

MARCELO NIGRI

**Fibrose miocárdica em valvopatia aórtica.
Estudo comparado pela ressonância magnética cardíaca e
biópsia intra-operatória miocárdica.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Cardiologia.**

Área de Concentração: Cardiopneumologia

Orientador: Prof. Dr. Max Grinberg

São Paulo

2004

RESUMO

INTRODUÇÃO: Na história natural das valvopatias aórticas crônicas graves, a presença de fibrose miocárdica (FM) é fator determinante da função ventricular esquerda. A biópsia miocárdica (BM) é o exame padrão no diagnóstico da FM mas não dá uma visão por inteiro do miocárdio como o exame de Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), através da técnica do Realce Tardio Miocárdico (RTM).

OBJETIVO: Nosso objetivo foi comparar o diagnóstico de FM pela RMC com a BM e a relação da quantificação da FM expressa pela Fração do Volume do Colágeno (FVC) com a fração de ejeção pela RMC nas valvopatias aórticas crônicas.

MÉTODOS: Foram estudados 70 pacientes (35 com estenose aórtica e 35 com insuficiência aórtica) com indicação cirúrgica que realizaram RMC pré-operatória 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 a detecção de FM. Durante o ato operatório submetem-se a realização de BM conforme orientadas pela RMC e aquelas que a RMC não identificou FM, foram retiradas de locais padrão, na parede lateral do ventrículo esquerdo, abaixo da valva aórtica. Todas foram coradas pela técnica do tricrômio de masson, que cora colágeno, e quantificadas pelo aparelho do quantimet.

RESULTADOS: Foram subdivididos em quatro grupos conforme RMC/BM. A RMC diagnosticou FM em 44 pacientes, sendo em 39 concordantes com a BM, que constituíram o grupo RMC/BM+ (grupo concordante positivo). A FVC média neste grupo foi de $3,6 \pm 1,8$. O grupo RM/BM(-) (concordante negativo) foi constituído de 16 pacientes com FVC média de $0,6 \pm 0,2$. Em 15 casos a RMC não mostrou concordância com a BM, sendo falsos positivos em 5 casos (grupo RMC+/BM-) e 10 falsos negativos (grupo RMC-/BM+). A sensibilidade da RMC no diagnóstico da FM foi de 79,6%, especificidade de 76% e acurácia de 78,6%. Quando analisamos os grupos clínicos, na estenose aórtica, a sensibilidade da RMC foi de 76%, especificidade de 85% e acurácia de 80%, enquanto, na insuficiência aórtica, a sensibilidade foi de 82%, especificidade de 57% e acurácia de 77%. Quanto maior a quantidade de FM (FVC) menor a fração de ejeção (FE) com $p < 0,001$.

CONCLUSÃO: Observamos boa concordância da RMC com a BM na detecção da FM, e uma relação inversamente proporcional da quantidade de FM (FVC) com a fração de ejeção (FE).

SUMMARY

INTRODUCTION: In the natural history of severe chronic aortic valve diseases, the presence of myocardial fibrosis (MF) is a determining factor of left ventricular function. Myocardial biopsy is the standard diagnostic test of MF but it does not allow a complete visualization of the myocardium as the cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) does by the delayed enhancement technique.

OBJECTIVE: The present study aimed at comparing myocardial fibrosis diagnosed by CMRI with that diagnosed by MB as well as the relationship of MF quantification expressed by the collagen volume fraction (CVF) with that expressed by the ejection fraction (EF) performed by CMRI in chronic aortic valve diseases.

METHODS: Seventy surgically induced patients (35 with aortic stenosis and 35 with aortic regurgitation) were studied. Cardiac magnetic resonance performed over preoperative period was intended to assess left ventricular volumes, function, and mass index by cine magnetic resonance imaging whereas MF presence, by delayed enhancement technique. These patients received 0.2 mmol/kg of Gadolinium injected intravenously. During the surgery, MB was performed and myocardial fragments were taken from regions as shown in CMRI; however, those CMR images that did not show MF had fragments taken from standard regions like the lateral left ventricular wall right under the aortic valvular ring. All specimens were stained with Masson's trichrome, which stains collagen, and quantified by the use of quantimet equipment.

RESULTS: They were subdivided into four groups according to CMRI/MB. CMRI diagnosed MF in 44 patients considering that 39 of them were in agreement with MB, being called CMRI/MB(+) group with $p < 0.001$ and a CVF mean = 3.6 ± 1.8 . The other 16 (22%) patients were not in agreement with MB and were called CMRI/MB(-) group with a CVF mean = 0.6 ± 0.2 . There was a transition phase in which CMRI did not show agreement in 15 cases (22%). Five of them were CMRI+/MB- and 10 CMRI-/MB+. CMRI sensitivity for diagnosing MF was 79.6%, specificity 76% and accuracy 78.6%. When analyzing clinical groups regarding aortic stenosis, sensitivity was 76%, specificity 85%, and accuracy 80%; whereas regarding aortic regurgitation, sensitivity was 82%, specificity 57%, and accuracy 77%. The greater the MF (CVF), the lower the ejection fraction (EF) with $p < 0.001$.

CONCLUSION: It was observed good agreement of CMRI with MB when detecting MF, inversely proportional relationship of MF amount (CVF) with ejection fraction (EF), showing $p < 0.001$.

SUMÁRIO

Resumo	
Summary	
Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	8
2.1. Características clínicas.....	11
2.2. Ressonância magnética cardíaca.....	11
2.3. Biópsia do ventrículo esquerdo no intra-operatório.....	14
2.4. Estudo estatístico.....	16
2.4.1. Análise Descritiva.....	16
2.4.2. Análise Comparativa.....	16
3. RESULTADOS.....	20
3.1. Subdivisão de grupos.....	22
3.2. Variáveis da ressonância magnética cardíaca.....	23
3.2.1. Variáveis da ressonância magnética cardíaca entre os grupos diagnósticos concordantes.....	23
3.2.2. Grupos clínicos.....	24
3.2.2.1. Estenose aórtica.....	24
3.2.2.2. Insuficiência aórtica.....	24
3.3. Análise da biópsia miocárdica no diagnóstico de fibrose miocárdica na estenose aórtica e insuficiência aórtica.....	25
3.4. Ressonância magnética cardíaca.....	26
3.5. Comparação entre biópsia miocárdica vs ressonância magnética entre os grupos clínicos.....	27
3.5.1. Estenose Aórtica/Insuficiência Aórtica.....	27
3.6. Aspectos histológicos.....	28
3.6.1. Comparação da fração do volume do colágeno entre os grupos concordantes e não concordante na detecção da FM entre os dois métodos.....	28
3.6.2. Comparação da fração do volume do colágeno entre os grupos concordantes e não concordantes no diagnóstico de FM entre os grupos clínicos.....	29
3.7. Função ventricular esquerda.....	30
3.7.1. Comparação da fração do volume do colágeno entre os grupos concordantes e não concordante com a fração de ejeção.....	30

4. DISCUSSÃO	32
4.1. Considerações preliminares	33
4.2. Biopsia miocárdica e fibrose miocárdica.....	36
4.3. Ressonância magnética cardíaca e fibrose miocárdica	37
4.4. Ressonância magnética cardíaca vs biópsia miocárdica	38
4.5. Diferenças entre os grupos clínicos.....	39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
6. CONCLUSÕES.....	44
7. REFERÊNCIAS	46

