19.2%)	5 (20.8%)	5 (18.5%)	0.272
Diâmetro diastólico final VE (mm)*	63.3±9.5	203.9± 65.6	240.7±76.8	0.501
Diâmetro sistólico final VE (mm)*	40.6±7.7	70.2±20.6	100.6±43	0.9434
Hipertensão	0	0	0	0
Hipercolesterolemia	4	2	2	-
Diabetes	1	0	1	-
Hipertrigliceridemia	4	2	2	-
Fumante ativo	0	0	0	-
História familiar de DAC	0	0	0	-
FEVE (%)†	62,5±11,5	63.9±2.4	61.4±11.4	0.979
VDFVE (ml) †	235.8±81.8	220.1±63.8	247.5± 95.4	0.203
VSFVE (ml) †	79.1±41.4	76..4±36.6	100.2± 70.1	0.410
Massa VE (g) †	143.4±57,2	129.6±46.3	153.9 ± 64	0.200
Presença de FM na histologia	24 (45.1%)	24 (45.1%)	28 (54,9 %)	< 0,001
Media e FM na histologia (%)	50.9 ±15.9	50.9±15.9	2.74±8.39	0.230
Presença de FM na RMC	16 (30.7%)	16 (31.3%)	28 (54.9 %)	<0.001

- 
- O grupo do PVM apresentou valor significativo maior de idade do que o grupo de DR.
  - Houve prevalência do sexo feminino, da PVM e da classe funcional III.
  - Quanto à fração de ejeção, 19 pacientes apresentaram < 60% (37,2%) e 32 pacientes  $\geq$  60% (62,7%).
  - Em relação à biópsia positiva, 16 pacientes apresentaram hipertrofia de cardiomiócitos (31,3%) e 8 pacientes apresentaram fibrose e hipertrofia de cardiomiócitos (15,6%) considerando-se n=51 pacientes operados.
  - 9 das 24 biópsias positivas não puderam ser analisadas pelo picrossírius, por escassez de material, porém seguiam os mesmos parâmetros na lâmina de hematoxilina–eosina.
  - 27 pacientes apresentavam no pré-operatório hipertensão pulmonar (51,9%).
  - 32 pacientes foram submetidos a plástica mitral e 18 foram submetidos a troca valvar por prótese.
  - 2 óbitos no pós-operatório imediato por ICC no grupo concordante positivo, três pacientes tiveram dificuldade para estabilização no pós-operatório, sendo do grupo concordante positivo: 2 por ICC e um por infecção intra-hospitalar.
  - Considerados 51 pacientes: 1 paciente não fez biópsia e era negativo para RMC / PVM.

Ao final de um ano, mais três pacientes faleceram, no total de 4 pacientes do grupo concordante positivo: um por arritmia, e dois por morte súbita.

Quinze pacientes ainda não atingiram 1 ano de evolução.

Nenhum paciente apresentou reações adversas pelo uso do contraste ou em qualquer fase do estudo.

#### **4.1 Subdivisão de Grupos**

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, conforme resultados da RMC e da biopsia:

#### 4.1.1 Biópsia Miocárdica X RMC

Tabela 3

<b>BM</b>			
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	
positivo	RMC/BM(+)	RMC(+)/BM(-)	Total
	N= 16 (31,3%)	N= 0	N= 16 (31,3%)
<b>RMC</b>			
negativo	RMC(-)/BM(+)	RMC/BM(-)	Total
	N= 7 (13,7%)	N= 28 (54,9 %)	N= 35 (68,6%)
	Total= 23(45%)	Total= 28 (54,9%)	N= 51 (100%)

Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; BM – biópsia miocárdica.

Sensibilidade= 69,6%  
VPP= 100%

Especificidade= 100%  
VPN= 80%

Acurácia= 86,3%; Índice Kappa= 0,715 (p< 0,001).

Portanto, temos boa concordância dos métodos acima.

#### 4.1.2 Comparação da Biópsia Miocárdica no Prolapso de Válvula Mitral e Doença Reumática

Tabela 4

Fibrose	BM				Total	
	PVM		DR			
	N	%	N	%		
<b>positiva</b>	<b>16</b>	<b>68%</b>	<b>7</b>	<b>30,4%</b>	<b>23</b>	<b>35%</b>
<b>negativa</b>	<b>21</b>	<b>75%</b>	<b>7</b>	<b>25%</b>	<b>28</b>	<b>54%</b>
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>72%</b>	<b>14</b>	<b>27%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Onde: BM - Biópsia miocárdica; PVM – Prolapso de válvula mitral; DR – Doença reumática.

Chi-Square test ----- Prob 0,665

Os grupos têm comportamento aproximado perante a biópsia miocárdica.



### 4.1.3 Comparação da RMC no Prolápio de Válvula Mitral e Doença Reumática

Tabela 5

Fibrose	RMC				Total	
	PVM		DR			
	N	%	N	%		
<b>Positiva</b>	<b>10</b>	<b>27%</b>	<b>6</b>	<b>42,8%</b>	<b>16</b>	<b>31%</b>
<b>Negativa</b>	<b>27</b>	<b>75%</b>	<b>8</b>	<b>57,1%</b>	<b>35</b>	<b>68%</b>
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>72%</b>	<b>14</b>	<b>27%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; PVM – Prolápio de válvula mitral; DR – Doença reumática.

Chi square test -----Prob 0,475

O grupo de DR apresentou maior positividade para fibrose pela RM.

#### 4.1.4 Comparação da Biópsia miocárdica com a Ressonância Magnética em relação ao Prolápio de Válvula Mitral

Tabela 6

Para o prolápio de válvula mitral						
RMC	BM				Total	
	+		-			
	N	%	N	%		
positiva	10	27%	6	42,8%	16	27%
negativa	6	16,2%	21	56,7%	27	72,9%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>43,2%</b>	<b>21</b>	<b>56,7</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>

Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM - Biópsia miocárdica.

Sensibilidade= 62,5%  
VPP= 100%

Especificidade= 100%  
VPN= 77,8%

Acurácia= 83,8%; Índice Kappa= 0,654 (p< 0,001)

Portanto, existe boa concordância nos métodos acima.

Tabela 7

Para a Doença reumática						
RMC	BM				Total	
	+		-			
	N	%	N	%	N	%
Positiva	6	42,8%	0		6	27%
Negativa	1	7,14%	7	50%	8	72,9%
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>50%</b>	<b>7</b>	<b>42,8%</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>

Onde: RMC - Ressonância magnética cardíaca; PVM – Prolápio de válvula mitral; DR – Doença reumática; BM - Biópsia miocárdica.

Sensibilidade= 85,7%  
VPP= 100%

Especificidade= 100%  
VPN= 87,5%

Acurácia= 92,9%; Índice Kappa= 0,857 (p< 0,001)

A Ressonância Magnética teve ótima concordância com a Biópsia Miocárdica.

#### 4.1.5 Comparação entre Fração de ejeção e Biópsia miocárdica em relação ao Ecocardiograma e à Ressonância Magnética nos grupos clínicos

Tabela 8

		<b>PVM BM+</b>	<b>PVM BM-</b>	<b>FR BM+</b>	<b>FR BM-</b>
<b>FE (%) RMC</b>	<b>&gt; 60%</b>	9 28,1%	12 37,5%	4 26,6%	6 40%
	<b>&lt; 60%</b>	3 9,35%	8 25%	2 13,3%	3 20%
<b>FE (%) ECO</b>	<b>&gt; 60%</b>	8 24,4%	14 42,4%	4 28,5%	3 21,4%
	<b>&lt; 60%</b>	3 9,09%	8 24,4%	1 7,14%	6 42,8%

Onde: RMC - Ressonância magnética cardíaca; FE – fração de ejeção; PVM – Prolapso de válvula mitral; DR – Doença reumática; BM - Biópsia miocárdica.

Os grupos foram semelhantes em relação à fração de ejeção.

#### 4.1.6 Comparação da Fibrose Miocárdica com as Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca

Tabela 9

RMC	total	BM+	BM-	p
FE%	62,5±11,7	63,9±12,4	61,4±11,4	0,469
VDF ml	235,8±81,8	220,1±63,8	247,5±95,4	0,249
VSF ml	79,1±41,4	76,4±36,6	100±70,1	0,135
IMVEg	143,4±57,2	129,6±46,3	153,9±64	0,138

Onde: RMC - Ressonância magnética cardíaca; FE – fração de ejeção; VDF – Volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; IMVE – Índice de massa ventricular esquerda; BM - Biópsia miocárdica.

As variáveis não apresentaram diferenças estatísticas significativas.

