



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE

---



THIAGO DOS SANTOS SILVA MARQUES

FIBROSE TISSULAR AVALIADA PELO MAPA T1 E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
GRAVIDADE DA CARDIOMIOPATIA DILATADA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador  
2017

MARQUES, TSS

Fibrose tissular avaliado pela Mapa T1 e sua associação com gravidade da cardiomiopatia dilatada

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE



THIAGO DOS SANTOS SILVA MARQUES

FIBROSE TISSULAR AVALIADA PELO MAPA T1 E SUA ASSOCIAÇÃO  
COM GRAVIDADE DA CARDIOMIOPATIA DILATADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup> Roque Aras Junior.

Salvador

2017

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

dos Santos Silva Marques, Thiago  
Fibrose tissular avaliada pelo Mapa T1 e sua associação com gravidade da cardiomiopatia dilatada / Thiago dos Santos Silva Marques, Roque Aras Júnior, André Maurício Souza Fernandes. -- SALVADOR, 2017.

54 f. : il

Orientador: Roque Aras Júnior.  
Coorientador: André Maurício Souza Fernandes.  
Dissertação (Mestrado - Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2017.

1. Miocardiopatia dilatada. 2. Fibrose miocárdica. 3. Mapa T1. 4. Ressonância cardíaca. I. Aras Júnior, Roque. II. Souza Fernandes, André Maurício. I. Aras Júnior, Roque. II. Maurício Souza Fernandes, André. III. Título.

THIAGO DOS SANTOS SILVA MARQUES

FIBROSE TISSULAR AVALIADA PELO MAPA T1 E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
GRAVIDADE DA CARDIOMIOPATIA DILATADA

Dissertação de autoria de Thiago dos Santos Silva Marques intitulada Fibrose tissular avaliada pelo Mapa T1 e sua associação com gravidade da cardiomiopatia dilatada, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Local, 01 de dezembro de 2017

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. André Mauricio Souza Fernandes  
Doutor, Universidade Federal da Bahia

Prof. Francisco José Farias Borges Reis  
Doutor, Universidade Federal da Bahia

Prof. Roberto Nery Dantas Júnior  
Doutor, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta conquista aos meus pais Ovidio e Elcileyde, minha esposa Ana Paula que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos Prof. Dr. Roque Aras e Prof. Dr. André Maurício Fernandes pelo apoio, orientação e pela oportunidade de crescer como médico e ser humano.

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose miocárdica é um processo fundamental na patogênese da insuficiência cardíaca, independentemente da etiologia. A ressonância magnética cardíaca (RMC), através do Mapa T1, permite a mensuração de áreas de edema, inflamação, cicatrização e avaliação de alterações miocárdicas sistêmicas que ocorrem no espaço extracelular. Existem poucos estudos prospectivos que avaliam a fibrose pelo Mapa T1 em cardiomiopatia dilatada (CMD). Há uma relação comprovada entre a proporção de fibrose intersticial avaliada pelo Mapa T1 e o prognóstico em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, mas faltam dados em não isquêmicos, especialmente em relação à associação com disfunção ventricular esquerda, diâmetros e volumes cavitários. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o grau de fibrose tissular miocárdica, medida pelo Mapa T1 nativo na RMC e a gravidade da cardiomiopatia. Como desfechos exploratórios secundários, avaliar o Mapa T1 nativo como possível marcador precoce de fibrose comparando com o realce tardio com gadolínio (RTG) e avaliar a associação do Mapa T1 nativo com a presença de fibrose conforme medido por RTG em pacientes com cardiomiopatia dilatada. **Materiais e métodos:** Estudo transversal com imagens RMC obtidas no Hospital Ana Nery, da Universidade Federal da Bahia. Os pacientes foram submetidos à RMC para o cálculo da fibrose, através do mapeamento T1, correlacionando a gravidade da cardiomiopatia entre pacientes com etiologia isquêmica, não isquêmica e pacientes normais. Dados, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), diâmetros e volumes cavitários, foram avaliados. A estratificação do valor T1 nativo foi realizada em quartis, categorizando o grau de fibrose avaliado pelo método. **Resultados:** De janeiro de 2014 a dezembro de 2016, foram avaliados 211 pacientes. A presença de fibrose na análise do Mapa T1 foi significativamente associada ao aumento da disfunção miocárdica, observado pela menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e maiores diâmetros ventriculares ( $p < 0,001$ ), independentemente da etiologia da cardiomiopatia dilatada; tornando-se mais evidente quando analisado entre os valores de T1 nativo categorizados. Em relação às etiologias, a Doença de Chagas teve uma prevalência de 9,8%, com associação estatisticamente significativa entre a presença de fibrose por T1 nativo com menor FEVE ( $p = 0,008$ ) e concordância medida pelo índice Kappa de 0,31. Comparado com o RTG, 83,3% dos pacientes com RTG positivo



apresentaram fibrose pelo T1 nativo e 64,9% dos que não apresentaram RTG, algum grau de fibrose foi observado pelo Mapa T1 nativo. **Conclusões:** Houve associação entre a fibrose miocárdica e os piores parâmetros de gravidade da RMC, particularmente a menor fração de ejeção, maiores diâmetros do ventrículo esquerdo e volumes cavitários, independentemente da etiologia da cardiomiopatia dilatada. Houve concordância entre o mapeamento T1 e RTG, com detecção precoce da fibrose miocárdica, especialmente fibrose intersticial. Sugerimos que o Mapa T1 é um método eficaz e precoce para avaliar a fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia dilatada com probabilidade de alcançar diversas ramificações de resultados clínicos.

**Palavras-chaves:** Cardiomiopatia Dilatada, Fibrose miocárdica, Imagem por Ressonância Magnética, MAPA T1

## ABSTRACT

**Introduction:** Myocardial fibrosis is a fundamental process in the pathogenesis of heart failure, regardless of the etiology. Cardiac magnetic resonance (CMR), through T1 mapping, allows the measurement of areas of edema, inflammation, scarring and, evaluation of systemic myocardial alterations occurring in the extracellular space. There are few prospective studies evaluating fibrosis by T1 mapping in dilated cardiomyopathy (CMD). There is a proven relationship between the ratio of interstitial fibrosis assessed by T1 mapping and prognosis in patients with ischemic cardiomyopathy, but there is a lack of data in non-ischemic cases, especially in relation to left ventricular dysfunction, diameters and cavity volumes. **Objectives:** To evaluate the association between the degree of myocardial fibrosis, measured by native T1 mapping in CMR, and severity of the cardiomyopathy. As a secondary exploratory endpoint, to evaluate native T1 mapping as a possible marker for early fibrosis burden comparing to LGE and to evaluate the association of native T1 mapping with fibrosis presence as measured by LGE among patients with dilated cardiomyopathy. **Materials and methods:** A cross-sectional study using CMR images obtained at Federal University of Bahia's Hospital. Patients underwent CMR for the calculation of fibrosis, through T1 mapping, correlating the severity among patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy to normal patients. Data such as left ventricular (LV) ejection fraction and cavity diameters were evaluated in ischemic and non ischemic patients and compared to control patients. Stratification of the native T1 value was performed in quartiles, categorizing the degree of fibrosis evaluated by the method. **Results:** From January 2014 to December 2016, 211 patients were evaluated. The presence of fibrosis in the analysis of native T1 mapping, was significantly associated with increased myocardial dysfunction, worse LVEF and greater ventricular diameters ( $p < 0.001$ ), independently of the etiology of the dilated cardiomyopathy, more evident when analyzed among categorical native T1 values. Regarding the etiologies, Chagas heart disease had a prevalence of 9.8%, with a statistically significant association between the presence of fibrosis by T1 with lower LVEF ( $p = 0.008$ ) and concordance measured by the Kappa index of 0.31. Compared to the most common method (late gadolinium enhancement - LGE), 83.3% of patients with positive LGE had native T1 fibrosis, and 64.9% of those who did not have LGE, presented some degree of fibrosis observed by native T1 mapping.

**Conclusions:** There was an association between myocardial fibrosis and worse CMR severity parameters, particularly lower ejection fraction, larger left ventricular diameters and cavity volumes regardless of the etiology of the dilated cardiomyopathy. There was concordance between the T1 mapping and LGE, with earlier myocardial fibrosis detection, especially interstitial fibrosis. We suggest that T1 mapping is an effective and early method for evaluating myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy with potential for reaching clinical significance.

Keywords: Dilated Cardiomyopathy, myocardial Fibrosis, Magnetic Resonance Imaging, T1 mapping.