LISTA DE ABREVIATURAS

DTPA	Ácidopentaceticotriaminodietilene
EAO	Estenose aórtica
FE	Fração de ejeção
FM	Fibrose miocárdica
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
IAo	Insuficiência aórtica
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RTM	Realce tardio miocárdico
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VSF	Volume sistólico final ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Características clínicas, segundo o diagnóstico	21
TABELA 2 -	Distribuição dos grupos conforme resultados da RMC e BM.....	22
TABELA 3 -	Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca entre os grupos diagnósticos concordantes.....	23
TABELA 4 -	Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca na Estenose Aórtica, segundo os grupos de estudo	24
TABELA 5 -	Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca na Insuficiência Aórtica, segundo os grupos de estudo	25
TABELA 6 -	Biópsia Miocárdica no diagnóstico de Fibrose Miocárdica na Estenose Aórtica e Insuficiência Aórtica.....	26
TABELA 7 -	Ressonância Magnética Cardíaca no diagnóstico da Fibrose Miocárdica na Estenose Aórtica e Insuficiência Aórtica.....	26
TABELA 8 -	Comparação entre os dois métodos na presença de Fibrose Miocárdica nos grupos clínicos	27
TABELA 9 -	Índices de Eficácia da RMC com a BM na presença de Fibrose Miocárdica nos grupos clínicos	27
TABELA 10 -	FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre os dois métodos na detecção de FM	28
TABELA 11 -	FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre os grupos clínicos	29

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Fração do volume do colágeno vs função ventricular entre os grupos concordantes e não concordantes30
- Figura 2. Fração do volume do colágeno vs função ventricular entre os grupos concordantes e não concordantes31
- Figura 3. Conjectura sobre valores de RMC/BM na história natural de valvopatia aórtica crônica43

1. INTRODUÇÃO

A história natural das valvopatias aórticas crônicas, estenose aórtica (EAo) e insuficiência aórtica (IAo) associa-se a graus de remodelação ventricular esquerda sem correspondência¹⁻³ com manifestação de sintomas.

As valvopatias aórticas crônicas principalmente de etiologia reumática (prevalente em nosso país) com grau importante de acometimento valvar podem ser estratificadas de acordo com o prognóstico presumido⁴⁻⁶.

A insuficiência cardíaca manifestada por dispnéia aos esforços habituais decorre geralmente da desadaptação ventricular e, mais raramente, pela disfunção do miocárdio ventricular esquerdo. Deste modo, na evolução clínico-morfológica de uma valvopatia aórtica, carece rastrear eventual disfunção ventricular esquerda⁷⁻⁹.

O conhecimento acumulado sobre fibrose miocárdica (FM) seqüente ao processo de hipertrofia ventricular concêntrica ou excêntrica indica o método

habitual para diagnosticar a FM e quantificá-la de forma direta e indireta, é a biópsia miocárdica (BM)¹⁰⁻¹².

Os estudos que se valem da BM, *in vivo e post mortem* e identificam o grau de FM associado à remodelação ventricular esquerda e admitem-na como diagnóstico padrão¹³⁻¹⁵.

Bonow et al.¹⁶ concluíram da análise de 14 pacientes com IAo operados que 9 (62,4%) deles apresentavam grau de FM associado à disfunção ventricular esquerda, enquanto que os restantes 5 pacientes não tinham nem sinais de FM nem diminuição da fração de ejeção (FE); os autores ainda verificaram ausência da correlação entre quantidade de FM e diminuição dos valores da FE.

Há muitas lacunas no conhecimento da participação da FM no desenvolvimento da história natural da valvopatia aórtica; uma delas é o quanto a hipertrofia ventricular pode mascarar a FM¹⁸⁻²⁰.

A biópsia, não necessariamente, é expressão fiel do ventrículo esquerdo (VE) como um todo²⁵⁻²⁸ pois, a regionalidade da BM é uma importante limitação deste método.

Uma visão global do ventrículo esquerdo é permitida através do ecocardiograma (ECO)²⁹⁻³⁰, exame não invasivo que não permite avaliar imagem mais aprofundada do miocárdio, razão pela qual o método restringe-se

a uma avaliação de diâmetros e valores de função, além de aspectos de contração regional. Ademais, o ECO apresenta baixa acurácia para identificar a reversibilidade ou melhora da função ventricular³¹⁻³³.

È crescente a aplicação da Ressonância magnética cardíaca (RMC) em Cardiologia. Recentes avanços tecnológicos permitiram que a RMC fosse reconhecida como método diagnóstico capaz de fornecer, em único exame, informações morfofuncionais úteis para a tomada de decisões clínicas relativas às doenças cardiovasculares³⁴⁻³⁵.

A realização e a interpretação da RMC requerem conhecimentos para definição dos planos básicos de estudo do coração, e análises morfológicas e fisiológicas cardíacas, incluindo, os fenômenos elétricos do ciclo cardíaco e seus correspondentes na mecânica contrátil do coração. Assim, pode-se considerar que a RMC contribuiu para avaliar anatomia, função, perfusão e viabilidade miocárdicas³⁶⁻³⁷.

A RMC foi, primeiramente, aplicada por Bloch, em 1946, em Stanford e em seguida por Purcell, em Harvard; a RMC é um dos maiores avanços da medicina em matéria de diagnóstico por imagem no século XX. A RMC está disponível para uso clínico há 40 anos, desde que Lauterbur em 1972 conseguiu produzir a primeira imagem a partir de um animal vivo³⁸⁻³⁹; a seguir, a RMC tem contribuído expressivamente para a qualificação da imagem em Medicina.

A aplicação da RMC ganhou espaço no capítulo das doenças cardiovasculares e cada vez mais está sendo valorizada como altamente promissora na necessária complementação por imagem do diagnóstico clínico⁴⁰.

A RMC parte da vantagem inquestionável da segurança profissional de um método radiológico não invasivo; e prossegue na capacidade extraordinária de promover cortes tomográficos sob diferentes planos, e imagem panorâmica; a RMC possibilita para o clínico, desta forma, desejável visão mais penetrada das estruturas teciduais de interesse e, em mostrar características dos diferentes tecidos do corpo.

Uma seqüência de pulsos visa à obtenção de imagens com alta resolução espacial para detectar lesão miocárdica irreversível (fibrose e/ou necrose miocárdicas)⁴¹⁻⁴². Ela é denominada Realce tardio miocárdico (RTM), sendo aplicada de 5 a 20 minutos após injeção venosa do contraste gadolínio. Este raro metal foi descoberto por Gadolin em 1880, e tem a propriedade de diminuir o tempo de relaxamento do íon hidrogênio, presente nos compartimentos líquidos e gordurosos do corpo humano que ocupa dois terços dos líquidos corporais. O gadolínio quelado pelo ácidopentacético-triaminodietileno (DTPA) é seguro para uso, não apresentando nefrotoxicidade e apenas raros fenômenos alérgicos. As áreas que sofre hipercaptação pelos tecidos, o chamado realce tardio miocárdico, método útil para informar sobre FM, por exemplo, 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 repetidas ao final da expiração⁴³. As áreas brancas ou com aumento de intensidade do sinal delinham precisamente as áreas de FM e ou necrose miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.

Kim et al.⁴⁴ foram os pioneiros a descreverem a técnica do RTM em pacientes com infarto do miocárdio com disfunção ventricular, onde os segmentos com disfunção apresentaram hipercaptação de contraste gadolínio (RTM positivo) enquanto, que os segmentos sem disfunção (RTM negativo).

James et al. utilizou a mesma técnica na miocardiopatia hipertrófica na identificação na quantidade de FM nesta cardiopatia que guarda relação com a dilatação progressiva ventricular esquerda e, além disto, constitui marcador de morte súbita⁴⁵.

A qualidade das informações com valor clínico obtido pela aplicação da RMC ao estudo do miocárdio isquêmico e hipertrófico estimulam conhecer o que resultaria a respeito do miocárdio que se adapta cronicamente no decorrer da história natural da valvopatia aórtica. Afigura-se estimulante a expectativa de se obter informações sobre o desenvolvimento *in vivo* da FM, inclusive pela perspectiva tridimensional de análise do miocárdio⁴⁵⁻⁴⁶.