#### 4.1.7 Comparação das variáveis da Ressonância Magnética e biópsia miocárdica com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação ao Prolapso de Válvula Mitral

Tabela 10

RMC	BM+	BM-	p
FE%	63,2±13,7	62,2±12	0,822
VDF ml	228,2±63,4	249,8±102,7	0,462
VSF ml	79,3±40,9	101±78,1	0,308
IMVE g	139,3± 51	161±69,5	0,3112

Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; BM – biópsia miocárdica; FE – Fração de ejeção; VDF – volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; IMVE - índice de massa ventricular esquerda.

As variáveis não obtiveram diferença estatística no PVM.

#### 4.1.8 Comparação das variáveis da Ressonância Magnética e biópsia com os resultados obtidos do grupo de estudos em relação à Doença Reumática

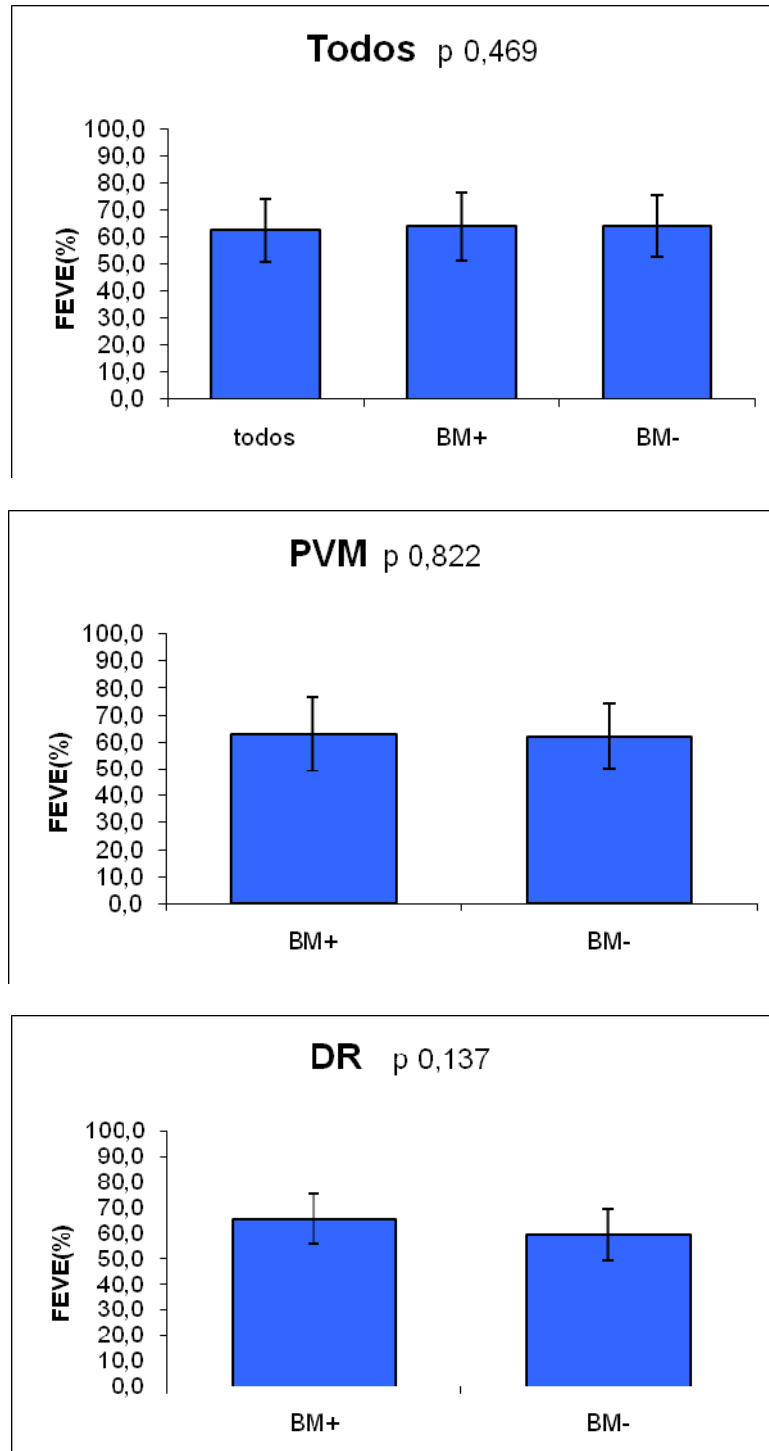
Tabela 11

RMC	BM+	BM-	p
FE%	65,3±9,8	58,9±10	0,1372
VDF ml	203,9±65,6	240,7±76,8	0,401
VSF ml	70,2±26,3	100,6±43	0,220
IMVEg	98,4±13,1	131,6±38,3	0,109

Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM – Biópsia miocárdica; FE – Fração de ejeção; VDF – Volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; IMVE - Índice de massa ventricular esquerda.

As variáveis não apresentaram diferença estatística na Doença Reumática.

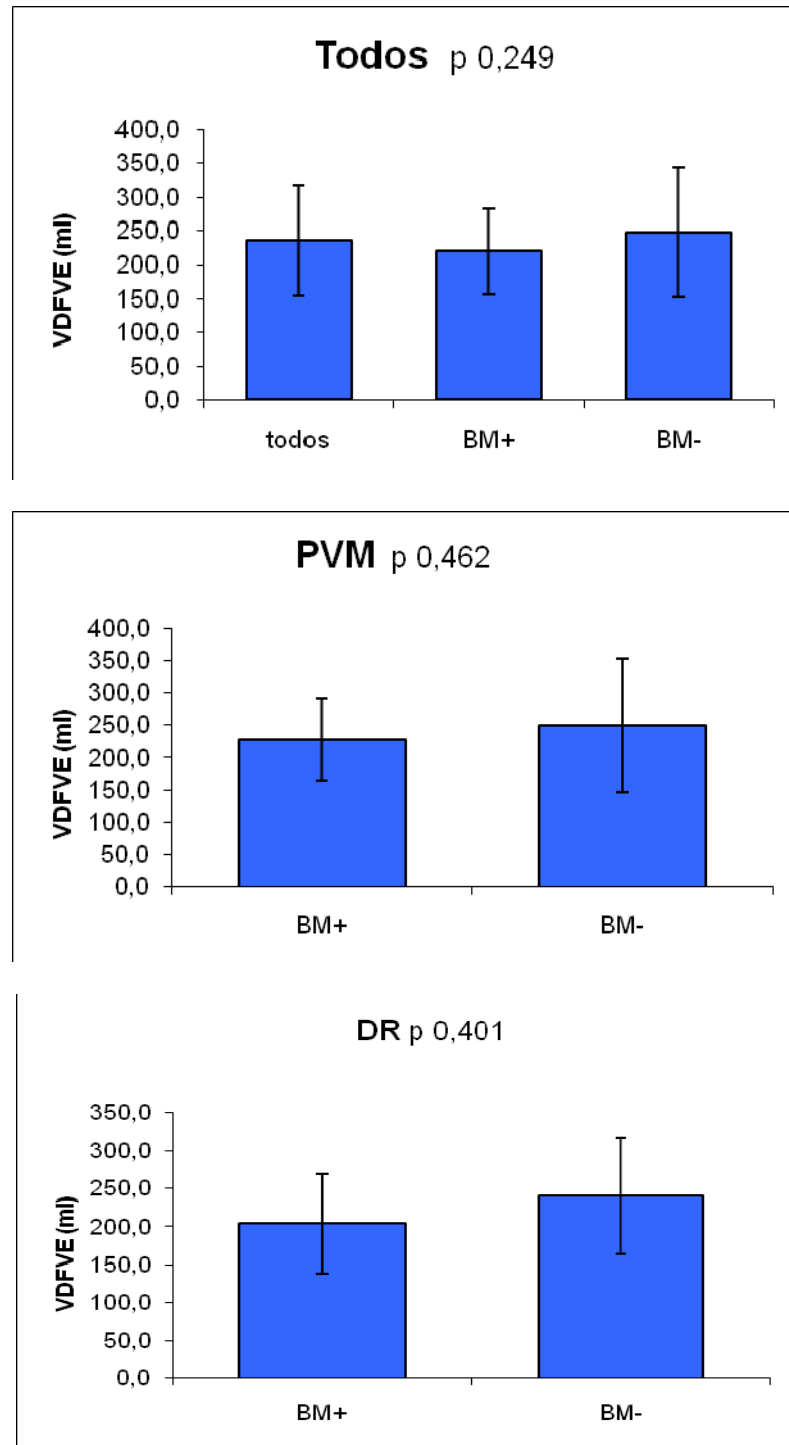
Gráfico 1

**Variáveis da RMC e Biópsia miocárdica**

Gráficos de barras ilustrando a FEVE (%) entre pacientes com e sem regiões focais de FM na RMC em todos pacientes, no PVM e DR. Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM – Biópsia miocárdica; FEVE – Fração de ejeção do VE; FM – Fibrose miocárdica.