## LISTA DAS FIGURAS

Figura 01 - Imagens de RM cardíaca, no eixo curto, em Mapa T1, com demarcação da área do ventrículo esquerdo para cálculo de fibrose.....	34
Figura 02 - Regressão linear comparando FEVE e Mapa T1 nos pacientes com cardiomiopatia dilatada.....	39

## LISTA DAS TABELAS

Tabela 01 - Características gerais e estruturais, com base na ressonância magnética cardíaca.....	35
Tabela 02 - Associação de Mapa T1 com parâmetros de gravidade das cardiomiopatias dilatadas.....	37
Tabela 03 – Associação de fibrose pelo T1, categorizada em quartis, com parâmetros de gravidade.....	37
Tabela 04 - Associação de alteração no Mapa T1 em relação a categorização de disfunção do VE.....	38

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS (REFERENTES À REVISÃO)

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

AE: Átrio esquerdo

AO: Aorta

CCC: Cardiomiopatia chagásica crônica

CDI: Cardiodesfibrilador implantável

CMD: Cardiomiopatia dilatada

CMDI: Cardiomiopatia dilatada idiopática

DC: Doença de Chagas

DDVD: Diâmetro diastólico do ventrículo direito

DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVD: Diâmetro sistólico do ventrículo direito

DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

ECG: Eletrocardiograma

FEVD: Fração de ejeção do ventrículo direito

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

MSC: Morte súbita cardíaca

RM: Ressonância magnética

RMC: Ressonância magnética cardíaca

RTG: Realce tardio por gadolínio

TV: Taquicardia Ventricular

VD: Ventrículo direito

VDVD: Volume diastólico do ventrículo direito

VDVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo

VE: Ventrículo esquerdo

VSVD: Volume sistólico do ventrículo direito

VSVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo

#### LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS (REFERENTE AO ARTIGO ORIGINAL)

BSA: Body surface area

CMR: Cardiac magnetic resonance

DCM: Dilated cardiomyopathy

LGE: Late gadolinium enhancement

LV: Left ventricle

LVDD: Left ventricular diastolic diameter (LVDD)

LVEDD: LV end-diastolic diameter

LVEDV: LV end-diastolic volume

LVEF: Left ventricular ejection fraction

LVESD: LV end-systolic diameter

LVESV: LV end-systolic volume

RV: Right ventricle

## Sumário

RESUMO.....	7
ABSTRACT .....	9
LISTA DAS FIGURAS .....	11
LISTA DAS TABELAS .....	11
LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS (REFERENTES À REVISÃO) .....	12
LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS (REFERENTE AO ARTIGO ORIGINAL).....	13
1. INTRODUÇÃO .....	15
2. OBJETIVOS .....	16
3. ARTIGO DE REVISÃO.....	17
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	25
5. RESULTADOS .....	28
6. DISCUSSÃO .....	45
7. CONCLUSÃO.....	47
8. REFERÊNCIAS .....	48
ANEXOS.....	50

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica resultante da progressão de várias doenças cardiovasculares ou sistêmicas que ocasiona disfunção miocárdica associada a sintomas como dispneia, dor torácica e quadros edematosos. Patologia de alta gravidade e importância para a saúde pública, sendo responsável por grande número de internações anuais. Apesar da alta prevalência, uma parcela considerável dos casos permanece sem uma etiologia definida. Conseguir identificá-la implica uma melhor abordagem terapêutica e de prevenção<sup>1</sup>.

Dentre as etiologias, a Doença de Chagas (DC) ainda apresenta marcada importância epidemiológica, devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Estima-se que, no Brasil, haja de dois a três milhões de pessoas acometidas, sendo um terço delas cardiopata. A taxa anual de morte em pacientes é aproximadamente de 24/1.000 pacientes-ano<sup>2</sup>.

A forma mais frequente das cardiomiopatias é a Cardiomiopatia Dilatada (CMD), descrita como um grupo de doenças de etiologias variadas que se caracterizam por dilatação ventricular com disfunção contrátil, predominantemente do ventrículo esquerdo, porém podendo acometer ambos os ventrículos<sup>3,4,5,6,7</sup>. A disfunção sistólica é a principal característica da CMD<sup>3,4,5</sup>. Representa 87% das cardiomiopatias. Dentre as causas de insuficiência cardíaca em pacientes sem outras anormalidades cardíacas, a CMD é considerada a principal, sendo a forma mais comum de cardiomiopatia na criança, com características progressivas e mortalidade de 75% em 5 anos após o início dos sintomas<sup>8,9,10</sup>.

A fibrose do miocárdio é fundamental na patogênese da insuficiência cardíaca<sup>11</sup> e atualmente é considerada como fator independente de mau prognóstico. O padrão ouro na avaliação é a biópsia miocárdica, porém de uso restrito devido a ser um procedimento invasivo. Nesse contexto, a ressonância magnética cardíaca (RMC) assume fundamental importância, principalmente o realce tardio por gadolínio (RTG), que possui boa precisão e confiabilidade para demonstrar a fibrose miocárdica<sup>11</sup>. Novos métodos na RMC, especificamente o mapeamento T1, demonstra excelente concordância com a fibrose histológica, mesmo em áreas sem fibrose de substituição histológica, identificando fibrose intersticial difusa. Existem muitos estudos com Mapa T1 em paciente com cardiomiopatia isquêmica, porém existe uma escassez de dados nos casos não isquêmicos.



## 2. OBJETIVOS

### Primário:

- Avaliar a associação do grau de fibrose miocárdica, mensurado pelo Mapa T1 na Ressonância Magnética Cardíaca com gravidade da cardiomiopatia dilatada levando em consideração critérios como fração de ejeção, diâmetros e volumes cavitários.

### Secundários:

- Avaliar a associação do Mapa T1 com a presença de fibrose conforme medido por RTG em pacientes com cardiomiopatia dilatada.

- Avaliar o Mapa T1 como possível marcador precoce de fibrose comparando com o realce tardio com gadolínio (RTG).

*Palavras chaves:* Cardiomiopatia Dilatada, Fibrose miocárdica, Imagem por Ressonância Magnética, MAPA T1

### 3. ARTIGO DE REVISÃO

#### **Avaliação de fibrose na cardiomiopatia dilatada: fator independente de prognóstico?**

Thiago dos Santos Silva Marques, Roque Aras Junior, André Maurício Fernandes, Ana Paula Marques de Oliveira Melo, Robert Biederman

#### INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) compreende um grupo de doenças com diversas etiologias, que tem como característica comum a dilatação ventricular com disfunção contrátil, mais presente no ventrículo esquerdo, podendo acometer ambos os ventrículos. A disfunção sistólica é o principal marco<sup>1,2,3,4,11,12,13</sup>. As doenças cardiovasculares são a maior causa de morbidade e mortalidade mundial<sup>3,11</sup>, e dentre as cardiomiopatias a CMD é a mais comum<sup>14</sup>, representando 87% do total<sup>12,15,14</sup>, com uma prevalência de 40-50 casos por 100.000. Trabalhos prévios evidenciavam taxas de mortalidade de 25 a 30% no primeiro ano do diagnóstico e de cerca de 50% após 5 anos, porém esses valores podem estar subestimados devido à grande parte dos pacientes permanecerem assintomáticos por prolongados períodos de tempo<sup>5</sup>; se não diagnosticada e tratada de maneira eficiente, pode levar a um quadro terminal. A estimativa é que, nesse estágio, há uma mortalidade de 70% em menos de um ano. No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), cerca de 50% dos casos de transplante são por essa patologia e estima-se que ela afeta entre quatro e cinco milhões de brasileiros. No Nordeste, segundo dados do DATASUS, foram contabilizados 1.264.402 óbitos por causas cardiovasculares nos últimos 18 anos, sendo 301.036 na Bahia<sup>16</sup>.

#### CLASSIFICAÇÃO E PATOGÊNESE DA CARDIOMIOPATIA DILATADA

A CMD pode ser classificada como primária, secundária ou idiopática. Como causas primárias, as alterações genéticas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da doença em 20-35% dos doentes. Das causas secundárias, anormalidades metabólicas, processos inflamatórios, infecciosos e agentes

cardiotóxicos podem culminar na CMD. Assim, a CMD é a via final, resultado do dano miocárdico<sup>14,12</sup>.

Os pacientes desenvolvem sintomas a depender do grau de disfunção cardíaca. Em geral, no início, os pacientes são assintomáticos, tornando-se gradualmente sintomáticos a medida que há piora na função cardíaca, exceto nos casos de miocardite, pela sua característica súbita<sup>11</sup>. As manifestações clínicas são de baixo débito cardíaco, congestão e vasoconstrição periférica por ativação neuro-hormonal para manter adequada pressão de perfusão<sup>17</sup>. Os pacientes sintomáticos apresentam progressiva deterioração, e 10-50% com insuficiência cardíaca podem falecer em 1 ano. A taxa de mortalidade anual para um paciente típico com insuficiência cardíaca foi estimada em 10-13%<sup>18</sup>. Alguns preditores clínicos são utilizados para avaliação de risco desses pacientes como idade avançada, presença de galope protodiastólico, falha do ventrículo para responder à estimulação inotrópica e arritmias ventriculares. A duração prolongada do QRS e a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) têm sido associadas a pior prognóstico<sup>18</sup>, sendo que dois terços dos eventos cardiovasculares fatais por morte súbita são relacionados a este perfil de paciente<sup>19</sup>. A maioria dos pacientes com CMD evoluem com disfunção progressiva do ventrículo esquerdo, piora dos sintomas e arritmias complexas, mesmo com terapia médica otimizada e/ou uso de dispositivos cardíacos implantáveis. Com o declínio inicial da contratilidade, os pacientes podem permanecer assintomáticos ou oligossintomáticos devido aos mecanismos compensatórios, porém estes promovem modificações estruturais e funcionais complexas na estrutura cardíaca, denominado de remodelamento cardíaco<sup>11</sup>.