De maneira inédita, estudamos a presença de FM pela RMC na insuficiência aórtica e estenose aórtica grave, com os seguintes objetivos:

- 1) comparar o diagnóstico de FM pela RMC e biópsia intra-operatória,
- 2) relacionar a quantificação da FM expressa pela fração do volume do colágeno (FVC) pela biópsia intra-operatória com a fração de ejeção da RMC.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados de forma prospectiva 70 (35 com estenose aórtica e 35 com insuficiência aórtica), pacientes sintomáticos no Ambulatório da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC.FMUSP), no período de maio de 2001 a julho de 2003, Tabela 1.

Este projeto foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes incluídos deram consentimento por escrito, após explicação do estudo e do método utilizado.

Crítérios de Exclusão:

Foram excluídos pacientes com:

- idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos
- valvopatia mitral concomitante
- doenças associadas (Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia)
- cirurgia valvar prévia
- outras cardiopatias

2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram anotados no período pré-operatório, particularmente, os dados sobre etiopatogenia, ocorrência de sintomas capitais, tais como angina do peito, tontura, lipotimia, síncope e classe funcional, obedecendo aos critérios da NYHA e realização de exames diagnóstico como eletrocardiogramas, radiografias de tórax, ecocardiograma transtorácico e cateterismo.

2.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A Ressonância magnética do coração realizada no pré-operatório objetivou avaliar os volumes diastólico e sistólico finais, fração de ejeção e índice de massa ventricular esquerda (VDF, VSF, FE e IMVE) respectivamente, pela cine ressonância com técnica de FIESTA e o diagnóstico de FM por meio da técnica de RTM (myocardial delayed enhancement)⁴³.

Os exames foram realizados em equipamento de 1,5 tesla de campo principal (General Electric Medical Systems, SIGNA, CV/i, Walkeska, MN), e bobina de aquisição cardíaca do tipo phased-array composta de quatro elementos para obtenção de melhor relação sinal/ruído. As imagens cardíacas

foram feitas de eixo curto e eixo longo do VE. Foram em média de 8 a 12 cortes do eixo curto do VE, com 8 mm de espessura e 2 mm de intervalo entre cortes, suficientes para cobertura do VE do ápice à base. Os eixos longos foram prescritos perpendicularmente ao eixo curto, de forma radial, com intervalo de 45 graus entre eles. Precisamente os mesmos cortes de eixo curto e eixo longo foram adquiridos em todas as seqüências específicas descritas abaixo. A primeira seqüência de pulso, a cine-ressonância com técnica de FIESTA (Fast Imaging Employing Steady Aquisicion)⁴¹, foi utilizada para avaliação da função ventricular global (volumes e fração de ejeção)⁴¹⁻⁴² com os seguintes parâmetros: FOV (field of view) ou campo de visão 34 a 38cm, 256 x 128 de matriz, faixa de freqüência (ou receiver bandwidth) 125 kHz, 8 a 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°, 3/4 campo de visão, número de excitações (nex) igual a 1 e 20 fases por ciclo cardíaco.

Após a aquisição das imagens da cine ressonância, os pacientes receberam bolus intravenoso de 0,2 mmol/kg de gadolínio (Omniscan, Nycomed). No intervalo entre 5 a 20 minutos após a injeção de gadolínio, foram adquiridas imagens com a seqüência de pulso do RTM, utilizando os seguintes parâmetros: TR 7,2 ms, TE 3,2 ms, matriz 256 x 192, flip angle 20°, largura 31,2 kHz, e tempo de inversão 150 a 250 ms, NEX 2, aquisição a cada batimento cardíaco (1 RR). Esta seqüência consiste em um gradiente-eco associado a um pulso preparatório de inversão-recuperação. O objetivo é ajustar o tempo de

inversão (TI) para obter imagens após contraste onde o miocárdio normal apresente sinal nulo (miocárdio escuro). Assim, áreas de FM aparecem intensamente brancas, com clara diferenciação do músculo normal.

Análise dos dados:

Os cálculos da IMVE, VDF, VSF e FE foram obtidos através da detecção dos contornos do epicárdio e endocárdio de cortes contíguos do eixo curto do final da diástole e final da sístole das imagens de cine-ressonância FIESTA. Utilizamos o método de Simpson por meio do software Mass Analysis^{41,42}. A fase correspondente à sístole final do eixo curto medial do VE foi visualmente determinada como sendo a que tinha a menor área de cavidade ventricular e foi usada para todos os cortes do VE.

Os estudos de viabilidade miocárdica pela técnica de RTM foram analisados qualitativamente pela presença ou ausência de FM .

2.3. BIÓPSIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO NO INTRA-OPERATÓRIO

Durante o ato operatório, fragmentos miocárdicos, com cerca de 1 cm de diâmetro, foram retiradas de local do VE conforme RMC indicado. E, quando a FM foi ausente na RMC, os fragmentos foram retirados de locais padrões, na parede lateral do ventrículo esquerdo, imediatamente, logo abaixo do anel da valva aórtica.

A fixação do material foi feita em formol tamponado a 10%.

Técnicas de Coloração: para cada material, foi utilizado uma lâmina com corte corado pela técnica de Hematoxilina-Eosina e uma lâmina pela técnica do tricrômio de masson. A análise do material se fez pelo estudo histológico e morfométrico em cada caso.

As lâminas das biópsias do ventrículo esquerdo foram coradas com tricrômio de masson e a análise quantitativa foi feita pelo aparelho quantimet, onde se visualiza a matriz do colágeno pelo microscópio com lente de aumento 10x e projeta-se a imagem no computador⁴⁷.

Através da análise da imagem no microscópio e comparação com a projetada, e mapeada com a ajuda do quantimet ressaltou o azul do tricrômio de masson e edição da imagem recortando e eliminando endocárdio e fibrose endocárdica, pode-se limitar a fibrose intramiocárdica e quantificá-la em relação

ao músculo total. Desta forma, pode-se quantificar a fibrose através de números e de modo mais definido⁴⁸⁻⁵¹.

A fração do volume do colágeno (FVC) intersticial foi correspondente a razão porcentual do tecido corado positivamente para as fibras do colágeno e do miocárdio em cada campo examinado com objetiva de 10x⁵³⁻⁵⁴.

Com a imagem projetada no quantimet, pelo sistema de acionar as cores, pode-se ressaltar o azul do tricrômio de masson e editar a fibrose, recortando e eliminando o endocárdio e fibrose endocárdica.

Após a delimitação da fibrose pode-se quantificá-la pela coloração e quantificar também a musculatura total.

Portanto, as fibras do colágeno de cor azul foram identificadas e sua proporção em relação ao restante do miocárdio calculado.

A FVC correspondeu à razão porcentual do tecido corado, positivamente as fibras do colágeno e do miocárdio em cada campo examinado com objetiva de 10x.

A interpretação do resultado de BM negativa usando a metodologia através do tricromio de masson foi citado por Elias²¹ em sua tese de doutorado com média de 0,79. Está de acordo com os dados da literatura que é de 0,16 a 3,33% para o ventrículo esquerdo normal.

2.4. ESTUDO ESTATÍSTICO

2.4.1. Análise Descritiva

Para as variáveis quantitativas (idade, variáveis ecocardiográficas) esta análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas (presença ou não de determinado parâmetro) foram calculadas as freqüências absolutas e relativas.

2.4.2. Análise Comparativa

Para se testar a homogeneidade de grupos em relação às proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, que é indicado para a comparação de proporções quando caselas de respostas apresentam freqüências esperadas menor do 5⁵⁸.

Para a comparação dos grupos de FE foi utilizada a Análise de Variância a um fator com as comparações múltiplas realizadas através do teste de Bonferroni⁽¹⁾.

Para a obtenção de um valor de corte para a FE em relação a presença ou não de FM foi utilizado o modelo de regressão logística⁽²⁾.

Para o estudo da correlação entre a FM e a FE foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson⁽¹⁾.

Para a comparação entre média de dois grupos independentes foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes.