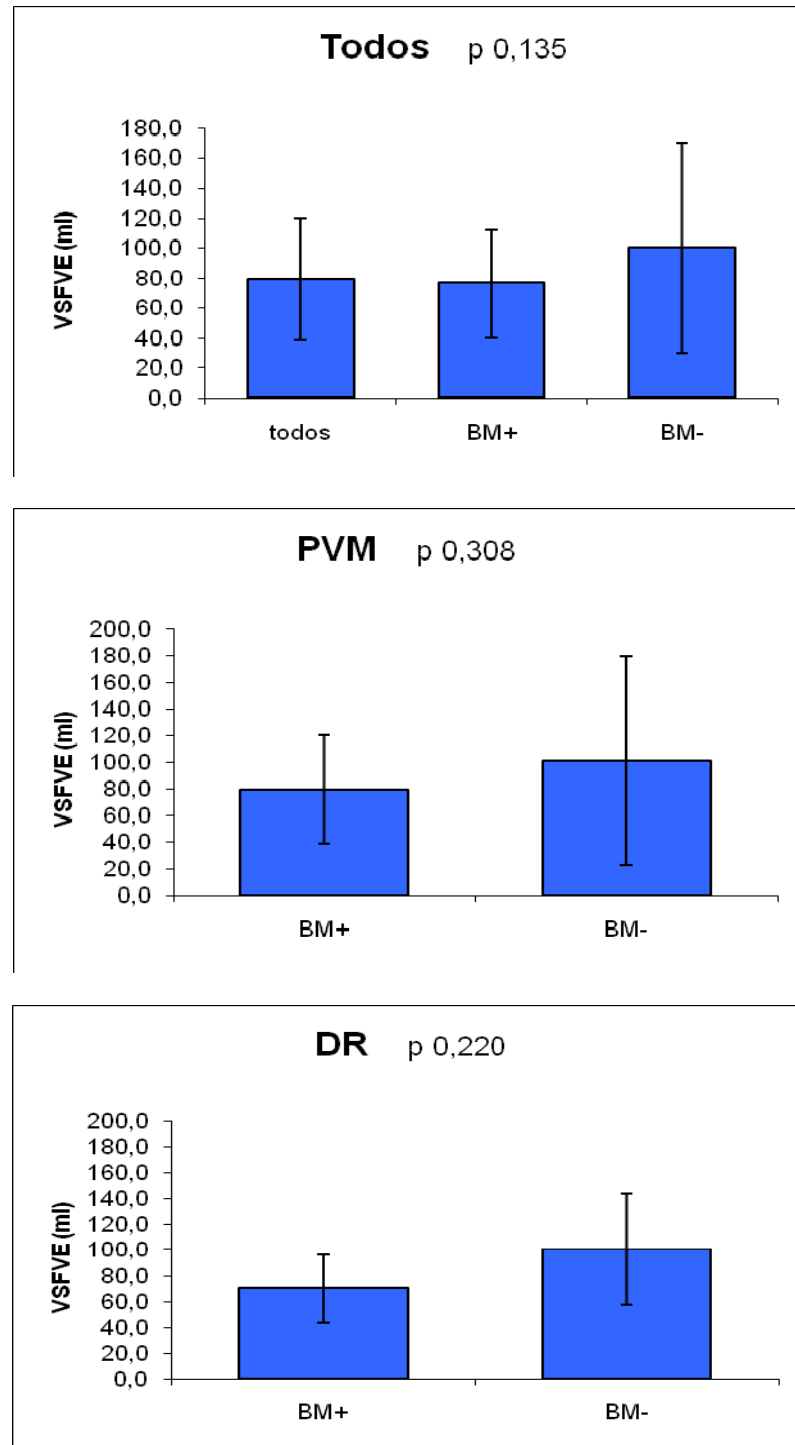


Gráfico 2



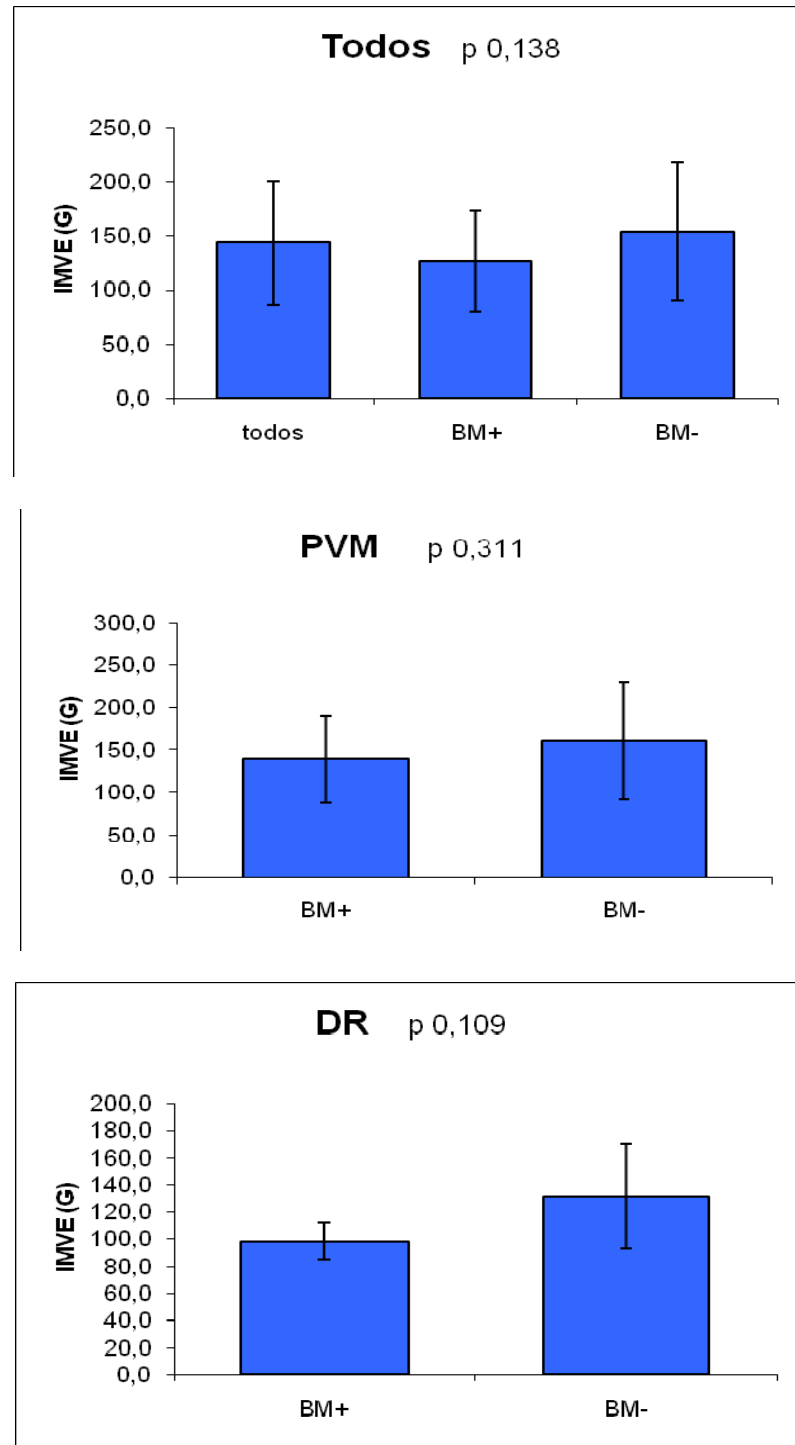
Gráficos de barras ilustrando a VDFVE (ml) entre pacientes com e sem regiões focais de FM na RMC em todos pacientes, no PVM e DR. Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM – Biópsia miocárdica; VDFVE – Volume diastólico final do VE; FM – Fibrose miocárdica.

Gráfico 3



Gráficos de barras ilustrando a VSFVE (ml) entre pacientes com e sem regiões focais de FM na RMC em todos pacientes, no PVM e DR. Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM – Biópsia miocárdica ; VSFVE – Volume diastólico final do VE; FM – Fibrose miocárdica.

Gráfico 4



Gráficos de barras ilustrando a IMVE (g) entre pacientes com e sem regiões focais de FM na RMC em todos pacientes, no PVM e DR. Onde: RMC – Ressonância magnética cardíaca; BM – Biópsia miocárdica; IMVE – Índice de massa do VE; FM – Fibrose miocárdica.