A base do processo encontra-se no mecanismo de Frank-Starling. A medida que há necessidade de maior contração, pelo volume mais elevado, chega-se ao estiramento crítico do sarcômero<sup>14</sup>. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é um dos principais determinantes da ativação dos fibroblastos e deposição de colágeno<sup>11</sup>.

A partir da década de 90 ficou bem estabelecido o valor prognóstico da fibrose com a técnica do realce tardio. Estudos clínicos recentes mostram que a fibrose também mostrou ser um importante fator preditivo independente de desfecho cardíaco adverso. No entanto, existe uma discrepância entre estudos onde observa-se que quando há aumento da fibrose miocárdica há maior relação com mortalidade, porém

outros, considerando pacientes com cardiomiopatia dilatada, não demonstraram relação dos dados morfológicos com informações prognósticas<sup>12,20</sup>.

## AValiação DA FIBROSE MIOCÁRDICA

Fibrose do miocárdio é fundamental na patogênese da insuficiência cardíaca, independentemente da etiologia. Pode ser regional, tal como no infarto do miocárdio ou uma forma mais difusa de fibrose intersticial, como observado na cardiomiopatia avançada<sup>21</sup>.

Em relação ao diagnóstico, a biópsia endomiocárdica ainda representa o método de referência atual para a avaliação da fibrose miocárdica, principalmente em uma abordagem para o diagnóstico diferencial. A evolução dos métodos diagnósticos permitiu que outras técnicas assumissem o papel na avaliação<sup>22</sup>.

A ressonância magnética cardíaca (RMC), ferramenta efetiva para avaliar a morfologia e função miocárdica, bem como alterações na estrutura do tecido<sup>15,18,21,23</sup>, emergiu como uma modalidade não invasiva de primeira linha para investigar a etiologia da disfunção miocárdica e avaliar o prognóstico cardíaco em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica<sup>19,24</sup>. É considerada padrão-ouro para quantificar o volume ventricular, fração de ejeção e massa miocárdica<sup>15,25</sup>, variáveis utilizadas como critério para o diagnóstico da CMD<sup>26</sup>, e adiciona informações no diagnóstico diferencial das diversas causas etiológicas, distinguindo formas diversas de cardiomiopatias não isquêmicas de causas isquêmicas<sup>27,28</sup>. Possui melhor resolução espacial com distinção entre os diversos tecidos, possibilidade de obtenção de reconstrução de imagem em vários planos, ausência de radiação ionizante e utilização de contraste eletromagnético (gadolínio), que possui maior nível de segurança quando comparado aos contrastes iodados<sup>15,22</sup>.

A imagem de realce tardio por gadolínio (RTG) pela RMC possui boa precisão e confiabilidade para demonstrar a fibrose miocárdica<sup>29</sup>. A fibrose miocárdica focal pelo RTG é um preditor de desfecho adverso, como eventos arritmicos, em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática (CMD)<sup>18,19,21,24</sup>. Uma recente metanálise de 13 estudos com 1675 pacientes com CMD evidenciou que o RTG tem associação, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), com mortalidade por eventos arritmicos, compreendendo morte cardíaca súbita, taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação e implante de cardiodesfibrilador implantável; e síncope<sup>30</sup>. No Brasil, a cardiomiopatia

chagásica crônica (CCC) possui uma complicação comum e letal devido a fibrose e disfunção ventricular, a Taquicardia Ventricular (TV)<sup>2</sup>. Até 70% dos pacientes com CCC apresentam morte súbita cardíaca (MSC). Nesses doentes com cardiopatia estrutural, TV clínica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$  são dois importantes preditores independentes de morte cardíaca. Outros estudos mostraram associação de eletrocardiograma (ECG) alterado, alteração segmentar, aumento da massa de fibrose com disfunções ventriculares esquerda e direita, e maior associação com taquicardia ventricular<sup>31</sup>.

O uso da RMC nas cardiomiopatias não isquêmicas tem ampliado sua utilização. Por exemplo, na miocardite aguda, foi observado padrão de fibrose, especialmente, na parede lateral dos segmentos basais, no mesocárdico e epicárdio. Na cardiomiopatia hipertrófica pode haver realce tardio, nas áreas de hipertrofia miocárdica mais acentuadas, sendo o mesmo de importância prognóstica. De outras cardiomiopatias que podem mostrar realce tardio pode-se incluir a displasia arritmogênica do VD e áreas de cicatriz na doença de Chagas<sup>32</sup>.

A RMC apresenta uma melhor caracterização tecidual de diversas estruturas e doenças cardíacas. O surgimento dos mapas paramétricos tornou mais objetiva essa avaliação, permitindo a mensuração de áreas de edema, inflamação, cicatrizes e, sobretudo, da avaliação de alterações miocárdicas sistêmicas que ocorrem no espaço extracelular cuja identificação não era possível até então por outros métodos de imagem<sup>33</sup>.

A medição do relaxamento T1 (Mapa T1), definido como mensuração da curva de decaimento de magnetização tecidual, especificamente quando há retorno de 47% do tecido magnetizado ao seu estado basal, mostra-se potencialmente valiosa para a avaliação quantitativa da fibrose miocárdica. A cicatriz isquêmica mostrou valores T1 mais altos em comparação com o miocárdio não afetado<sup>26</sup>, relação comprovada utilizando biópsia do endomiocárdio<sup>21</sup>. O mapeamento T1 pós-contraste demonstra excelente concordância com a fibrose histológica, mesmo em áreas sem fibrose de substituição histológica, identificando fibrose intersticial difusa<sup>21</sup>. Em diversas cardiomiopatias o estudo dos mapas de T1 demonstrou que o valor nativo, assim como o volume extracelular, se encontra elevado de forma rotineira. As doenças em que isso foi caracterizado incluem as cardiomiopatias hipertróficas e dilatadas, as alterações secundárias às patologias valvares aórticas e mesmo em evolução de doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes<sup>33,34,35,36</sup>.

## CONCLUSÃO

Há poucos estudos prospectivos de avaliação de fibrose pelo MAPA T1 em CMD. Com base nos estudos existentes, há a hipótese da relação entre T1 e prognóstico em paciente com cardiomiopatia isquêmica, porém existe uma escassez de dados nos casos não isquêmicos, principalmente em relação ao resultado do método frente a técnica de análise com o realce tardio.

## REFERÊNCIAS

1. Bittencourt, M. et al. Importância do Diagnóstico Etiológico na Insuficiência Cardíaca Idiopática. *Rev Bras Cardiol.*;27(2): 128-130, 2014.
2. Mello, R. P. DE et al. Realce tardio miocárdico por ressonância magnética cardíaca pode identificar risco para taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, v. 98, n. 5, p. 421–30, 2012.
3. Horowitz, E.S.K. Miocardiopatia dilatada: Manejo clínico. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Ano XIII nº 01 Jan/FevMar/Abr.* p. 15–17, 2004.
4. Jung, L. A. Conduta em pacientes com cardiomiopatia dilatada. *Medicina Perioperatória*, p. 387–400, [s.d.].
5. Albanesi Fº, F. M. Cardiomiopatias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, n. 2, p. 95–107, 1998.
6. Leon, S.B, Franco, H.I. Miocardiopatía dilatada: a propósito de un caso. *Medifam* v. 13, p. 314–319, 2003.
7. Poyhonen, P. et al. Quantifying late gadolinium enhancement on CMR provides additional prognostic information in early risk-stratification of nonischemic cardiomyopathy: a cohort study. *BMC cardiovascular disorders*, v. 14, p. 110, 2014.
8. Parsai, C. et al. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 14, n. 1, p. 54, 2012.