Para se avaliar a concordância da classificação da fibrose com a biópsia foi utilizado o índice de concordância Kappa. Este índice varia de 0 a 1 sendo que⁵⁹⁻⁶⁰.

Kappa \leq 0,45 temos reprodutibilidade marginal
0,45 < Kappa < 0,75 temos boa reprodutibilidade
Kappa \geq 0,75 temos ótima reprodutibilidade

Foram ainda calculados os Índices de Eficiência abaixo:

		Presente	Ausente	Total
Resultado Previsto	Presente	PV	PF	PV+PF
	Ausente	NF	NV	NF+NV
Total		PV+NF	PF+NV	N

PV: Positivo verdadeiro; PF: Positivo falso; NF: Negativo falso; NV: Negativo verdadeiro

Sensibilidade: $PV/(PV+NF)$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que tem resultado presente (proporção positiva verdadeira).

Especificidade: $NV/(PF+NV)$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que tem resultado ausente (proporção negativa verdadeira).

Acurácia: $(PV+NV)/n$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que tenham tanto resultado ausente como resultado presente.

Taxa de falsos positivos: $PF/(PV+PF)$

É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste presente que de fato tenha um resultado confirmado ausente.

Taxa de falsos negativos: $NF/(NV+NF)$

É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste ausente que de fato tenha um resultado confirmado presente.

Todos os testes foram realizados admitindo-se o nível de significância de 5%.

Todos os pacientes inclusos no trabalho assinaram os seus termos de consentimento para realização dos métodos aplicados neste estudo.

3. RESULTADOS

Foram avaliados 70 pacientes com idade entre 25 e 65 anos (média de 46,7 anos, desvio-padrão de 12,6 anos e mediana de 46 anos). Cinquenta e quatro (77,1%) pacientes eram do sexo masculino e 16 (22,9%) do sexo feminino. Vinte e sete (38,6%) apresentavam Classe Funcional igual a II, 41 (58,6%) igual a III e 2 (2,8%) Classe Funcional IV. Trinta e cinco (50,0%) apresentavam estenose aórtica e 35 (50,0%) insuficiência aórtica.

Na Tabela 1 estão apresentadas as características clínicas destes pacientes, segundo o diagnóstico

TABELA 1 - Características clínicas, segundo o diagnóstico

	Estenose Aórtica	Insuficiência Aórtica	Total
Homens	21	33	54
Mulheres	14	2	16
Média de Idade (anos)	46,8±11,6	46,4±13,2	

Nenhum paciente apresentou reações adversas pelo uso do contraste gadolínio.

3.1. SUBDIVISÃO DE GRUPOS

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos grupos conforme resultados da RMC e BM:

		BM	
		-	+
RMC	-	RMC/BM(-) N = 16 (22,8%)	RMC(-)/BM(+) N = 5 (7%)
	+	RMC(+)/BM(-) N = 10 (14%)	RMC/BM(+) N = 39 (55,7%)

RMC=ressonância magnética cardíaca; BM=biópsia miocárdica

Para as comparações realizadas a seguir os grupos RMC(-)/BM(+) e RMC(+)/RM(-) foram agrupados em um único grupo (grupo não concordante).

3.2. VARIÁVEIS DA RESSONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

3.2.1. Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca entre os grupos diagnósticos concordantes

Os grupos concordantes apresentaram variáveis pela RMC conforme Tabela 3.

TABELA 3 - Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca entre os grupos diagnósticos concordantes

Variáveis	RMC/BM(+) / RMC/BM(-)		p
	FIBROSE POSITIVA	FIBROSE NEGATIVA	
FE (%)	0,5±0,1	0,6±0,1	0,05
VDF (ml)	143,6±52,6	323,1±190,4	0,0022
VSF (ml)	65,2±28,9	176,3±118,8	0,0029
IMVE (g)	150,0±60,3	213,7±72,1	0,0067

RMC - ressonância magnética cardíaca; BM - biópsia miocárdica; VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; IMVE –índice de massa ventricular esquerda

Todas as variáveis analisadas apresentaram diferenças estatística significativas, com valores significantes maiores quando a fibrose está presente.

3.2.2. Grupos Clínicos

3.2.2.1. Estenose Aórtica

As variáveis da RMC analisadas no grupo da EAo, são mostradas na Tabela 4.

TABELA 4 - Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca na Estenose Aórtica, segundo os grupos de estudo

Variáveis/RMC	RMC/BM(+)	RMC/BM(-)	RMC(-)/BM(+)	RMC(+)/BM(-)	p
FE%	0,48±0,1	0,6±0,1		0,6±0,06	0,008
VDF (ml)	363,4±162	194±113		188±119	NS
VSF (ml)	227±139	93±96		82±61	NS
IMVE(g)	196±76	161±62		153±59	NS

RMC - ressonância magnética cardíaca; BM - biópsia miocárdica; FE - fração de ejeção; VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; índice de massa ventricular esquerda

A FE foi a única variável com diferença estatística significativa na EAo. A FE apresentou média mais baixa no grupo concordante positivo ($p < 0,05$).

3.2.2.2. Insuficiência Aórtica

As variáveis da RMC analisadas no grupo da IAo, são mostradas na Tabela 5.

TABELA 5 - Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca na Insuficiência Aórtica, segundo os grupos de estudo

Variáveis/RMC	RMC/BM(+)	RMC/BM(-)	RMC(-)/BM(+)	RMC(+)/BM(-)	p
FE%	0,47± 0,1	0,57±0,58	0,59±0,14		0,05
VDF (ml)	417±154,1	309±104	281,4±150,6		0,03
VSF (ml)	260,8±134	82,25±20,1	155,6±108		NS
IMVE(g)	229±80	189±60	162±78		NS

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.

A VDF foi a única variável com diferença estatística significativa na IAo.

3.3. ANÁLISE DA BIÓPSIA MIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO DE FIBROSE MIOCÁRDICA NA ESTENOSE AÓRTICA E INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

A Tabela 6 relaciona os 70 (35 IAo e 35 EAo) pacientes submetidos à BM.

TABELA 6 - Biópsia Miocárdica no diagnóstico de Fibrose Miocárdica na Estenose Aórtica e Insuficiência Aórtica

FIBROSE	BIÓPSIA MIOCÁRDICA			
	EAo		IAo	
	N	%	N	%
Negativa	14	40	7	20
Positiva	21	60	28	80
Total	35	100	35	100

EAo- estenose aórtica; IAo - insuficiência aórtica

3.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

Fibrose Miocárdica diagnosticada pela RMC nos grupos clínicos na Tabela 7.

TABELA 7 - Ressonância Magnética Cardíaca no diagnóstico da Fibrose Miocárdica na Estenose Aórtica e Insuficiência Aórtica

FIBROSE	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA			
	EAo		IAo	
	N	%	n	%
Negativa	17	48	9	26
Positiva	18	52	26	74
Total	35	100	35	100

EAo - estenose aórtica; IAo - insuficiência aórtica

3.5. COMPARAÇÃO ENTRE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA vs BIÓPSIA MIOCÁRDICA ENTRE OS GRUPOS CLÍNICOS

3.5.1. Estenose Aórtica/Insuficiência Aórtica

A eficácia na detecção da FM pela RMC e BM está na Tabela 8.

TABELA 8 - Comparação entre os dois métodos na presença de Fibrose Miocárdica nos grupos clínicos

Fibrose	EAO		IAO		Total	
	BM		BM		BM	
	RMC	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Negativo	12 (85,7%)	2 (14,3%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)
Positivo	5 (23,8%)	16 (76,2%)	5 (17,9%)	23 (82,1%)	10 (20,4%)	39 (79,6%)

EAO - Estenose Aórtica; IAO - Insuficiência Aórtica; BM-Biópsia miocárdica; RMC-Ressonância magnética cardíaca

Os valores dos índices de eficácia estão apresentados na tabela abaixo:

TABELA 9 - Índices de Eficácia da RMC com a BM na presença de Fibrose Miocárdica nos grupos clínicos

	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	Taxa de Falsos +	Taxa de Falsos -	Kappa
EAO	76,2%	85,7%	80,0%	11,1%	29,4%	0,598
IAO	82,1%	57,1%	77,1%	11,5%	55,6%	0,355
Total	79,6%	76,2%	78,6%	11,4%	38,5%	0,522

EAO - estenose aórtica; IAO - Insuficiência aórtica

A RMC apresentou bom índice de concordância com a BM no diagnóstico da FM .