#### 4.1.9 Comparação da Ressonância Magnética e do Ecocardiograma no diagnóstico do refluxo mitral

Tabela 12

	RMC	ECO
Refluxo leve	4 (7,69%)	1 (1,9%)
Refluxo moderado	21 (40,3%)	11 (21,15%)
Refluxo importante	27 (51,9%)	40 (76,9%)

Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; ECO – Ecocardiograma.

#### 4.1.10 Aspectos histológicos

No grupo em que foi feita a lâmina com picrossirius, foi avaliada a fração de volume de colágeno, que teve percentagem de fibrose média de 50,9% (DP  $\pm$ 15,54).

No PVM, a média foi  $54 \pm 18,10\%$  e, na DR,  $48,8 \pm 24,4\%$ .

#### 4.1.10.1 Porcentagem média de fibrose e ECO

Valores do coeficiente de correlação entre a fibrose e as variáveis do ECO.

Tabela 13

% fibrose		FE	DD	DS	VDF	VSF	AE
Média	r	-0,040	0,634	0,644	0,429	0,004	0,598
	p	0,889	<b>0,011</b>	<b>0,010</b>	0,111	0,990	<b>0,019</b>
	n	15	15	15	15	15	15

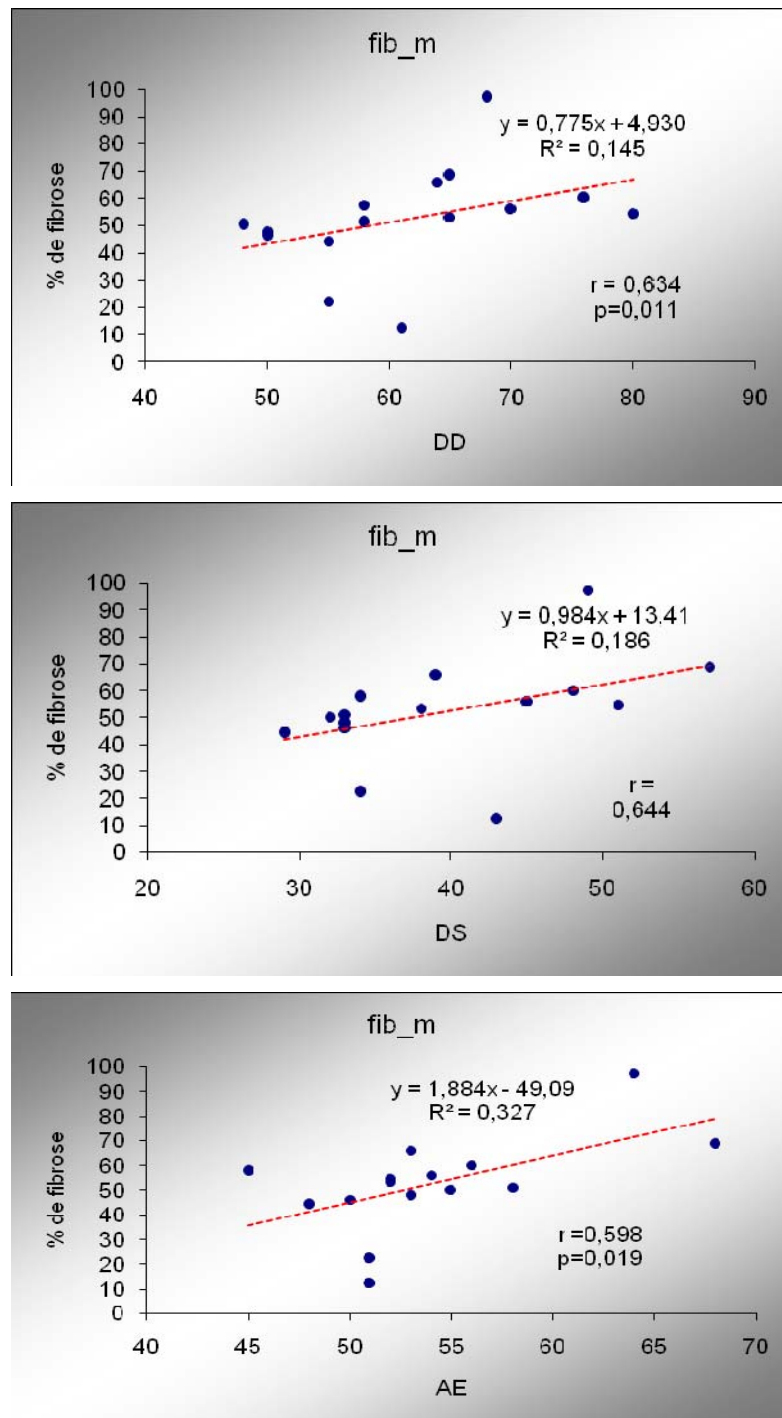
Onde: FE - Fração de ejeção do VE; DD - diâmetro diastólico do VE; DS - diâmetro sistólico do VE; VDF - volume diastólico final do VE; VSF - volume sistólico final do VE; AE - átrio esquerdo.

Observe-se que a porcentagem de fibrose apresenta correlação positiva e significativa com o DD, DS e AE.

Portanto, quanto maior esses valores maior a porcentagem de fibrose.

Os gráficos são somatórias das porcentagens médias de fibrose encontradas nas lâminas *versus* a variável do método diagnóstico.

Gráfico 5



Gráficos de correlação de Pearson ilustrando a relação entre a porcentagem média de fibrose determinada pela análise histológica e parâmetros do VE e o EcoDopplercardiograma em pacientes com IMC severa. Onde: FM - Fibrose miocárdica; DD - diâmetro diastólico do VE; DS - diâmetro sistólico do VE; AE - átrio esquerdo.

Valores do coeficiente de correlação entre a fibrose e as variáveis da RMC.

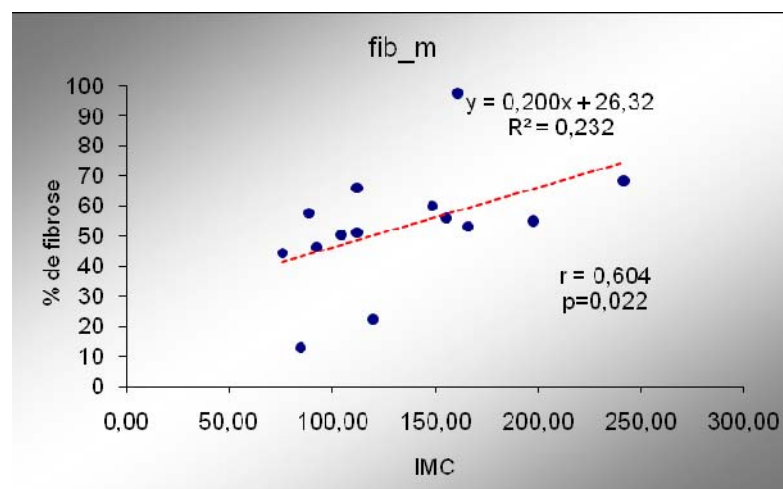
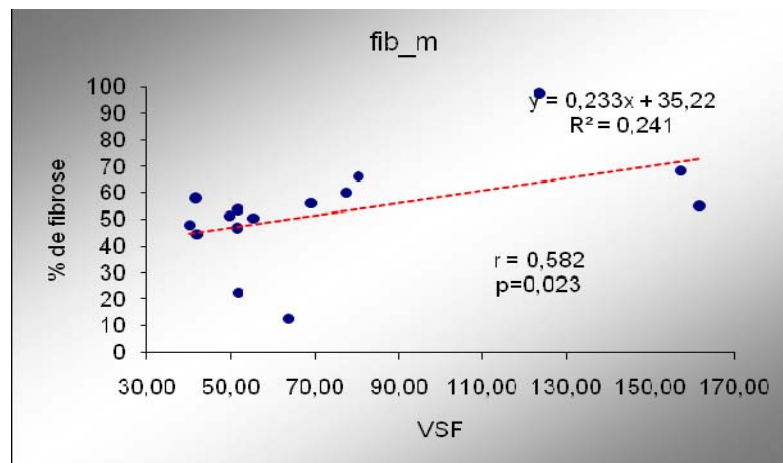
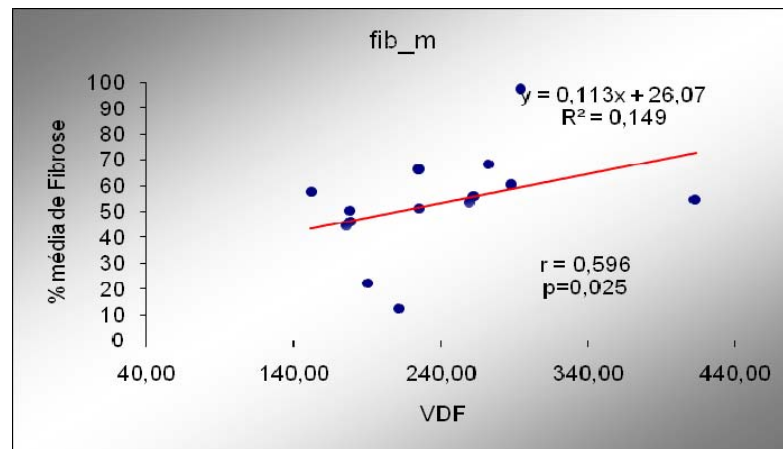
Tabela 14

% fibrose		VDF	VSF	FE	IMVE	FR
Media	r	0,596	0,582	-0,459	0,604	0,280
	p	<b>0,025</b>	<b>0,023</b>	0,098	<b>0,022</b>	0,354
	n	14	15	14	14	13

Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; FE – Fração de ejeção; VDF – volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; IMVE - índice de massa ventricular esquerda; FR – fluxo regurgitante.