9. Fernandes, J. L. et al. Myocardial T1 mapping in different cardiomyopathies at 3.0T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 14, n. Suppl 1, p. M13, 2012.
10. Moon, J. et al. Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of cardiac failure*, v. 22, n. 4, p. 265–71, 2016.
11. Barison, A. et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*, v. 20, n. 6, p. 731–749, 2015.
12. Nunes, V. L. et al. O Papel do Acúmulo de Colágeno no Interstício Miocárdico na Sobrevida dos Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática e Chagásica. *Arq Bras Cardiol*; 87(6) : 757-762, 2006.
13. Yoon, J. H. et al. Relationship between myocardial extracellular space expansion estimated with post-contrast T1 mapping mri and left ventricular remodeling and neurohormonal activation in patients with dilated cardiomyopathy. *Korean Journal of Radiology*, v. 16, n. 5, p. 1153–1162, 2015.
14. Slavich, M.; Florian, A.; Bogaert, J. The emerging role of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography in the diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Insights into Imaging*, v. 2, n. 4, p. 453–469, 2011.
15. Vitorino, R. R.; Nacif, M. S. Ressonância magnética cardíaca na cardiomiopatia dilatada: atualidades. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*, mai-jun;9(3):225-33, 2011.
16. Ministério da Saúde [<http://portalsaude.saude.gov.br/>]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em novembro 2016]. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
17. Vázquez, M. M. R. et al. Miocardiopatia dilatada. p. 631–644, [s.d.].
18. Hombach, V. et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*, v. 30, n. 16, p. 2011–2018, 2009.
19. Gao, P. et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic

- resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 5, n. 4, p. 448–456, 2012.
20. Schalla, S. et al. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: Comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. *European Journal of Heart Failure*, v. 12, n. 3, p. 227–231, 2010.
  21. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H et al (2015) Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:14–22. doi:10.1093/ehjci/jeu182
  22. Zimmermann, O. et al. Myocardial biopsy findings and gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, v. 8, n. 2, p. 162–166, 2006.
  23. Abdel-Aty H, Friedrich MG. Magnetic resonance of cardiomyopathies and myocarditis. In: Kwong RY, (editor). *Cardiovascular magnetic resonance imaging*. New Jersey: Humana Press; 2008. p. 399-414.
  24. Tateishi, E. et al. Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy. *Heart*, v. 101, n. 10, p. 774–780, 2015.
  25. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25(21):1940-65.
  26. Puntmann, V. O. et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 6, n. 4, p. 475–484, 2013.
  27. Diretriz de Ressonância e Tomografia Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sumário Executivo. *Arq Bras Cardiol*, v. 87, n. supl.3, p. 1–12, 2006.
  28. Puntmann, V. O. et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 9, n. 1, p. 40–50, 2016.
  29. Drelicharz, Ł. et al. Application of magnetic resonance imaging in vivo for the assessment of the progression of systolic and diastolic dysfunction in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Kardiologia polska*, v. 67, n. October 2008, p. 386–395, 2009.
  30. Shi, H. et al. Dilated Cardiomyopathy Patients. v. 34, n. 27, p. 719–726, 2013.
  31. Mello, R. P. DE et al. Realce tardio miocárdico por ressonância magnética cardíaca pode identificar risco para taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, v. 98, n. 5, p. 421–30, 2012.



32. Tassi, E. M. et al. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 102, n. 5, p. 456–64, 2014.
33. Kramer, C. M. The Expanding Prognostic Role of Late Gadolinium Enhanced Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 48, n. 10, p. 1986–1987, 2006.
34. Fernandes, J. L. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Perspectives - T1 and T2 Maps: Fundamentals and Clinical Utility. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia - Imagem Cardiovascular*, v. 28, n. 3, p. 175–184, 2015.
35. Kramer, C. M.; Chandrashekar, Y.; Narula, J. T1 mapping by CMR in cardiomyopathy: A noninvasive myocardial biopsy? *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 6, n. 4, p. 532–534, 2013.
36. Puntmann, OV. T1-Mapping and outcomes in nonischemic cardiomyopathy: All cause mortality and heart failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 9, n. 1, p. 40–50, 2016.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1. Descrição do trabalho

Trata-se de um estudo de corte transversal utilizando imagens de RMC obtidas do Hospital Ana Nery com avaliação de 211 pacientes, utilizando análise por RMC para cálculo de fibrose destes pacientes, através do Mapa T1 nativo, correlacionando à gravidade da cardiomiopatia dilatada, tendo como comparação pacientes com corações sem alterações estruturais.

Critérios de inclusão: Foram incluídos pacientes com idade superior ou igual a 18 anos, com dilatação ventricular observada pelo método, sendo considerado como diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) maior ou igual a 53mm, com etiologia isquêmica ou não isquêmicos. Foram selecionados pacientes com coração estruturalmente normal para comparação do método.

Realizou-se uma nova categorização dos valores T1 nativo, sendo optado pelos quartis, instituído assim 5 categorias: Ausência de fibrose; fibrose leve; fibrose moderada; fibrose grave e fibrose severa<sup>36</sup>. Realizado análise adicional e estratificação do comprometimento cardíaco utilizando esta categorização.

### 4.2. Protocolo do exame

Todos os pacientes tiveram seus exames realizados em posição supina. O exame de RMC foi realizado em um Avanto 1.5 T scanner de corpo inteiro (Siemens Medical Solutions, Germany), usando uma bobina cardíaca de 8 canais. Imagens de exploração foram realizadas para programar a aquisição dos cortes 4 câmaras, 3 câmaras e eixo curto. As imagens cine foram adquiridas utilizando uma sequência de precessão livre de prótons sincronizada com frequência cardíaca durante apneia (20 frames por ciclo cardíaco com cortes de 8mm de espessura, FOV 300, matrix 208 Åx 80, BW 925 KHz/pixel). Para análise da função do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) foram usados no mínimo 8 e no máximo 12 cortes, no eixo curto com 8mm de espessura e 2mm de espaçamento.

Volume, massa e função sistólica ventricular, incluindo fração ejeção do VD e VE, foram calculados utilizando imagens cine da RM e o software ARGUS 4D VF. As sístoles foram identificadas pela menor área de cavidade e as diástoles pela maior área de cavidade. Contornos endocárdicos foram manualmente traçados em ambas sístoles e diástoles.

Foi realizada a aquisição multi-eixo de protótipos cardíacos T1 MOLLI de cortes individuais no eixo curto. Mapas automatizados para T1 foram gerados para cálculo manual usando análise da região de interesse.

Os pacientes selecionados tiveram suas imagens avaliadas quanto ao mapa T1 (Figura 1).

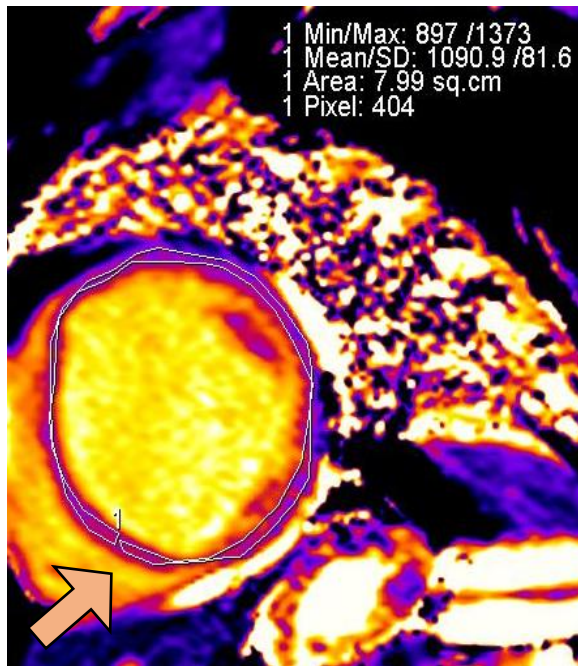


Figura 1. Imagem de RM cardíaca, no eixo curto, em MAPA T1, com demarcação da área do ventrículo esquerdo para cálculo de fibrose.

#### 4.3. Análise estatística

Foi realizado amostragem por conveniência. Foram avaliadas as associações entre gravidade da patologia e o resultado da ressonância magnética cardiovascular dos pacientes com cardiomiopatia dilatada. Foram também descritos os dados coletados por meio de médias, medianas e suas medidas de dispersão (desvio-padrão, intervalo interquartil). A análise estatística foi desempenhada com auxílio do software SSPS (versão 22.0). A normalidade das variáveis foi realizada com os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Foram realizados testes estatísticos como: teste t de Student, Mann Whitney, teste qui quadrado, teste exato de Fisher, Kruskal Wallis, one-way ANOVA, teste de correlação de Pearson e regressão linear.

#### 4.4. Aspectos éticos

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição, como subprojeto do trabalho principal: “Características dos pacientes submetidos à ressonância magnética cardiovascular em um hospital de referência”.

## 5. RESULTADOS

Submetido e sob revisão na Circulation Cardiovascular Imaging, em 14 de novembro de 2017.

**CIRCCVIM/2017/007351 Manuscript Passed Initial QC**

mbanigan@circulationjournal.org <mbanigan@circulationjournal.org>

Qua 15/11/2017, 12:03

Para:thiago.ssm@hotmail.com <thiago.ssm@hotmail.com>;

Dear Mr. Marques,

On November 15, 2017, the manuscript entitled "Tissue fibrosis evaluated by T1 mapping and its association with severity of dilated cardiomyopathy." by Thiago Marques, Andre Mauricio, Roque Aras, Robert Biederman, and Ana Paula Melo was approved by the staff.