3.6. ASPECTOS HISTOLÓGICOS

A FM quantificada pela BM e identificada através da FVC apresentou média de $2,5 \pm 1,9$ (DP).

3.6.1. Comparação da Fração do Volume do Colágeno entre os grupos concordantes e não concordantes no diagnóstico de FM entre os dois métodos

A FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre RMC e BM, conforme Tabela 10.

TABELA 10 - FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre os dois métodos na detecção de FM

FVC	Média	Mínimo	Máximo
RMC/BM(+)	$3,6 \pm 1,8$	1,6	12
RMC/BM(-)	$0,6 \pm 0,2$	0,3	1,1
Não concordantes	$1,5 \pm 0,8$	0,1	2,7

FVC - fração de volume do colágeno; RMC - ressonância magnética cardíaca; BM - biópsia miocárdica

A FVC dos grupos concordantes negativos e positivos com os não concordantes apresentaram diferenças estatística significativas ($p < 0,001$). O grupo concordante positivo apresenta média significativa maior que as médias dos grupos concordante negativo e não-concordante ($p < 0,05$).

3.6.2. Comparação da Fração do Volume do Colágeno entre os grupos concordantes e não concordantes no diagnóstico de FM entre os grupos clínicos

A FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre os grupos clínicos, conforme Tabela 11.

TABELA 11 - FVC entre os grupos concordantes e não concordantes entre os os grupos clínicos

FVC	RMC/BM(+)	RMC/BM(-)	NÃO CONCORDANTES
EAO	3,5 ± 1,4	0,6 ± 0,3	1,3 ± 0,8
IAO	3,8 ± 2,2	0,7 ± 0,2	1,6 ± 0,8

FVC = Fração do Volume de Colágeno; EAO = Estenose Aórtica; IAO = Insuficiência Aórtica

A FVC dos grupos concordantes negativos e positivos com os não concordantes apresentaram diferenças estatística significativa ($p < 0,0017$) nos dois grupos clínicos estudados. O grupo concordante positivo apresenta média significativa maior que as médias dos grupos concordantes negativos e não-concordantes ($p < 0,05$), nos dois grupos clínicos (EAO e IAO).

3.7. FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

Análise comparativa do diagnóstico de fibrose entre os grupos concordantes e não concordantes em relação ao grau de função ventricular esquerda pela ressonância magnética cardíaca está apresentada nas figuras 1 e 2:

3.7.1. Comparação da Fração do Volume do Colágeno entre os grupos concordantes e não concordantes com a Fração de Ejeção

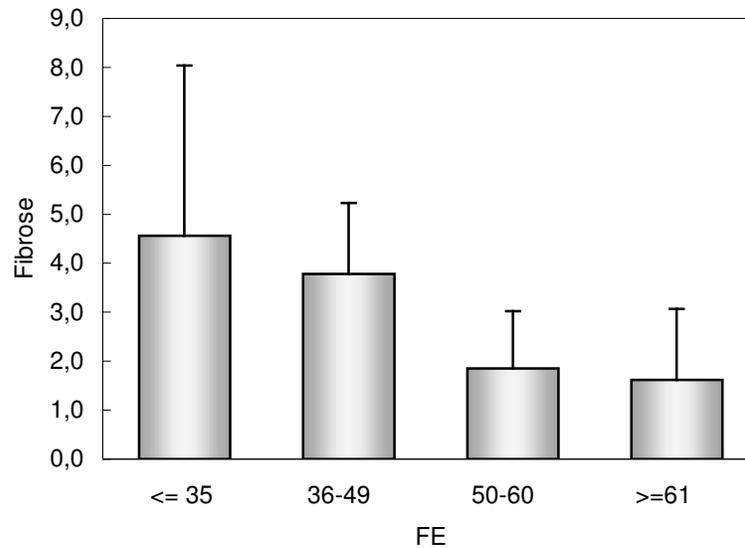


Figura 1. Fração do volume do colágeno vs função ventricular entre os grupos concordantes e não concordantes

Observamos que há diferença estatística significativa entre os intervalos de FE em relação à fibrose ($p < 0,001$). Os intervalos de $FE_{\leq 35}$ e 36-49 apresentam diferença estatística significativa dos intervalos 50-60 e ≥ 61 ($p < 0,05$).

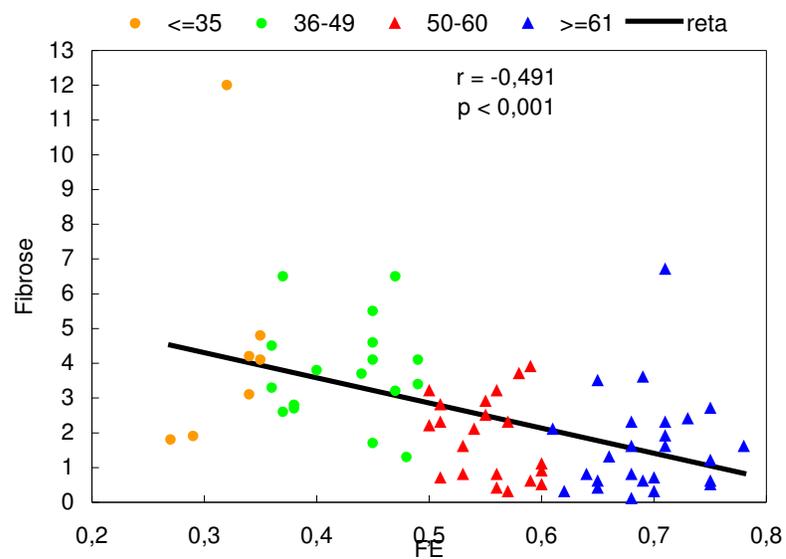


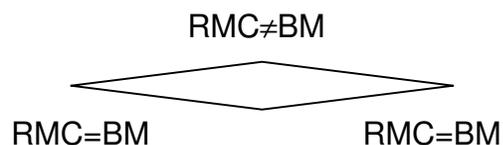
Figura 2. Fração do Volume do Colágeno vs Função Ventricular entre os grupos concordantes e não concordantes

Observamos que há correlação inversamente proporcional entre FE e Fibrose ($r = -0,491$; $p < 0,001$), isto é, quanto maior a FE menor a fibrose.

4. DISCUSSÃO

4.1. CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Nossos resultados confirmaram que a RMC é exame não invasivo de valor na identificação de FM associada à lesão da valva aórtica, ou seja, a que se desenvolve no decorrer da história natural da valvopatia aórtica crônica. Por meio de nossos resultados, observamos, de uma maneira geral, grau expressivo (78,7%) de concordância da RMC com a BM intra-operatória (Tabela 9). O comportamento desta conformidade radiológica e patológica expressou-se por uma figura de diamante, vale dizer superposição nos valores mais extremos de FVC - os menores (modalidade concordância negativa) ou os maiores (modalidade concordância positiva) - e dissociações nos intermediários.



O expressivo percentual de concordâncias radiológicas e patológicas constitui evidência favorável à validade clínica da RMC na obtenção de informações sobre a presença de FM, tradicionalmente dependentes do uso do bisturi & microscópio.

Os 21,4% de resultados não concordantes devem ser apreciados como uma grandeza ainda expressiva e estímulo para o prosseguimento de estudos nesta linha de pesquisa. Ficou evidente que a não concordância apresentou-se sob duas modalidades, a falso negativa e a falso positiva, admitindo distintas interpretações.