Observe-se que a % de fibrose apresenta correlação positiva e significativa com o VDF, VSF e IMVE. Portanto, quanto maior esses valores maior a porcentagem de fibrose.

Gráfico 6



Gráficos de correlação de Pearson ilustrando a relação entre a porcentagem média de fibrose determinada pela análise histológica e parâmetros do VE e a RMC em pacientes com IMC severa. Onde: VDF – volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; IMVE - índice de massa ventricular esquerda; FM – fibrose miocárdica.



#### 4.1.10.2 Comparação da Porcentagem de Fibrose com a FE da RMC

##### Estudo da porcentagem média de fibrose nos grupos de FE (RMC)

Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da porcentagem média de fibrose, segundo o grupo de FE (RMC):

Tabela 15

FE	% fibrose	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
<= 60	Média	6	48,42	18,90	12,66	68,45	52,59	0,776
> 60		9	55,46	20,04	22,35	97,28	53,38	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Onde: FE – fração de ejeção; n – número de pacientes estudados; dp – desvio padrão.

Portanto, os grupos acima não apresentam diferença significativa, em relação à porcentagem de fibrose.

#### 4.1.10.3 Estudo da porcentagem média de fibrose em relação ao resultado da RMC

Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da % de fibrose, segundo o grupo da RMC:

Tabela 16

RMC	% fibrose	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
+	Média	6	58,03	9,07	44,37	68,45	58,93	0,181
-		9	49,06	23,66	12,66	97,28	50,46	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

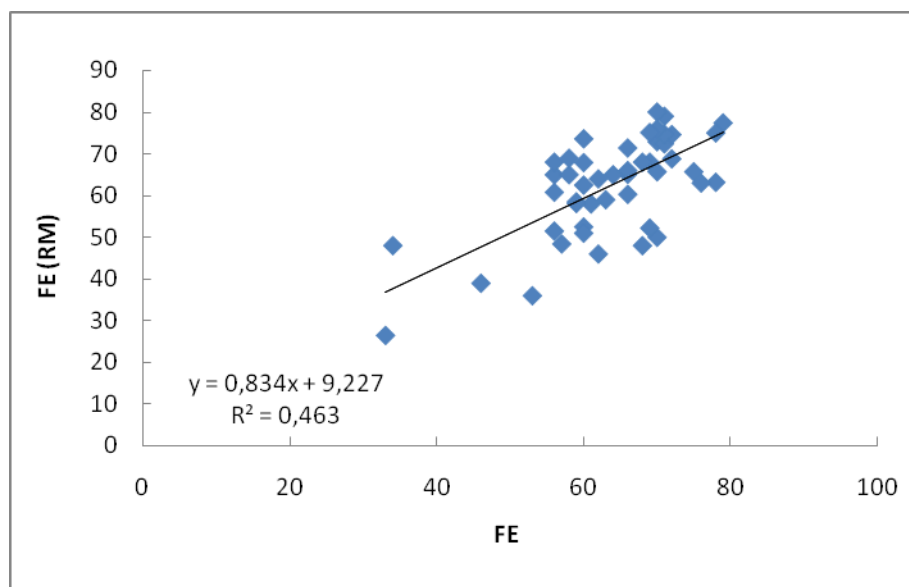
Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; n – número de pacientes estudados; dp – desvio padrão.

Portanto, os grupos acima não apresentam diferença significativa, em relação à % de fibrose.

#### 4.1.10.4 Função Ventricular Esquerda

A função ventricular esquerda, aqui medida pela Fração de Ejeção do VE, apresentou sobreposição de dados do Ecocardiograma em relação à RMC, conforme gráfico de regressão analítica abaixo:

Gráfico 7

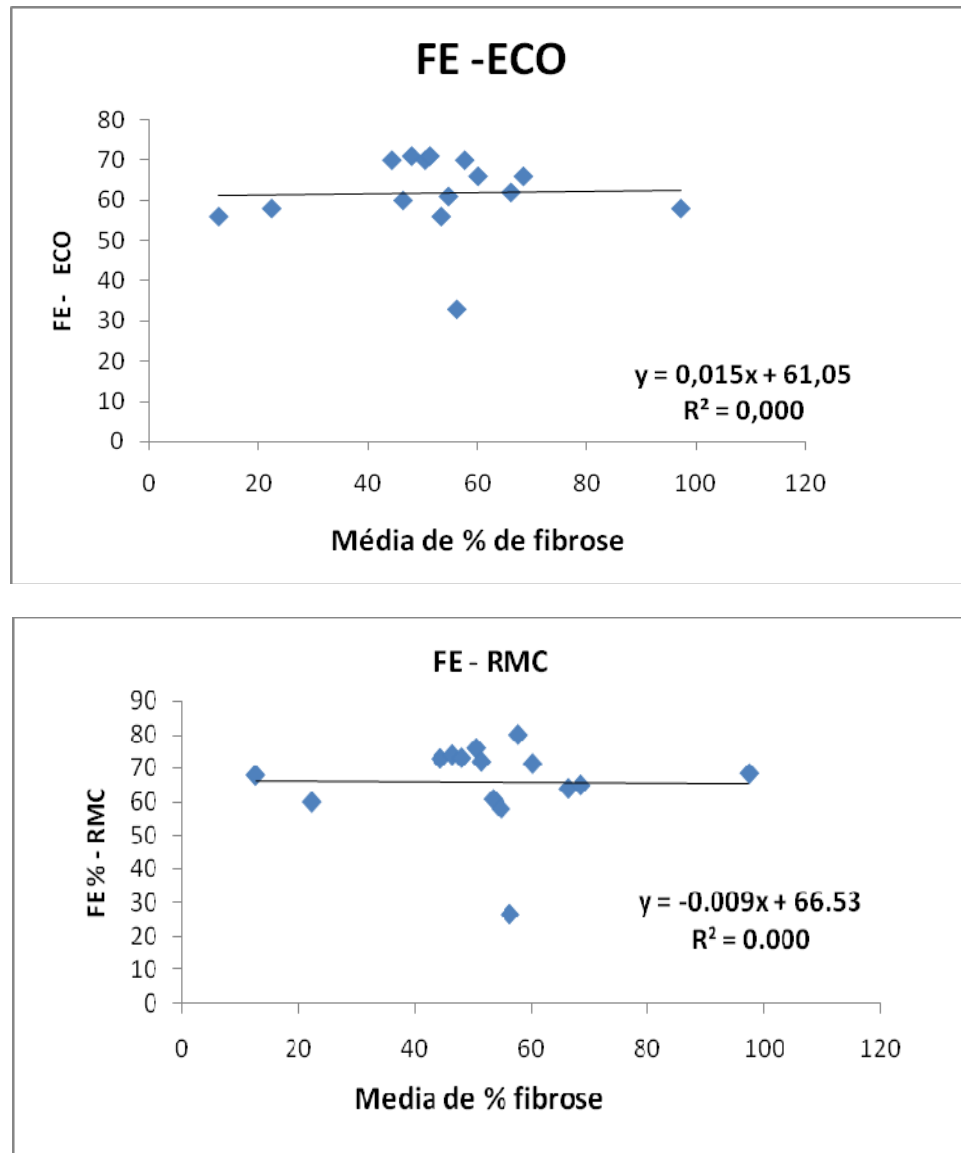


Correlação das FE RMC e ECO

Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; ECO - Ecocardiograma; FE – fração de ejeção.

Porém a FE da RMC e do Ecocardiograma não obtiveram correlação com a fibrose miocárdica, conforme gráficos abaixo:

Gráfico 8



Onde: RMC – ressonância magnética cardíaca; ECO - Ecocardiograma; FE – fração de ejeção.

## **5. DISCUSSÃO**

---

## 5.1 Considerações preliminares

A constatação da fibrose miocárdica, associado ao remodelamento ventricular esquerdo, na história natural da IMC, tem sido tradicionalmente fundamentada em método anátomo-patológico invasivo, cirúrgico (biópsia miocárdica) e/ou *post mortem* (necrópsia).