The manuscript has been assigned the Paper #: CIRCCVIM/2017/007351.

You may check on the status of this manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link under the following URL:

<https://circimaging-submit.aha-journals.org/cgi-bin/main.plex?el=A2Hq5CHZt4A5DHST1E7A9ftdLNMPNEqEXxnTLGAocSAZ>

(Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Sincerely,

Circulation: Cardiovascular Imaging  
200 Fifth Avenue  
Suite 1020  
Waltham, MA 02451  
E-mail: circ@circulationjournal.org

## **Tissue fibrosis evaluated by T1 mapping and its association with severity of dilated cardiomyopathy.**

Thiago dos Santos Silva Marques, Roque Aras Junior, André Maurício Fernandes, Ana Paula Marques de Oliveira Melo, Robert Biederman

### ABSTRACT

**Introduction:** Myocardial fibrosis is a fundamental process in the pathogenesis of heart failure, regardless of the etiology. Cardiac magnetic resonance (CMR), through T1 mapping, allows the measurement of areas of edema, inflammation, scarring and, evaluation of systemic myocardial alterations occurring in the extracellular space. There are few prospective studies evaluating fibrosis by T1 mapping in dilated cardiomyopathy (CMD). There is a proven relationship between the ratio of interstitial fibrosis assessed by T1 mapping and prognosis in patients with ischemic cardiomyopathy, but there is a lack of data in non-ischemic cases, especially in relation to left ventricular dysfunction, diameters and cavity volumes.

**Objectives:** To evaluate the association between the degree of myocardial fibrosis, measured by native T1 mapping in CMR, and severity of the cardiomyopathy. As a secondary exploratory endpoint, to evaluate native T1 mapping as a possible marker for early fibrosis burden comparing to LGE and to evaluate the association of native T1 mapping with fibrosis presence as measured by LGE among patients with dilated cardiomyopathy.

**Materials and methods:** A cross-sectional study using CMR images obtained at Federal University of Bahia's Hospital. Patients underwent CMR for the calculation of fibrosis, through T1 mapping, correlating the severity among patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy to normal patients. Data such as left ventricular (LV) ejection fraction and cavity diameters were evaluated in ischemic and non ischemic patients and compared to control patients. Stratification of the native T1 value was performed in quartiles, categorizing the degree of fibrosis evaluated by the method.

**Results:** From January 2014 to December 2016, 211 patients were evaluated. The presence of fibrosis in the analysis of native T1 mapping, was significantly associated with increased myocardial dysfunction, worse LVEF and greater ventricular diameters ( $p < 0.001$ ), independently of the etiology of the dilated cardiomyopathy, more evident when analyzed among categorical native T1 values. Regarding the

etiologies, Chagas heart disease had a prevalence of 9.8%, with a statistically significant association between the presence of fibrosis by T1 with lower LVEF ( $p = 0.008$ ) and concordance measured by the Kappa index of 0.31. Compared to the most common method (late gadolinium enhancement - LGE), 83.3% of patients with positive LGE had native T1 fibrosis, and 64.9% of those who did not have LGE, presented some degree of fibrosis observed by native T1 mapping.

**Conclusions:** There was an association between myocardial fibrosis and worse CMR severity parameters, particularly lower ejection fraction, larger left ventricular diameters and cavity volumes regardless of the etiology of the dilated cardiomyopathy. There was concordance between the T1 mapping and LGE, with earlier myocardial fibrosis detection, especially interstitial fibrosis. We suggest that T1 mapping is an effective and early method for evaluating myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy with potential for reaching clinical significance.

Keywords: Dilated Cardiomyopathy, myocardial Fibrosis, Magnetic Resonance Imaging, T1 mapping.

## Introduction

Cardiovascular diseases are the major cause of global morbidity and mortality<sup>1,2</sup>. Among cardiomyopathies, dilated cardiomyopathy (DCM) is the commonest<sup>3</sup>, representing 87% of the total<sup>3,4,5</sup> with a prevalence of 40-50 cases per 100,000. DCM comprise a group of diseases with different etiologies which have a common characteristic ventricular dilation with contractile dysfunction most commonly in the left ventricle<sup>1,2,3,6,7</sup>

CMR - an effective tool for evaluating myocardial morphology and function, as well as alterations in tissue structure<sup>5,8,9,10</sup> - has emerged as a first-line, noninvasive modality to investigate the etiology of myocardial dysfunction and to evaluate the cardiac prognosis in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy<sup>11,12</sup>. It is considered a “gold standard” to quantify ventricular volumes, ejection fraction and myocardial mass<sup>5,13</sup>. Variables used as a criterion for the diagnosis of DCM<sup>14</sup> adds information on the differential diagnosis of various etiological causes, uniquely distinguishing many forms of non-ischemic cardiomyopathies from ischemic causes<sup>15, 16</sup>.

Several studies have proposed the measurement of T1 relaxation as potentially valuable for the quantitative assessment of myocardial fibrosis<sup>14</sup>. The ability of T1 mapping to differentiate between normal and abnormal myocardium is yet to yield a clinically robust application. Based on existing studies, we hypothesize there is a relationship between T1 mapping and prognostic parameters in patients with cardiomyopathy regardless etiology.

This study is aimed towards the evaluation of the association between the degree of myocardial fibrosis, evaluated by the T1 mapping of the MRI and the severity of the dilated cardiomyopathy with analysis of structural data such as cardiac chamber diameters, ejection fraction, fibrosis mass and segmental evaluation.



## Methodology

### Study and population

We performed a cross-sectional study with cardiac CMR images of consecutive patients with native T1 mapping, correlating to the severity of important structural parameters. Patients  $\geq 18$  years with ventricular dilation via CMR were included if the left ventricular diastolic diameter (LVDD)  $\geq 53$ mm, regardless as to whether an ischemic or non-ischemic etiology. A cohort of patients with a structurally normal heart were selected for comparison.

Native T1 categorization was performed based via quartiles, with 4 categories being established: 1) mild fibrosis; 2) moderate fibrosis; 3) mildly severe fibrosis and 5) severe fibrosis. Additional analysis and stratification of cardiac compromise were performed using this categorization.

### Objectives

Evaluate the association of the degree of myocardial fibrosis, measured by the T1 mapping in CMR, as related to the severity of the cardiomyopathy, considering criteria such as LV ejection fraction, LV volumes and LV cavity diameter. As a secondary exploratory endpoint, compare normal patients, ischemic cardiomyopathy and non-ischemic cardiomyopathy regarding the association of T1 mapping with fibrosis presence as measured by LGE among patients with dilated cardiomyopathy.

### Exam Protocol

All patients were scanned in the supine position. CMR images were performed on an Avanto 1.5 T full body scanner (Siemens Medical Solutions, Germany) using an 8-channel heart coil. Scanning images were performed to obtain the acquisition of 4 chamber, 3 chamber and short axis views. Cine images were acquired using a steady state free precession sequence synchronized with heart rate during apnea (20 frames per cardiac cycle with 8mm thick cuts, FOV 300, matrix 208 Åx 80, BW 925 KHz / pixel). For analysis of LV and right ventricular (RV) function, a minimum of 8 and a maximum of 12 slices were used on the short axis with 8 mm thickness and 2 mm gap.

LV and RV volume, mass, and ventricular systolic function, including ejection fraction were calculated using cine imaging of CMR and ARGUS 4D VF software. The

systoles were identified by the smallest cavity area and the diastoles by the largest cavity area. Endocardial contours were manually traced in both systoles and diastoles.

We performed the multi-axis acquisition of T1 MOLLI cardiac prototypes of individual cuts on the short axis. Automated T1 maps were generated for manual calculation using region-of-interest analysis (Figure 1).

### Statistical analysis

The associations between severity of the disease and the result of the cardiovascular magnetic resonance of patients with dilated cardiomyopathy were evaluated. The data collected were also described through means, medians and their dispersion measures (standard deviation, interquartile range). Statistical analysis was performed using the SSPS software (version 22.0). The variables normality was performed with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Statistical tests were performed: Student's t-test, Mann Whitney test, chi-square test, Fisher exact test, Kruskal Wallis test, ANOVA one-way test, Pearson correlation test and linear regression. A Kappa analysis for reproducibility comparison was performed.

### Ethical aspects

The work was approved by the institution's ethics and research committee, as subproject of the main work: "Characteristics of patients submitted to cardiovascular magnetic resonance at a referral hospital".