A modalidade falso-negativa foi a mais freqüente (14,3% dos casos) e a sua ocorrência permitiu considerar a existência de um *in crescendo* de acurácia no poder da RMC em identificar FM. A base desta interpretação é a comparação dos valores de FVC: a média de FVC desta modalidade não concordante falso-negativa resultou intermediária (1,78) entre a dos concordantes negativos (0,6) e a dos concordantes positivos (3,68)⁵⁹.

Raciocínio aplicável é que o método RMC utilizado em nosso estudo, o RTM, associa-se a um poder resolutivo na identificação de real grau de FM em função da grandeza de FVC; tudo se passaria como havendo uma linha de corte de FVC aquém da qual o RTM não registraria fibrose, ou porque nada haveria a ser identificado (modalidade concordância negativa perante FVC no extremo inferior), ou porque haveria insuficiente grau de acurácia (modalidade

não concordante falso-negativa perante FVC intermediário)⁶⁰. Em termos de história natural do processo de desenvolvimento da repercussão miocárdica *pari passu* com a da lesão valvar aórtica, diríamos que a RMC coloca-se de maneira útil na ausência de FM, teria poder limitado nos primórdios da ocorrência de FM e voltaria a adquirir utilidade quando uma cogitada linha de corte seria ultrapassada⁶¹.

A observação de tão somente 7% (5 casos) da modalidade falso-positiva de não concordância, expressão de certo grau de deficiência de acurácia do RTM perante média baixa de FVC, reforça este comentário sobre densidade de FM e resolução do RTM.

A semelhança de distribuição dos casos de não concordância em relação aos diagnósticos de EAo e IAo expressaria que o método não sofre influências do tipo de remodelação ventricular adaptativa; em outras palavras, hipertrofia concêntrica ou excêntrica adaptativas expressar-se-iam de modo semelhante à RMC ao longo da esperada ocorrência de FM na história natural destas valvopatias⁶².

Nossos resultados mostraram, pois, uma lógica propedêutica da RMC adaptável ao que se conhece sobre a história natural da lesão valvar aórtica, que lhe confere utilidade metodológica para uso do cardiologista, em conformidade com adequada expressão da dualidade beneficência/não maleficência que se pretende na prática médica.

Discutiremos à seguir as peculiaridades de nossos resultados, à luz desta apreciação global.

4.2. BIÓPSIA MIOCÁRDICA E FIBROSE MIOCÁRDICA

A FM interfere com o processo difusional, dificulta o aporte de oxigênio e nutrientes à molécula por redução do leito vascular, quando interrompe capilares, arteríolas e vênulas, piora a capacidade contrátil das fibras miocárdicas remanescentes, por impedir seu deslizamento e diminuir a complacência miocárdica comprometendo a função diástólica. Compreende-se, então, que o componente fibrótico da remodelação ventricular, as custas de aumento de contingente de fibroblastos do interstício miocárdico, contribuiria para piora da disfunção ventricular⁵⁵. Estudando esse aspecto em corações de indivíduos portadores de cardiomiopatia dilatada submetidos à transplante cardíaco. Tanigushi et al.⁵⁶ concluíram que a hipertrofia miocárdica é o maior componente da remodelação ventricular em corações com insuficiência cardíaca, superando em muito o componente intersticial⁵⁶⁻⁵⁷.

A identificação de 70% de FM revela a alta prevalência desta alteração na fase da história natural dos nossos pacientes, ou seja, quando manifestam

sintomas e adquirem indicação de tratamento cirúrgico. Na IAo e EAo, as taxas respectivamente, 80% e 60%, com $p < 0,05$ confirma a importante prevalência da FM ,já citada anteriormente, com maior predomínio para o grupo da IAo. A maior freqüência deste comportamento nos portadores de IAo está de acordo com o maior rebaixamento da FE neste diagnóstico (0,50x0,59 $p=0,0098$), como estudado por Elias e também por Tanigushi⁵⁷, seus resultados em portadores de IAo. A variação do FVC foi ampla e os níveis máximos da ordem média de 3,68 mostraram-se superponíveis ao observados por Elias.

4.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E FIBROSE MIOCÁRDICA

A RMC detectou FM numa grandeza semelhante à da BM (62,8% x 70%) e da mesma forma, houve maior freqüência de positividade entre os portadores de IAo (74% x 52%). Entendemos estes dados de tendência comparativa como um primeiro indício que a RMC associa-se a grau de utilidade para o propósito em questão^{63,64}.

Ao contrário,da morfologia das FM encontradas pela RMC no presente estudo,de forma geral, foram pequenas, focais e lineares. Shan et al.⁶⁵, usando o RTM, mostrou que as FM nas miocardiopatias isquêmicas e hipertróficas, apresentavam aspectos grandes e segmentares. Uma das possíveis explicações é a relação entre a função contrátil do ventrículo esquerdo e as

modificações estruturais observadas ao longo da história natural das valvopatias aórticas não foram ainda bem elucidadas. Talvez isto explica porque o grau de FVC encontrado em nosso estudo foi menor que observado em outras etiologias, com quadro clínico de insuficiência cardíaca. Rehwald et al.⁶⁶ estudaram em 38 coelhos com lesão miocárdica após oclusão das artérias coronarianas, a pesquisa de FM pelo RTM que também foi compatível com nossos resultados, mostrando que na área de miocárdio atordado, o RTM foi positivo, diferente, da região com lesão miocárdica com viabilidade miocárdica. A boa positividade da RMC na pesquisa de FM, foi análoga com a FE nos aórticos valvares, ou seja, a FE <55% mostrava-se com maior positividade do RT.⁶⁶

4.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA vs BIÓPSIA MIOCÁRDICA

Ponto favorável de nossos resultados quanto a utilidade da RMC é que a concordância positiva RMC/BM (+) representou 79,55% dos casos, considerando a BM como diagnóstico padrão. Neste particular, pode-se verificar que este comportamento está relacionado ao nível de FVC, pois a média dos casos concordância positiva mostrou-se 2x maior do que a dos casos não concordância falso-negativa.

Aspecto análogo foi observado na modalidade concordância negativa, pois a média de FVC de 0,6 a ela associada expressou a ausência de FM nos termos de nossa pesquisa. Elias estudou 37 portadores de IAo e 9 com outras patologias cardíacas com ventrículo esquerdo sem disfunção e mostrou que a FVC neste grupo foi de 0,82 compatível com os do nosso estudo.

4.5. DIFERENÇAS ENTRE OS GRUPOS CLÍNICOS

Partindo da evidência do nosso estudo situando sensibilidade, especificidade e acurácia na grandeza 70-80%, observamos que a EAo apresentou tendência a valores mais altos (85%) de especificidade do que a IAo (57%), provocando índices Kappa de 0,59 e 0,355, e significância de $p < 0,001$ e $p = 0,017$, respectivamente.

A comparação da média de FVC entre as modalidades concordância positiva e concordância negativa revelando valores 6 vezes maiores ($3,6 \pm 1,8$ vs $0,6 \pm 0,2$; $p < 0,001$) na primeira sugere fortemente que a RMC possui poder de identificação da fibrose, contudo a sua capacidade de resolução mostrou limitações na medida em que nossos resultados colecionaram 10 exames classificados na modalidade concordância negativa RMC(-)/BM(+). De certa

forma, poderíamos conjecturar que a RMC seria útil em situações onde o grau de FM já poderia ter valor clínico^{67,68}.