É desejável que haja disponibilidade pelo clínico de métodos capazes de detectar a fibrose miocárdica ao longo da história natural, assim permitindo que esta informação possa ser considerada no desenvolvimento do raciocínio clínico pré-operatório.

Essas modificações podem ser permanentes, levando a uma disfunção miocárdica com sintomas<sup>(60)</sup>.

O remodelamento cardíaco é determinado por um processo geral no qual existe depósito de colágeno, entre os miócitos, para adaptação à nova condição de trabalho<sup>(61,62)</sup>.

A fibrose miocárdica por aumento da concentração de colágeno é multifatorial e causada pelo envelhecimento, isquemia, hormonal e processos inflamatórios que levam à morte celular, devido à apoptose ou necrose<sup>(55)</sup>.

---

Esse processo de adaptação é associado a muitas mudanças na expressão de determinados genes, gerando alteração da microcirculação com hipertrofia e fibrose<sup>(54,61,62,63)</sup>.

Na prática clínica, a fibrose miocárdica é um dos componentes admitidos na patogênese da ICC, determinante crucial de heterogenicidade, levando a um aumento da tensão diastólica da parede e disfunção sistólica com alteração do relaxamento do VE.

Estudos recentes<sup>(24,57)</sup> demonstram que a hipertrofia ventricular é o maior componente do remodelamento ventricular.

Nigri<sup>(24)</sup> observou que na valvulopatia aórtica o tipo de remodelação ventricular adaptativa, hipertrofia concêntrica ou excêntrica expressar-se-iam de modo semelhante à RMC ao longo da esperada ocorrência de FM na história natural destas valvopatias, demonstrando, que a RMC é adaptável ao que se conhece sobre a história natural da lesão valvar aórtica, que lhe confere utilidade metodológica para uso do cardiologista.

Nosso estudo comprovou a eficácia da RMC como método não invasivo, capaz de identificar a fibrose miocárdica na IMC importante, associada à dilatação ventricular, assim como Nigri<sup>(24)</sup>.

Discutir-se-á, a seguir, as peculiaridades desses resultados, à luz dessa apreciação global.

## 5.2 Biópsia miocárdica e FM

No presente estudo, obtivemos 25 casos (49,0%) positivos de FM nas biópsias miocárdicas coradas com Hematoxilina-Eosina.

Na confirmação diagnóstica com picrosírius, estes dados revelaram uma percentagem média de fibrose de  $50,9\% \pm 15,5$ .

O grupo negativo para FM demonstrou área de percentagem média de fibrose 2,74% (DP $\pm$  8,39), conforme observado na literatura<sup>(54,55,60-62)</sup>.

Quanto aos grupos clínicos, o PVM (16 casos - 69.5%) não apresentou diferença significativa da biópsia miocárdica positiva em relação a DR (7 casos 30.4%) com  $p= 0,655$ , sugerindo que, mesmo que exista um comprometimento miocárdico como um todo na DR, nos primeiros surtos inflamatórios não existe lesão significativa que produza fibrose e que o processo pode ser reversível.

As colorações com Hematoxilina–Eosina e picrosírius são métodos de avaliação da FM complementares, servindo a HE para a avaliação qualitativa de hipertrofia de cardiomiócitos e FM, e o picrosírius quantitativo para FM.

Avaliamos os grupos clínicos pela percentagem média de fibrose não havendo diferença significativa entre eles.

O corante Hematoxilina–Eosina é capaz de detectar FM em grandes grupos, sendo usado como *screening*. A confirmação com picrosírius em lâminas positivas para FM serviu como base para validar a experiência local<sup>(52,54)</sup>.



Esse resultado é decorrente da fase da história natural da doença em que os pacientes aqui estudados encontram-se, ou seja, no aparecimento de sintomas e Classe funcional III e IV do NYHA.

### **5.3 Ressonância Magnética Cardíaca e Fibrose Miocárdica**

A RMC detectou áreas de FM pequenas, focais e lineares, da mesma forma que Nigri<sup>(24)</sup> na IAO e EAO, em desacordo com as observações encontradas em outros estudos para cardiopatias isquêmicas e hipertróficas<sup>(63)</sup>.

Uma razão para explicar esta situação é de que as modificações estruturais que se desenvolvem durante a história natural da doença valvar mitral são lentas e difusas, ou seja, não envolvem o VE como um todo.

Provavelmente, valvulopatias em que exista miocárdio viável e com lesões difusas evoluam diferente daquelas em que existe fibrose intensa e sem viabilidade, explicando a diferença entre o grau de fibrose média encontrado no presente estudo, em relação ao encontrado em outras etiologias.

A RMC foi positiva e concordante com a BM em 16 casos (31,3%).

As lâminas concordantes positivas apresentaram porcentagem média de fibrose de 50,9% ( $\pm 15,69$ DP).

A RMC foi negativa e concordante com a BM em 28 casos (54,9%), com porcentagem média de fibrose de 2,74% (DP $\pm$  8,39).

---

A comparação entre a BM e a RMC demonstrou que quando os métodos são concordantes e negativos as chances de existir FM são mínimas devido a grande especificidade.

A porcentagem mínima de fibrose detectada na BM e pela RMC foi de 12,66% ( $\pm$  23,66).

Os resultados discordantes (13,73%) comportaram-se como falsos negativos, revelando que existe uma porcentagem mínima de fibrose (FVC média= 11,74%) da qual a RMC, pelo método de RTM, não consegue captar dentro de um limite ou linha de corte, estando essa porcentagem associada à hipertrofia de cardiomiócitos (6 casos / 85,7%) ou porque não poderia ser realmente observada, evidenciando uma limitação do método.

O que se poderia pensar é que a RMC comporta-se de maneira útil na ausência de FM; tendo poder limitado no início da ocorrência de FM e voltaria a adquirir utilidade, quando uma cogitada linha de corte fosse ultrapassada.

A RMC não sofreu influência da fração de ejeção na detecção de FM, sendo que, mesmo quando a fração de ejeção era baixa, a FM comportava-se de maneira semelhante ao normal, confirmando os dados de literatura<sup>(1)</sup>.

As variáveis VDF, VSF e IMVE da RMC apresentaram ótima correlação com a porcentagem média de FM, sendo que, quanto maiores os volumes e massa ventriculares, conseqüentemente maiores diâmetros sistólico e diastólico do VE, maior a probabilidade de se encontrar FM, não estando associados à FE diminuída, assim como os achados de literatura.

---

Obtivemos resultados diferentes dos encontrados por Nigri<sup>(24)</sup> em relação a percentagem média de fibrose nas BM negativas.

Acredita-se que por se tratar de estudo de doenças diferentes, a percentagem média de FM captada também é diferente, e essa explicação encontrar-se-ia na história natural da doença na IMC, que é lenta, e ainda, que o envolvimento até a lesão do VE ocorre após décadas, enquanto que, na patologia aórtica, o desenvolvimento é rápido e o envolvimento do VE é direto<sup>(1,24)</sup>.

Estudos recentes com RMC, em corações normais e com lesão, comparados com BM *post mortem*, chegaram a cifras de FM reconhecidas pela RMC de  $1,39\% \pm 0,26$  nos miocárdios normais e distribuição de gadolínio na grandeza de  $0,17\% \pm 0,05$ <sup>(64)</sup>.

A diferença de captação da RMC é dependente do equipamento, técnica e qualidade de imagens usadas neste estudo.

Pode-se afirmar, com estes resultados, que, perante a história natural da IMC pura, o método de RTM da RMC consegue prover informações, com acurácia, sobre a inexistência de FM, mas que tem limitação moderada em encontrar FM no PVM do que na DR.

Portanto, fica claro que a RMC deve ser usada como método diagnóstico de FM na IMC pura importante sem sinais de disfunção ventricular, servindo ao cardiologista como ferramenta importante para a decisão clínica.

## 5.4 Os Grupos Clínicos e a Biópsia Miocárdica

Na comparação da IMC na PVM e DR, a RMC demonstrou boa acurácia (86,3%), em relação à fibrose miocárdica como um todo, identificando corretamente indivíduos positivos e negativos para fibrose, com maior expressividade na DR 92,9% do que no PVM, cujo resultado foi 83,8%.

A RMC demonstrou ser mais sensível à fibrose decorrente da DR (85,7%) do que no PVM (62,5%), porém, com especificidade de 100% nas duas patologias, definindo corretamente os pacientes que, efetivamente, não possuíam fibrose miocárdica.

Os resultados falso negativos foram em maior número no PVM (16,22%) em relação a DR (7.14 %).