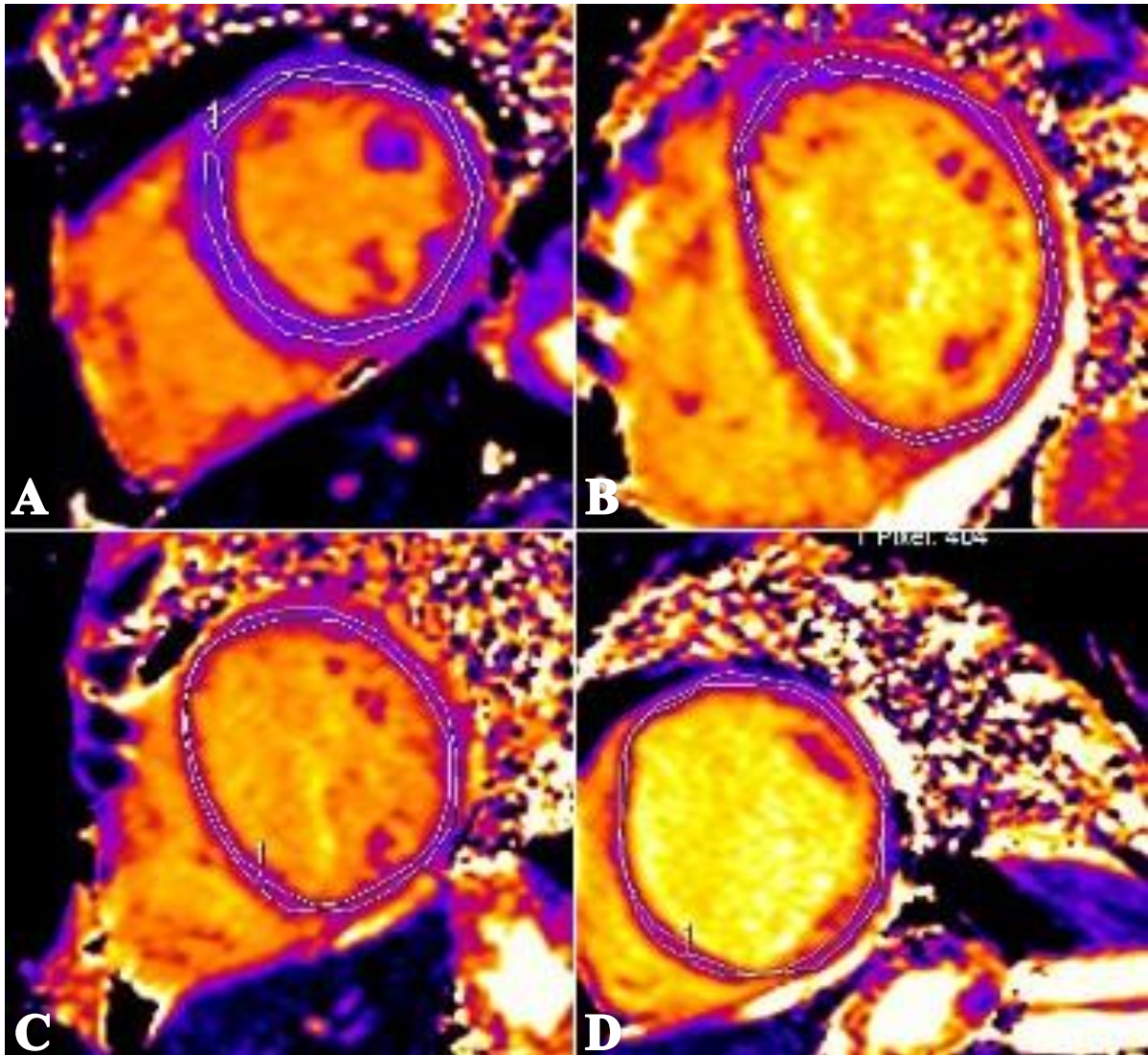


Figure 1. Cardiac MR images, on short axis, in T1 mapping with left ventricular area demarcation for T1 calculation. **A** Normal heart; **B** Non-ischemic dilated heart; **C and D** Ischemic dilated heart.

## Results

**Table 01 – General and structural features (cardiac magnetic resonance imaging).**

	Structurally normal N = 47	Non-ischemic dilated N = 120	Ischemic dilated N = 44	P
Age (mean, SD)	51,3 (14,3)	49,1 (13,9)	55,1 (12,6)	-
Sex (%)				
Male	23 (48,9%)	83 (69,2%)	31 (70,5%)	0,03
Female	24 (51,1%)	37 (30,8%)	13 (29,5%)	
T1 (ms) (mean, SD)	998,7 (37,1)	1036,7 (52,7)	1053,5 (51,4)	<0,001
Septum (cm) (mean, SD)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,04
Side wall (cm) (mean, SD)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,7 (0,2)	0,03
LV Diastolic diameter of the LV (cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	4,6 (0,5)	6,6 (1,1)	6,4 (0,9)	<0,001
LV Systolic diameter(cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	2,9 (0,5)	5,3 (1,3)	5,1 (1,1)	<0,001
LV Diastolic volume (cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	105,0 (89,0; 128,0)	197,0 (160,5; 273,2)	188,0 (160,7; 238,2)	<0,001
LV Diastolic volume (BSA) [median (min,max)]	61,0 (51,7; 74,0)	109,0 (90,0; 154,0)	106,0 (85,5; 129,5)	<0,001
LV Systolic volume (cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	42,0 (29,0; 49,0)	137,5 (94,2; 209,7)	141,0 (97,5; 187,0)	<0,001
LV Systolic volume (BSA) [median (min,max)]	23,5 (16,7; 28,7)	73,0 (51,0; 118,0)	81,0 (50,0; 98,5)	<0,001
Mass (g) (mean, SD)	66,3 (23,2)	102,0 (40,1)	92 (30,7)	<0,001
Mass indexed to BSA (mean, SD)	38,1 (9,7)	56,7 (21,2)	51,5 (21,4)	<0,001
LV ejection fraction (%) (mean, SD)	62,0 (6,7)	32,8 (15,7)	30,3 (13,7)	<0,001
RV Diastolic volume (cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	74,0 (59,0; 97,0)	97,0 (72,0; 134,2)	88,0 (58,2; 119,7)	<0,001
RV Diastolic volume(BSA) [median (min,max)]	45,0 (35,0; 57,2)	53,0 (41,0; 68,0)	46,0 (35,5; 63,5)	0,06
RV Systolic volume (cm <sup>3</sup> ) [median (min,max)]	35,0 (28,0; 42,0)	52,0 (40,0; 82,5)	49,5 (28,2; 83,2)	<0,001
RV Systolic volume (BSA) [median (min,max)]	23,0 (17,0; 26,0)	29,0 (22,0; 43,0)	26,0 (16,0; 43,0)	<0,001
RV ejection fraction (%) (mean, SD)	53,2 (7,5)	38,3 (15,0)	40,3 (17,2)	<0,001
Aorta root (cm) (mean, SD)	3,0 (0,4)	3,2 (0,6)	3,2 (0,4)	0,09
Ascending aorta (cm) (mean, SD)	2,9 (0,5)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	0,05
Descending aorta (cm) (mean, SD)	2,2 (0,3)	2,4 (0,5)	2,4 (0,3)	0,01
Pulmonary trunk (cm) (mean, SD)	2,3 (0,3)	2,6 (0,5)	2,6 (0,4)	<0,001
Left atrium (cm) (mean, SD)	3,2 (0,5)	4,1 (0,7)	4,0 (0,8)	<0,001

LV: Left ventricle; BSA: Body surface area; RV: Right ventricle

All patients who underwent CMR from 01/01/2014 to 12/31/2016 with diagnosis of CMD were selected to participate in the study. T1 mapping sequences and evaluation of ventricular function, valve function, and LGE were performed as part of the examination.

A total of 211 patients were evaluated, of which 120 had dilated cardiomyopathy (DCM) of non-ischemic etiology, 44 of ischemic etiology and 47 patients with structurally normal heart. Of the patients with CMD, there was a predominance of males with 137 (64%) and 74 (36%) females. The mean ejection fraction was 32.8% (15.7%) in the non-ischemic and 30.3 (13.7%) in the ischemic. The mean LV diastolic diameter was 6.6 cm ( $\pm$  1.1) in the non-ischemic and the 6.4 cm ( $\pm$  0.9) in the ischemic, with a median LV diastolic volume of 197.0 ml (160.5, 273.2) in non-ischemic patients and 188.0 ml (160.7; 238.2) in ischemic patients (table 01).

Among the etiologies of dilated cardiomyopathies, the most prevalent were ischemic with 44 patients (26.8%), idiopathic with 41 (25%), viral with 35 (21.3%), Chagas's with 16 (9.8%) and 28 with others etiologies (not compacted, valvopathy, disease of deposit, alcoholic, hypertrophic, auto immune, endomyocardiofibrosis).