A influência do maior número de casos modalidade concordância positiva de nosso material justifica, a nosso ver, a diferença de médias de FVC encontrada entre as modalidades concordância positiva, concordância negativa e não concordante foram $3,6 \pm 1,8$ vs $0,6 \pm 0,2$ e $1,5 \pm 0,8$, respectivamente com $p=0,003$ (Tabela 9). Esta mesma análise parece-nos válida para cada um dos grupos clínicos, EAo (FVC $3,5 \pm 1,4$ vs $0,6 \pm 0,3$ e $1,3 \pm 0,7$) e IAo (FVC $3,8 \pm 2,2$ vs $0,7 \pm 0,2$ e $1,6 \pm 0,8$, respectivamente com $p < 0,0017$ (Tabela 11).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a história natural da valvopatia aórtica, tudo se passaria como:

Numa fase mais precoce (FVC média=0,6±0,2), a RMC apresenta boa acurácia, ou seja, concordância negativa RMC/BM(-). Nas fases mais avançadas, quando a FVC média=3,6±1,8, a RMC apresenta também boa acurácia, ou seja, concordância positiva RMC/BM(+).

Haveria uma fase de transição onde a RMC associa-se a não concordância (15 casos) falso positivo ou falso negativo, onde em 10/15 casos, a RMC não conseguiu “ainda enxergar” a FM; e 5 casos foram reais falso positivos (Figura 3).

A FM está presente nas valvopatias aórticas crônicas e pode ser mascarada pela hipertrofia ventricular esquerda. A RMC através da técnica do RTM mostrou boa concordância com a BM na detecção da FM com cortes pequenos⁷⁰.

O presente estudo pôde concluir que a RMC é método útil não invasivo no diagnóstico de FM nos portadores de disfunção valvar aórtica. Contudo a RMC, apesar de boa acurácia, apresenta limitações na identificação da FM, relacionada à sua grandeza

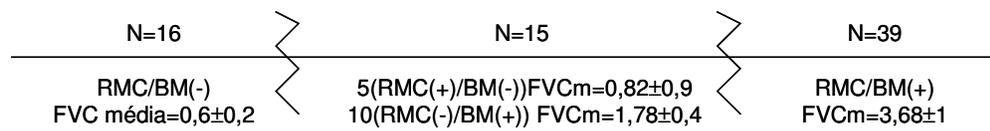


Figura 3. Conjectura sobre valores de RMC/BM na história natural da valvopatia aórtica crônica.

6. CONCLUSÕES

1. A RMC mostrou 78,5% de concordância com a BM na detecção de FM em portadores de disfunção valvar aórtica consideradas para correção cirúrgica.
2. FE mais baixa e maior dilatação ventricular foram mais significativos no grupo RMC/BM(+).
3. A média da FVC foi maior no grupo clínico da IAo do que no da EAo com $2,95 \pm 2,17\%$.
4. O grupo concordante positivo RMC/BM(+) mostrou maior média de $FVC=3,6 \pm 1,8\%$ em relação ao grupo concordante negativo RMC/BM(-) com $FVC=0,6 \pm 0,2\%$.
5. A média da FVC foi maior conforme a FE mais baixa.

7. REFERÊNCIAS

1. Zile M.R. Chronic aortic and mitral regurgitation. Choosing the optimal time for surgical correction. **Cardiol Clin**, v.9,p.239-53,1991.
2. Bonow R.O; Rosing D.R; McIntosh C.L; Jones M. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. **Circulation**, v.68,p.509-17,1983.
3. Nishimura R.A; McGoon M.D; Schaff H.V; Giuliani E.R. Chronic aortic regurgitation: indications for operation. **Mayo Clin Proc**, v.63,p.270-80,1988.
4. Carabello B.A; Williams H; Gash A.K. Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement. **Circulation**, v.74,p.1309-16,1986.
5. Bonow R.O; Rosning D.R; Kent K.M; Eptein S.E. Timing of operation for chronic aortic regurgitation. **Am J Cardiol**, v.50,p.325-36,1982.
6. Bonow R.O. Chronic Aortic Regurgitation, role of medical therapy and optimal timing for surgery. **Cardiology Clinics**, v.16,p.449-62,1998.

7. Delahaye J.P; Gevigney G. Can irreversible ventricular dysfunction be identified in patients with heart valve disease **Ann Cardiol Angeiol**, v.43,p.578-87,1994.
8. Schön H.R. Medical treatment of chronic valvular regurgitation. **J Heart Dis**, v.4,p.170-74,1995.
9. Gaasch W.H.;Carroll J.D.; Levine H.J.;Criscitiello,M.G. Chronic aortic regurgitation: prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end- diastolic radius/thickness ratio. **J AM Coll Cardiol**, v.1,p.775-82, 1983.
10. Oldershaw P.J; Brooksby I.A.B; Davies M.J; Coltart D.J;Jenkins B.S; Webb-Peploe M.M. Correlations of fibrosis in endomyocardial biopsies from patients with aortic valve disease. **Br Heart J**, v.44,p.609-11,1980.
11. Assey M.E; Spann J.F. Jr. Indication for heart valve replacement. **Clin Cardiol**, v.13,p.81-8, 1990.
12. Tarasoutchi F; Grinberg M; Parga. Filho. J; Izaki M; Cardoso L.F; Pomerantezef P.M; Nuschbacher. A; Luz P.L. Symptoms, Left Ventricular Function, and the Timing of Valve replacement Surgery in Patients with Aortic Regurgitation. **Am Heart J**, v.138,p.447-85, 1999.
13. Rappaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. **Am J Cardiol.**, v.35, p.221-7,1975.
14. Yousof, A.M.; Mohammed, M.M.J.; Khan, N.; Shuhaiber, H.; Cherian, G. Chronic severe aortic regurgitation: a prospective follow-up of 60 asymptomatic patients. **Am Heart J**, v.116,p.1262-7,1988.

15. Kies P, Bax JJ, Molhoek SG. Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. **Am J Cardiol**, v.94,p.130-2,2004.
16. Bonow R.O. Chronic Aortic Regurgitation, role of medical therapy and optimal timing for surgery. **Cardiology Clinics**, v.16,p.449-62,1998.
- 17 Rao D.B, Mohr-Kahalys, Geil S, Meyer J. Left Ventricular remodeling after aortic valve replacement. **Z Kardiol**, v.88,p.283-9,1999.
18. American College of Cardiology/ American Heart Association. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. **Circulation**, v.98,p.1949-84,1998.
19. Michel, P.L.; lung, B.; Jaoude, A. S. The effect of left ventricular systolic function on long term survival in mitral and aortic regurgitation, **J Heart Valve Dis**, v. 4, p.160-9, 1995.
20. Grinberg M.; Tarasoutchi F.; Bellotti. G. O que significa o "day before" na insuficiência aórtica? **Arq Bras Cardiol**, v.58,p.165-7,1992.
21. Elias. N. Fibrose miocárdica na Insuficiência Aórtica. Tese de doutorado apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.
22. Karaian C.H; Greenberg B.H; Rahimtoola S.H. The relation between functional class and cardiac performance in patients with chronic aortic insufficiency. **Chest**, v.88, p.553-7.1988.

-
23. Schwarz. F; Ehrmann. J.; Olschewski. P. Patients with significant aortic incompetence should not be operated on until they are symptomatic. **Z Kardiol**, v.75, p.133-6,1982.
 24. Rahimtoola S.H. Valve replacement should not be performed in all asymptomatic patients with severe aortic incompetence. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.79, p.163-1,1980.
 26. Spagnuolo. M; Kloth. H; Taranta. A; Doyle. E; Pasternak. B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation. Criteria predictive of death, congestive heart failure, and angina in young patients. **Circulation**, v.44,p.368-80,1971.
 27. Braunwald E: On the natural history of severe aortic stenosis (editorial). **J Am Coll Cardiol**, v.15,p.1012,1990.
 28. Bonow R.O; Nikas D; Eleftheriades J. Valve replacement for regurgitation lesions of the aortic or mitral valve in advanced left ventricular dysfunction. **Cardiol Clin**. v.13,p.73-83,1995.
 29. Takenata K; Dabestani A.; Gardin J.M. A simple doppler - echocardiographic method for estimating severity of aortic regurgitation. **Am J Cardiol**, v.57, p.1340-3, 1986.
 30. Schiller.N.B; Shah. P.M; Crawford. M; DeMaria. A; Devereux. R. Recommendations for quantitation of the ventricle by two dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee. **J Am Soc Echocardiogr**, v.2,p.358-67, 1989.