Existe um comportamento igual na distribuição de FM no PVM e na DR, considerando-se um envolvimento do miocárdio como um todo, na DR, onde a FM não é maior nesta doença do que na PVM.

Houve uma sobreposição dos resultados da BM e da RMC demonstrando boa concordância entre os métodos, tanto no PVM quanto na DR, ou seja, a RMC é capaz de distinguir a FM da mesma forma que a BM, na IMC de diferentes etiologias.

Não houve influência da FE na determinação da FM pela BM e pela RMC nos dois grupos, ou seja, mesmo quando a FE era diminuída, a FM comportou-se da mesma forma.

---

Não houve diferença na detecção da FM pela RMC e pela BM entre os grupos estudados mostrando alta especificidade, porém sendo mais sensível na DR do que na PVM.

## 5.5 Considerações Finais

A FM que aparece no decorrer do processo de história natural da insuficiência mitral crônica, desenvolve-se de maneira lenta, apresentando, numa fase precoce, lesão miocárdica mínima com difícil acesso a qualquer método diagnóstico, incluindo a RMC.

No período em que a sintomatologia torna-se exuberante, a RMC detecta FM linear, difusa e fina com resultados que se sobrepõem aos da BM, considerada “gold standart”.

Porém, existe uma fase de transição onde há hipertrofia miocárdica como processo adaptativo do VE, em que a FM ainda não pode ser aferida, mas sabe-se que ela existe e que na RMC comporta-se como casos discordantes, ou seja, casos falso-negativos em que a hipertrofia miocárdica esconde a FM, e que nenhum exame diagnóstico pode confirmar sua existência.

Resta ainda saber, em estudos futuros, o benefício e em que casos usar esta nova experiência diagnóstica, mas em nosso estudo pudemos concluir que o RTM da RMC é um método diagnóstico da FM na IMC importante, fácil, não invasivo e precoce, que pode ser usado inicialmente

nas fases mais avançadas da doença, e que pode auxiliar o clínico na tomada de decisão, quando este se encontrar com dúvidas em relação ao tratamento do paciente assintomático que ainda apresenta reserva miocárdica.

## **6. CONCLUSÕES**

---

1. A RMC demonstrou concordância com a BM em relação aos achados de FM na IMC, sendo eficiente para o acompanhamento da história natural da doença.
2. Existe correlação positiva e significativa entre a porcentagem de fibrose com o VDF, VSF e IMVE da RMC e com o DD, DS e AE do Ecocardiograma. Portanto, quanto maiores esses valores, maior a % de fibrose.
3. Não houve correlação significativa entre a fração de ejeção da RMC e a fibrose miocárdica.
4. O PVM teve maior idade quanto à expressão dos sintomas e indicação cirúrgica do que a DR.
5. Não houve diferença entre as diferentes etiologias em relação à porcentagem média fibrose nos grupos estudados.



## **7. REFERÊNCIAS**

---

1. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaf HV, Tajik AJ. "Quantitative determinants of outcome of asymptomatic mitral regurgitation." *N Engl J Med.* 2005; 875-83.
2. Otto, C.M.; Bonow, R.O. "Valvular Heart Disease - Braunwald's Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine" - 8<sup>th</sup> Edition - Saunders Elsevier - 2008 Cap.62 pg 1657-1669.
3. Condado JA, Vélez-Gimón M. "Catheter-based approach to mitral regurgitation." *J Interv Cardiol.* (2003): 523-34.
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. "ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons" *Circulation* 2006 Aug 1;114(5): 450-527.
5. Conway MA, Bottomley PA, Ouwkerk R, Radda GK, Rahagopalan B. "Mitral Regurgitation Impaired Systolic Function, Eccentric Hypertrophy, and Increased Severity Are Linked to Lower Phosphocreatine/ATP Ratios in Humans." *Circulation* (1998): 1716-23.
6. Krayenbuehl, Hans, P, Otto M Hess. "Chronic Valvular Insufficiency." In: William W. Parmley, Kanu Chatterg. *Cardiology-Physiology, Pharmacology, Diagnosis.* Lippincott-Raven Publishers, 1995. 1-11.
7. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A. "Recommendations for Evaluation of Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography* 2003, 16 ed.: 777-802.

8. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. "Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart." *Circulation* 1998: 1949-1984.
9. Barlow, JB, Pococ WA. "The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks." *Md State Med J*. February de 1963: 76-7.
10. Ronan JA. "Systolic clicks and late systolic murmurs intracardiac. Phonocardiographic evidence of their mitral valve origin." *Am. Heart J*. september 1965: 319-25.
11. Borges F, Barbosa MLA, Borges RB, Pinheiro OC, Cardoso C, Bastos C, Aras R. "Características Clínicas Demográficas em 99 Episódios de Febre Reumática no Acre, Amazônia Brasileira." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (2006): 111-114.
12. Araújo CGS, Chaves CPG. "Prolapso da Valva Mitral em Mulheres Adultas: características clínicas, fisiológicas e cineantropométricas." *Revista da SOCERJ* 20.2 (2007): 112-120.
13. Pellerin D, Brecker S, Veyrat C. "Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse." *Heart* 88 (2002): iv20-iv28.
14. Griffin BP. "Timing of Surgical Intervention in Chronic Mitral regurgitation. Is vigilance Enough?" *Circulation* May de 2006: 2169-2172.
15. Grinberg M, Rossi EG. "Aspectos práticos da abordagem terapêutica de pacientes com disfunção ventricular secundária a valvopatia." *Arq. Bras. Cardiol.* janeiro-fevereiro de 2004.
16. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. "Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation." *Circulation* 2006: 2238-44.
17. Khanna D, Miller AP, Nanda NC, Ahmed S, Lloyd SG. "Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Assessment of Mitral Regurgitation Severity Usefulness of qualitative and semiquantitative techniques." *Echocardiography* 22.9 (2005): 748-769.

18. Thomas JD. "Dopple Echocardiographic assessment of valvar regurgitation." *Heart* .2002: 651-57.
19. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG, Gross MD. "Impared left ventricular contrarille function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction." *J Am Coll Cardiol*.1993: 239-250.
20. Starling MR. "Effects of valve surgery on left ventricular contractile fncction in patients with long-term mitral regurgitation." *Circulation* 1995: 811-818.
21. Katherine CW, Lima JAC. "Noninvasive Imaging of Myocardial Viability." *Circulation Research* 2003;93: 1146.
22. Gerald MP, Lynne H, D. Mark. "Clinical use of cardiovascular Magnetic Resonance." *Circulation* 2003;108: 647-653.
23. Thomsom LE, Kim RJ, Judd RM. "Magnetic resonce imaging for the assessment of myocardial viability." *J Magn Reson Imaging* .2004;19: 771-788.
24. Nigri M. *Fibrose miocárdica em valvopatia aórtica. Estudo comparado pela ressonância magnética cardíaca*. [Tese].São Paulo. Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo; 2004.
25. Franke A, Kuhl HP. "New Imaging Methods in the Diagnosis of Mitral Regurgitation." *HERZ*. February 2006: 22-29.
26. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, Ramires JA. "Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity." *Am Coll Cardiol*. Oct 2005 46(8): 1553-8.
27. Hundley WG, Li HF, Willard JE, Landau C, Lange RA, Meshack BM, Hillis LD, Peshock RM. "Magnetic Resonance Imaging Assessment of Severity of Mitral Regurgitation-Comparison with Invasive Techniques." *Circulation* 1995: 1151-1158.
28. Masci PG, Dymarkowisk S, Bogaert J. "Valvular Heart Disease: What does cardiovascular MRI add?" *Eur Radiol* 2007: DOI 10.1007/s00330-007-0731-x-Eletronic supplementary.