When evaluating fibrosis by parametric maps, a higher native T1 value was observed in patients with dilated cardiomyopathy compared to patients with structurally normal hearts. The literature establishes, in previous studies, the value  $< 1000$ ms as criterion for absence of fibrosis in native T1 mapping. We observed native T1 value of 998.7ms (37.1ms) in normal patients, 1036.7ms (52.7ms) in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and 1053.5ms (51.4ms) in ischemic patients. In patients with dilated cardiomyopathy, the mean LVEF of non-ischemic patients was 32.8% (15.7%) and ischemic was 30.3% (17.3%). Comparatively lower in relation to patients without structural alteration, a significant difference with  $p < 0.001$ .

There was a statistically significant association between worsening of the ejection fraction, left ventricular volumes and diameters with the presence of fibrosis (Table 02) and the same when analyzed degree of fibrosis evaluated by T1 mapping (Table 03).

**Table 02 – Association of T1 MAP with severity's parameters of dilated cardiomyopathies.**

	T1 mapping Altered	T1 mapping Normal	P
<b>LVEF (mean,SD)</b>	29,2 (± 14,1)	44,7 (± 15,2)	< 0,001
<b>LVEDD (mean,SD)</b>	6,8 (± 6,5)	6,1 (± 0,8)	0,003
<b>LVESD (mean,SD)</b>	5,6 (± 1,2)	4,5 (± 1,1)	< 0,001
<b>LVEDV indexed [median (min,max)]</b>	122,0 (94,0; 163,0)	91,0 (78,0; 109,7)	< 0,001
<b>LVESV indexed [median (min,max)]</b>	87,0 (61,0; 132)	50,5 (36,2; 67,2)	<0,001
<b>Mass indexed [median (min,max)]</b>	56,0 (42,5; 78,0)	42,0 (38,0; 52,0)	0,001

VE: Left ventricle; LVEF: LV ejection fraction; LVEDD: LV end-diastolic diameter; LVESD: LV end-systolic diameter; LVEDV: LV end-diastolic volume; LVESV: LV end-systolic volume

**Table 03 - Association of fibrosis by T1, categorized in quartiles, with severity parameters**

	Absence of fibrosis (T1<1000)	Mild fibrosis (1000- 1024,45)	Moderate fibrosis (1024,46- 1051,40)	Mildly severe fibrosis (1051,41- 1081,40)	Severe fibrosis (T1>1081,4 0)	p
<i>LVEF</i>	50,6 (16,1)	41,3 (17,4)	39,7 (17,6)	30,8 (17,6)	25,5 (12,5)	<0,001
<i>LVDD</i>	5,5 (1,0)	6,0 (1,3)	6,0 (1,2)	6,5 (1,1)	6,9 (1,3)	<0,001
<i>LVSD</i>	3,9 (1,2)	4,7 (1,6)	4,6 (1,4)	5,3 (1,3)	5,8 (1,4)	<0,001
<i>LVDV</i>	142,5 (108;187)	188 (118;228)	160 (136;208)	202 (168;276)	195,5 (169;281)	<0,001
<i>LVDV index</i>	85,0 (66;102)	100,5 (69;148)	95,5 (80;129)	116,5 (94;145)	120,0 (89;169)	<0,001
<i>LVSV</i>	64,5 (42;100)	121,5 (53;159)	98,0 (58;148)	145,5 (110;219)	154,0 (115;245)	<0,001
<i>LVSV index</i>	37,0 (25;62)	68,0 (32;93)	54,0 (35;84)	87 (61;117)	95,0 (56;114)	<0,001

VE: Left ventricle; LVEF: LV ejection fraction; LVEDD: LV end-diastolic diameter; LVESD: LV end-systolic diameter; LVEDV: LV end-diastolic volume; LVESV: LV end-systolic volume

When analyzed the Pearson's correlation, there is a positive and low intensity correlation between the presence of fibrosis by T1 mapping and LVDD (0,345 / 0,389), LVDV (0,276 / 0,223) with statistical significance at  $p < 0.005$ .

**Table 04 – Association of alteration in T1 MAP in relation to categorization of LV dysfunction.**

	No dysfunction (EF>52%)	Mild to moderate dysfunction	Severe dysfunction (EF < 30%)	P
Presence of T1 change	37 (51,4%)	53 (79,1%)	73 (89%)	<0,001
Absence of T1 change	35 (48,6%)	14 (20,9%)	9 (11%)	

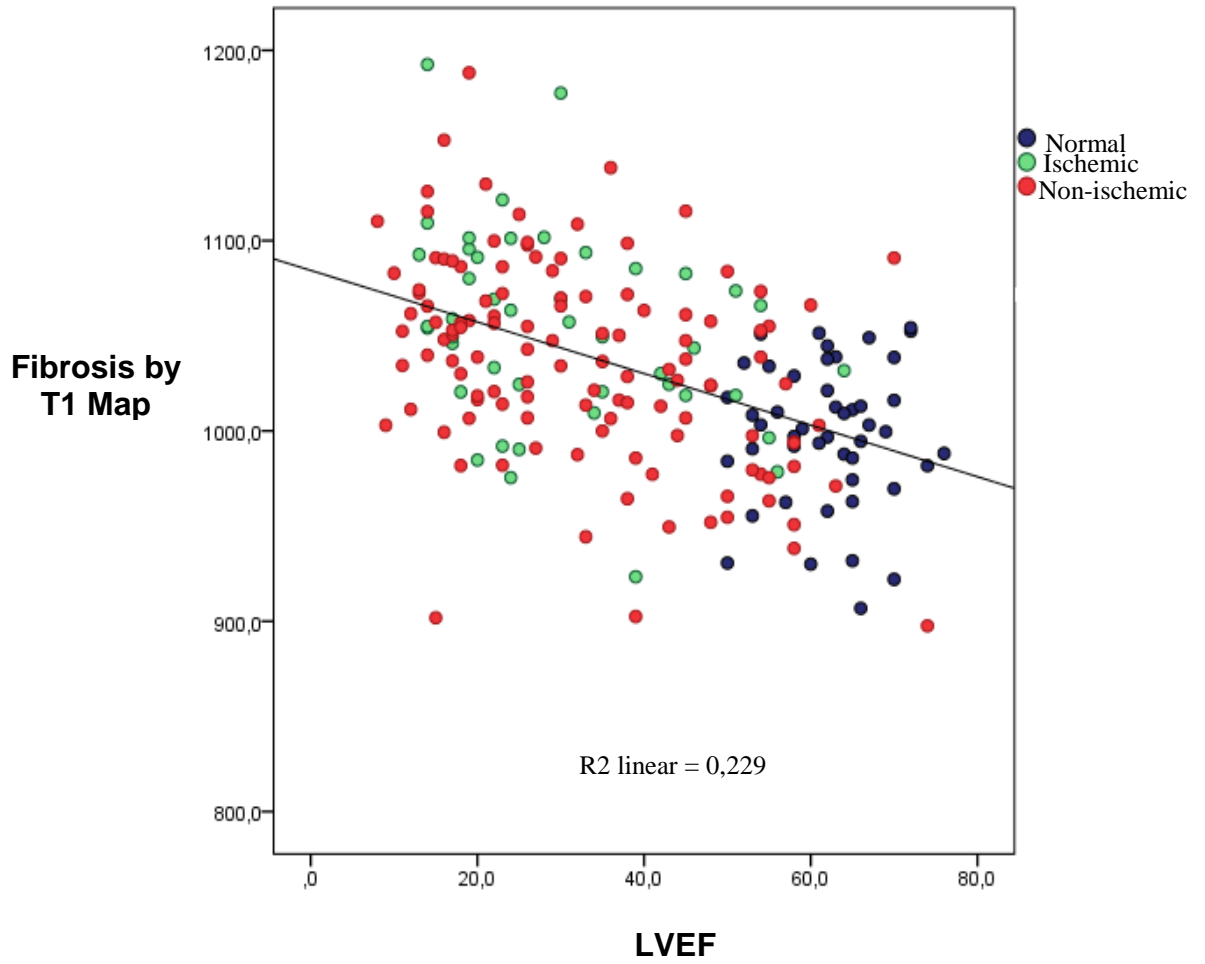
Despite etiology, patients with T1 value alteration had greater myocardial dysfunction since 53 (79.1%) had mild to moderate dysfunction and 73 (89%) had severe dysfunction. This association was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

When evaluating patients with dilated cardiomyopathy, regardless of etiology, T1 mapping altered were observed in 100 (83.3%) patients with positive LGE and 24 (64.9%) of those who did not have LGE.

The higher mean fibrosis ( $1054.2 \pm 62,4$ ms), lower LVEF ( $29.8 \pm 11,8\%$ ), and lower indexed myocardial mass ( $45.3 \pm 9,0$ g/m<sup>2</sup>) were found in Chagas's etiology, were found to be of no statistical significance comparing to other etiologies. There is a statistically significant association between the presence of fibrosis by T1 with lower LVEF at  $p = 0.008$  and Kappa index of 0.31 between those patients.

There was a negative linear correlation with weak strength between the presence of myocardial fibrosis and ejection fraction with  $r = 0.22$  ( $p < 0.001$ ) (Figure 02).