31. Devereux. R.B; Alonso. D.R; Lutas. E.M; Gottlieb. G.J; Campo. E; Sachs. I; Reichek. N. Echocardiographic assessment of ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, v.57, p.450-8, 1986.
32. Pandial. L; Oliver.A; Vivaldi. M;Sagie. A, Freitas. N; Weyman. E.;Levine. A.R. Doppler echocardiographic assessment of progression of aortic regurgitation. **Am J Cardiol**,v. 80, p.306-14, 1997.
33. Thor. E; Bernhard L.G; Jérôme G; David A.B; Lima. J.A.C.; Otto. A Quantitative Assessment of Intrinsic Regional Myocardial Deformation by Doppler Strain Rate Echocardiography in Humans. **Circulation**, v.1062,p.50,2002.
34. Katherine C.W; Lima J.A.C. Noninvasive Imaging of Myocardial Viability. **Circulation Research**, v.93,p.1146,2003.
35. Gerald M.P; Lynne H; Mark D. Clinical use of Cardiovascular Magnetic Resonance. **Circulation**, v.108,p.647-53,2003.
36. Kesavan S; Godvin C; Mohan I; Scott. D.F. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Myocardial Viability. **Circulation**, v.109,p.1328-34,2004.
37. Thomson. L.E; Kim. R.J; Judd. R.M. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. **J Magn Reson Imaging**, v.19,p.771-88,2004.
38. Damadian. R. Field focusing n.m.r(fonar) and the formation of chemical images in man. **Philos Trans R Soc Sci Lond B Biol**, v.289,p.489-500,1980.

-
39. Seynaeve P.C; Broos J.L. The history of Tomography. **J Belge Radiol**, v.1781,p.284-8,1995.
 40. Ernst E, Van D.W; Vliegen H.W; Roos A; Bruschke A.V.G. Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease. **Circulation**, v.92,p.2723-39,1995.
 41. Bello D; Bonow R.O; Judd R.M; Kim R.J. Gadolinium Cardiovascular Magnetic Resonance Predicts reversible Myocardial Dysfunction and Remodeling in Patients With Heart Failure Undergoing β -Blocker Therapy. **Circulation**, v.108,p.1945-53, 2003.
 42. Rehwald W.G.; Kim R.J; Judd R.M. Myocardial Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Concentrations After Reversible and Irreversible Ischemic Injury. **Circulation**,v.105,p.224-9, 2002.
 43. Kim R.J; Shah D.J; Jud R.M. How we perform Delayed Enhancement imaging. **J Cardiovascular Magn Resonance**, v.5,p.505-14,2003.
 44. Kim R.J; Edwin. W.U; Allen R; Enn L.C; Parker M.A; Simonetti O; Bonow R.O. The use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. **New England Journal of Medicine**, v.343,p.1445-53,2000.
 45. James C.C; Moon B.H; McKenna W.J; Perry M.E; Dudley J.P. Toward Clinical Risk Assessment in Hypertrophic Cardiomyopathy With Gadolinium Cardiovascular Magnetic Resonance. **Journal of the American College of Cardiology**, v.41,p.1561-1567,2003.

-
46. Shelton D.C; Shioh J.L; Brown P; Watkins M.P.; Williams T.A.; Lehr K A; Wickline.S.A. Practical Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Clinical Quantification of Aortic Valve Stenosis. **Circulation**, v.108,p.2236,2003.
 47. Mann. D.L.; Taegtmeyer H. Dynamic regulation of the extracellular matrix after mechanical unloading of the failing human heart. **Circulation**, v.104,p.1089-91, 2001.
 48. Borer J.; Truter P.D; Herrold E.M; Falcone D.J.; Pena M.B.S; Carter J.N. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation.Molecular and cellular responses to volume overloaded. **Circulation**, v.105,p.1837-42,2002.
 49. Soufen H.N. Análise histológica e molecular da fibrose miocárdica em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada de diferentes etiologias. **Jornal da Insuficiência Cardíaca**, v.3,p.39-40, 2002.
 50. Lopes J.D.M; Gomes R.A.S.; Hial V.; Lopes I.C.R; Reis M.A;Teixeira. V.P.A. Correlação entre o teor de colágeno no miocárdio ventricular esquerdo humano medido através de métodos bioquímico e morfométrico. **Arq Brás Cardiol**, v.79,p.10-13,2002.
 51. Carabello. B.A-The ten most commonly asked questions about measuring left ventricular function. **Cardiol Rev**, v.11,p.58-59,2003.
 52. Taniguchi K; Kawamaoto T; Kuki S; Masai J; Mitsuno M; Nakano S; Kawashima Y. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. **Clin Cardiol**, v.23,p.608-14,2000.
 53. Mady C. Remodelagen, remodelação, remodelamento. **Arq Brás Cardiol**, v.66,p.51-3,1996.

-
54. Rosner B. **Fundamentals of biostatistics**. 2.ed. Boston, PWS Publishers, 1986.
 55. Leser W; Barbosa V; Baruzzi R.G; Ribeiro M.B.D; Franco L.J. **Elementos de Epidemiologia Geral**, Rio de Janeiro, Ed Atheneu 2000.
 56. Snedecor G.W.; Cochran W.G. The comparison of two samples. In: Statistical methods. 7.ed. Ames, **The Iowa State University Press**, p.83-106,1980.
 57. Villari B; Campbell S.E; Hess O.M; Mall G; Vassalli G; Weber K.T; Krayenbuehl H.P. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. **J Am Coll Cardiol**, v.22,p.1477-84, 1993.
 58. Magid N.M; Opio G; Wallerson D.C; Young M.S; Borer J.S. Heart failure due to chronic experimental aortic regurgitation. **Am J Physiol**, v.267,p.552-6,1994.
 59. Liu S.K; Magid. N.R; Fox. P.R; Goldfine S.M; Borer J.S.Fibrosis, myocyte degeneration and heart failure in chronic experimental aortic regurgitation. **Cardiology**, v.90,p.101- 9,1998.
 60. Pacileo G; Calabro P.; Limongelli G; Russo M.G.; Pisacane C; Sarubbi B. Left Ventricular Remodeling, Mechanics, and Tissue Characterization in Congenital Aortic Stenosis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.16,p. 214-220,2003.

61. Tarasoutchi F.; Grinberg M.; Parga. J.; Cardoso L.F.; Izaki M.; Lavítola P.; Cardoso R.H.; Luz P.L.; Belloti G. Relação entre a função ventricular esquerda e desencadeamento de sintomas na insuficiência aórtica crônica severa. **Arq Bras Cardiol**, v.64,n.4, p.301-9,1995.
62. Bonow R.O.; Lakatos E.; Maron B.J.; Epstein S.E. Serial long-term assessment of natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. **Circulation**, v.84,p.1625-35,1991.
63. Carabello. B.A. Management of the elderly aortic stenosis patients with low gradient and low ejection fraction. **Am J Geriatr Cardiol**, v.12,p.165-70,2003.
64. Manning W.J; Pennell D. **J Cardiovascular Magnetic Resonance**. New York,NY: Churchill Livingstone 2001.
65. Shan K, Constantine G, Flamm SD. Role of MRI in Clinical Cardiology. **Lancet**, v.3632,p.2162-71,2004.
66. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for health care professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on clinical Cardiology of the American Heart Association. **Circulation**, 105,p:539-42,2002.
67. Smith HJ. Use of MRI in the diagnosis of cardiac disease. **Tidsske Nor Laegeforen**, v.124,p:497-9,2004.
68. Horstick G, Petersen SE. Cardio-MRT: The multimodal functional analysis of the future. **Z Kardiol**, v.93,p:36-47,204.