29. Glockner JF, Johnston DL, McGee KP. "Evaluation of Cardiac Valvular Disease with MR Imaging:Qualitative and Quantitative Techniques." *Radiographics*. 1 january 2003, 23 ed: e9-abstract.
30. Schwitter J. "Valvular Heart Disease: Assessment of Valve Morphology and Quantification Using MR." *Herz* 2000;25(4): 342-355.
31. Assey ME, Spann JF Jr. "Indication for valve replacement." *Clin Cardiol*. 1990;13: 81-88.
32. Rappaport E. "Natural history of aortic and mitral valve disease." *Am J Cardiol*. 1975;35: 221-227.
33. Michel PL, lung B, Jaoude AS. "The effect of left ventricular systolic function on long term survival in mitral and aortic regurgitation." *Journal Heart Valve Disease*.1995;4: 160-169.
34. Nigri M, Rochitte CE, Tarasoutchi F, Grinberg M. "A ressonância magnética como método propedêutico em valvopatia." *Arquivos Brasileiras de Cardiologia*. 2006; 87.
35. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, Enriquez-Sarano M. "B-typenatriuretic peptidein organic mitral regurgitation:determinants and impacpt on outcome." *Circulation* 2005: 2391-2397.
36. Khanna D, Miller AP, Nanda NC, Ahmed S, Lloyd SG. "Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Assessment of Mitral Regurgitation Severity Usefullness of qualitative and semiquantitative techniques." *Echocardiography* 2005; 22.9: 748-769.
37. Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. "Assessment of mitral regurgitation." *Heart* 2002;88: 11-19.
38. Lederbogen F, Rottbauer W, Krahe T, Schanzenbächer P, Nellessen U. "Noninvasive quantification of aortic and mitral insufficiency. Comparison of dynamic magnetic resonance imaging and Doppler color echocardiography." *Dtsch Med Wochenschr*. 1994;119.17: 611-7.
39. Westenberg JJ, Doornbos J, Versteegh MI, Bax JJ, van der Geest RJ, de Roos A, Dion RA, Reiber JH. "Accurate quantitation of regurgitant volume with MRI in patients selected for mitral valve repair." *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27: 462-467.

40. Stork A, Franzen O, Ruschewski H, Detter C, Müllerleile K, Bansmann PM, Adam G, Lund GK. "Assessment of functional anatomy of the mitral valve in patients with mitral regurgitation with cine magnetic resonance imaging: comparison with transesophageal echocardiography and surgical results." *Eur Radiol.* 2007;1712: 3189-98.
41. Lee R, Halusk B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick Th. "Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation." *Heart* .2005;91: 1407-1412.
42. Kizilbash AM, Hundley WG, Willett DL, Franco F, Peshock RM, Grayburnn PA. "Comparison of Quantative Doppler with Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Severity of Mitral Regurgitation." *The American Journaul of Cardiology* .1998: 792-795.
43. 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." *New England Journal of Medicine.* 2000;343: 1445-53.
44. Shelton DC, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, Wickline SA. "Practical Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Clinical Quantification of Aortic Valve Stenosis." *Circulation.* 2003;108: 2236.
45. Van der Wall EE; Vliegen HW; de Roos A; Brusckhe AV. "Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease." *Circulation* 1995;92(9): 2723-39.
46. Mathias W Jr. *Manual de Ecocardiografia*. Primeira edição brasileira. Barueri: Manole, 2007.
47. Le Bihan DCS, Assef JE, Pontes Jr SC, Saleh MH, Mostiak DR, Maldonado M. "Análise crítica dos métodos de avaliação da regurgitação mitral." *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2001;4 out/nov/dez: 18-29.
48. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. "Measurement of right and left ventricular volumes in health individuals with cine MR imaging." *Radiology* 1987: 697-702.
49. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. "Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation." *RadioGraphics* 1, may 2002, 22 ed:651-671.

- 
50. Pratt WK. *Digital Image Processing*. second. New York: John Wiley and Sons. INC, 1991.
  51. NessAvier M. "Breathhold cines using phase encoding grouping." Pohost, G.M. *Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance*. New York: Futura, 1993. 133-145.
  52. Taniguchi K, Kawamaoto T, Kuki S, Masai T, Mitsuno M, Nakano S, Kawashima Y, Matsuda H. "Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation." *Clinic Cardiology* 2000: 608-614.
  53. Elias, N. "Fibrose Miocardica na Insuficiência Aortica." [Tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo; 2003.
  54. Vasiljevic JD, Popovic ZB, Otasevic P, Popovic ZV, Vidakovic R, Miric M and Neskovic AN. "Myocardial fibrosis assessment by semiquantitative, point counting, and computer-based methods in patients with heart muscle disease: a comparative study." *Histopathology*. 2001;38: 338-343.
  55. Frasik W, Garlicki M, Lazar A, Dziatkowiak A. "Histologic analysis of myocardial biopsies donor hearts before transplantation." *Pol J Pathol*. 1994;45.2: 93-9.
  56. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. "Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, Hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy." *Br Heart*.1986;55: 575-81.
  57. Armstrong AT, Binkley PF, Baker PB, Myerowitz PD, Leier CV. "Quantitative investigation of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis over 6 years after cardiac transplantation." *J Am Coll Cardiol*. 1998;32.3: 704-10.
  58. Benseñor IM, Lotufo PA. "Medidas de variáveis, medidas de tendência central e de dispersão." in Benseñor IM, Lotufo PA. *Epidemiologia-abordagem prática*. primeira. São Paulo: Sarvier, 2005. 30-38.
  59. Hatanaka VMA, Benseñor IM. "Avaliação de Testes Diagnósticos." in Benseñor, IM, LotufoPA. *Epidemiologia - Abordagem Prática*. primeira. São Paulo: Sarvier, 2005. 221-240.

- 
60. Mahon NG, Madden BP, Caforio AL, Elliott PM, Haven AJ, Keogh BE, Davies MJ and Mck. "Immunohistologic evidence of myocardial disease in appare relatives of patientes with dilated cardiomyopathy." *Am Coll Cardiol.* 2002;39.3: 455-62.
  61. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU. "Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study." *AJR. Am Roentgenol.* 2006;187,6: w630-5.
  62. Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Suematu T, Kita Y, Horita Y, Takeda R. "Quantification of myocardial fibrosis and its relation to function in essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy." *Cil Cardiol.*1988;11.11: 771-8.
  63. Shan K, Constantine G, Flamm SD. "Role of MRI in Clinical Cardiology." *Lancet.* 2004;3632: 2162-71.
  64. Kehr E, Sono M, Chugh SS, Jerosch-Herold M. "Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro." *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24.1: 61-8.



## Apêndice

---

## Comparação das Variáveis do Ecocardiograma com o Grupo PVM e com a Biópsia Miocárdica

Variáveis		PVM				
ECO		PVM				
<b>FE % ----- BIOP positiva -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
FE	11	62.45455	15.75032	70.00000	33.00000	79.00000
<b>----- BIOP negative -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
FE	22	62.63636	15.23325	66.00000	1.00000	78.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,7888						
<b>VSF (ml) ----- BIOP positiva -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VSF	9	104.44444	49.89767	100.00000	44.00000	199.00000
<b>----- BIOP negative -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VSF	22	84.50000	56.72637	60.00000	31.00000	225.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,1702						
<b>VDF (ml) ----- BIOP positiva -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VDF	11	189.90909	62.40586	186.00000	103.00000	302.00000
<b>----- BIOP negative -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VDF	22	196.22727	74.52001	190.50000	98.00000	422.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,9239						
<b>DD/DS (mm) ----- BIOP positiva -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DD	11	63.54545	8.85848	60.00000	55.00000	80.00000
<b>----- BIOP negative -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DD	22	63.31818	10.48984	61.50000	48.00000	90.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,8933						
<b>----- BIOP positiva -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DS	11	41.72727	11.68838	39.00000	29.00000	67.00000
<b>----- BIOP negative -----</b>						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DS	22	39.54545	6.38993	38.00000	32.00000	55.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,9389						

Onde: Eco - Ecocardiograma; BM – Biópsia miocárdica; FE – Fração de ejeção; VDF – Volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; DD – Diâmetro diastólico; DS – Diâmetro sistólico.

## Comparação das Variáveis do Ecocardiograma com os Grupos FR e com a Biópsia Miocárdica

Variáveis		PVM				
ECO		PVM				
FE % -----		BIOP positiva -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
FE	5	67.60000	7.12741	68.00000	60.00000	78.00000
-----		BIOP negative -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
FE	9	62.11111	9.94289	60.00000	46.00000	76.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,7888						
VSF (ml) -----		BIOP positiva -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VSF	5	143.80000	88.69724	169.00000	46.00000	228.00000
-----		BIOP negative -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VSF	9	69.22222	2903351	61.00000	36.00000	124.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,1702						
VDF (ml) -----		BIOP positiva -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VDF	5	157.00000	42.53822	157.00000	104.00000	219.00000
-----		BIOP negative -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
VDF	9	188.66667	63.28309	178.00000	90.00000	307.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,9239						
DD/DS (mm) -----		BIOP positiva -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DD	5	58.00000	8.63134	56.00000	47.00000	69.00000
-----		BIOP negative -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DD	9	64.00000	10.54751	64.00000	45.00000	79.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,8933						
-----		BIOP positiva -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DS	5	36.80000	6.53452	36.00000	28.00000	46.00000
-----		BIOP negative -----				
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
DS	9	42.55556	6.83943	43.00000	30.00000	53.00000
Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p= 0,9389						

Onde: Eco - Ecocardiograma; BM – Biópsia miocárdica; FE – Fração de ejeção; VDF – Volume diastólico final; VSF – Volume sistólico final; DD – Diâmetro diastólico; DS – Diâmetro sistólico.