Figure 02 – Linear regression comparing LVEF and T1 MAP in patients with dilated cardiomyopathy





## Discussion

The present study demonstrates that, regardless etiology of dilated cardiomyopathy, there is an association between the presence of myocardial fibrosis and the native T1 value. When the analysis is performed by the stratification of the native T1 values, it shows that the greater the presence of fibrosis, the worse the parameters measured by CMR, demonstrated by the presence of smaller ejection fraction and larger ventricular diameters. There are no studies comparing fibrosis analysis by T1 directly with severity criteria, mainly ejection fraction, cavity diameters and volumes. A recent study published with 637 patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy demonstrated that the presence of fibrosis by native T1 mapping is related to the combined outcome of all-cause mortality and heart failure ( $p < 0.001$ ), and in multivariate analysis, it is considered as an independent predictor for these outcomes (CI 1.06-1.15,  $p < 0.001$ )<sup>16</sup>. Myocardial fibrosis evaluated by LGE has already a confirmed association with worse structural parameters in DCM, but remains an observation not yet corroborated in T1 mapping analysis. An article published in 2015 validated the use of the T1 mapping for confirmation of fibrosis with excellent correlation ( $R = 0.95$ ,  $p < 0.001$ ) between the CMR examination and the histology, but when analyzed comparing to the LGE, this was less accurate in the evaluation of diffuse interstitial fibrosis<sup>9</sup>. This is then focus of our study.

CMR permits the detection of diffuse myocardial fibrosis through T1 mapping and with high concordance with myocardial biopsy. In addition, in our study, the evaluation of myocardial fibrosis, when compared to the reference method in the practice (LGE), was shown to be highly reliable, since it detects 83.3% of patients with fibrosis by T1 with positive LGE, not only confirming the findings, but also suggesting an early detection of fibrosis, and more as well as interstitial fibrosis, 64.9% of those who did not have LGE having already identified some degree of fibrosis by T1 mapping.

In the analysis carried out between the patients, there was great agreement between the presence of late enhancement and fibrosis by native T1 mapping, however, patients with dilated cardiomyopathy did not present LGE but had only fibrosis present by native T1 mapping. This finding may corroborate an important characteristic in the method of the evaluation of fibrosis in its *earliest* stages, considerably different from the LGE technique in which fibrosis is a *late* histologic finding. Thus, native T1 mapping is an early imaging method with the possibility of

detecting the presence of fibrosis before LGE, an alteration already shown to be related to a worse prognosis in patients regardless of cardiomyopathy.

Among the etiologies, a greater association of the presence of T1 mapping fibrosis in the ischemic patients was associated with worse ventricular performance, interestingly with less dilatation in relation to the non-ischemic patients. The study is consistent with the literature, with ischemic etiology being the most prevalent, followed by idiopathic and viral etiology. In Brazil, there is a distinct characteristic regarding etiology prevalence, an important participation and importance of Chagas disease. In the present study, there is a 9.8% prevalence of Chagas dilated cardiomyopathy, which represents 15.8% of non-ischemic patients. A higher fibrosis by T1 mapping was associated with lower mean LVEF and was found to be a statistically significant association. Smaller prior studies evidenced a statistically significant association ( $p < 0.001$ ) between the presence of fibrosis with worse outcomes in these patients, mainly related to arrhythmic events. In the study in 2012, it was shown that the probability of VT was higher in the presence of transmural fibrosis by late enhancement, being a predictor of clinical VT (RR 4.1,  $p = 0,04$ )<sup>17</sup>. An observed fact was that about 17% of patients with late gadolinium-positive enhancement had no change in the value of native T1. This may be due to the evaluation method chosen for calculating native T1 value.

There are limitations that should be highlighted mainly related to the study cross-sectional model. The sample size is adequate but still limited, which prevents the adequate validation of the conclusions found. There was a discrepancy between the size of the groups for analysis, since the indication of the examination becomes more accurate for evaluation of the most severe cases and diagnostic elucidation. The number of cases of patients with Chagas's cardiomyopathy was small but a reasonable sample for Brazilian cohorts. Some additional pathologies lead to T1 changes including diffuse myocardial fibrosis, edema, inflammation, and infiltrative diseases. Because T1 mapping is a relatively new method, it still requires methodological standardization<sup>18</sup>.

## Conclusion

There was a direct association between myocardial fibrosis and more severe clinical parameters. Chief among them were a lower ejection fraction, larger LV diameters and increased LV cavity volumes, regardless of the etiology of dilated cardiomyopathy. Importantly, in patients with Chagas's heart disease, a prevalent pathology in Brazil, the same association was observed.

There was concordance between T1 mapping and LGE with an important finding of a possible earlier evaluation of early myocardial fibrosis, especially interstitial fibrosis. Therefore, T1 mapping appears to be an effective method for the evaluation of early myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy and may provide similar prognostic data as LGE but far sooner, having important clinical, pharmacologic and socioeconomic ramifications.

## References

1. Horowitz, E.S.K. Miocardiopatia dilatada: Manejo clínico. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* - Ano XIII nº 01 Jan/FevMar/Abr. p. 15–17, 2004.
2. Barison, A. et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*, v. 20, n. 6, p. 731–749, 2015.
3. Slavich, M.; Florian, A.; Bogaert, J. The emerging role of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography in the diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Insights into Imaging*, v. 2, n. 4, p. 453–469, 2011.
4. Nunes, V. L. et al. O Papel do Acúmulo de Colágeno no Interstício Miocárdico na Sobrevida dos Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática e Chagásica. *Arq Bras Cardiol*; 87(6) : 757-762; 2006.
5. Vitorino, R. R.; Nacif, M. S. Ressonância magnética cardíaca na cardiomiopatia dilatada: atualidades. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, mai-jun;9(3):225-33, 2011.
6. Jung, L. A. Conduta em pacientes com cardiomiopatia dilatada. *Medicina Perioperatória*, p. 387–400, [s.d.].

7. Yoon, J. H. et al. Relationship between myocardial extracellular space expansion estimated with post-contrast T1 mapping mri and left ventricular remodeling and neurohormonal activation in patients with dilated cardiomyopathy. *Korean Journal of Radiology*, v. 16, n. 5, p. 1153–1162, 2015.
8. Hombach, V. et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*, v. 30, n. 16, p. 2011–2018, 2009.
9. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H et al (2015) Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:14–22. doi:10.1093/ehjci/jeu182
10. Abdel-Aty H, Friedrich MG. Magnetic resonance of cardiomyopathies and myocarditis. In: Kwong RY, (editor). *Cardiovascular magnetic resonance imaging*. New Jersey: Humana Press; 2008. p. 399-414.
11. Gao, P. et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 5, n. 4, p. 448–456, 2012.
12. Tateishi, E. et al. Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy. *Heart*, v. 101, n. 10, p. 774–780, 2015.
13. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25(21):1940-65.
14. Puntmann, V. O. et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 6, n. 4, p. 475–484, 2013.
15. I Diretriz de Ressonância e Tomografia Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sumário Executivo. *Arq Bras Cardiol*, v. 87, n. supl.3, p. 1–12, 2006.
16. Puntmann, V. O. et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 9, n. 1, p. 40–50, 2016.

17. Mello, R. P. de et al. Realce tardio miocárdico por ressonância magnética cardíaca pode identificar risco para taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, v. 98, n. 5, p. 421–30, 2012.
18. Jan, M. F.; Tajik, A. J. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. *Circulation Research*, v. 121, n. 7, p. 874–891, 2017

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia que, independente da etiologia da cardiomiopatia dilatada, existe a associação entre a presença de fibrose miocárdica pela avaliação com o Mapa T1, com menor FEVE e maiores diâmetros e volumes cavitários, e quando realizado a análise pela estratificação dos valores T1, evidencia que quanto maior for a presença de fibrose, piores serão os parâmetros. Essa associação evidencia uma correlação linear negativa, de força leve a moderada. Não há estudos confrontando a análise de fibrose pelo T1 diretamente com critérios de gravidade principalmente a fração de ejeção e diâmetros e volumes cavitários. Estudo recente com 637 pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica demonstrou que a presença de fibrose pelo Mapa T1 está relacionada com desfecho combinado de mortalidade por todas as causas e insuficiência cardíaca ( $p < 0,001$ ), e em análise multivariada é tida como preditor independente para estes desfechos (IC 1,06-1,15,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. A fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio já tem associação confirmada com piores parâmetros estruturais na CMD, fato este ainda não corroborado em análises com Mapa T1. Em artigo publicado em 2015 pelo European Heart Journal, validava o uso do mapeamento T1 para confirmação de fibrose com excelente correlação ( $R=0,95$ ,  $p < 0,001$ ) entre o exame e o estudo histológico, porém quando analisado em comparação com o realce tardio, este se mostrou menos acurado na avaliação da fibrose intersticial difusa<sup>13</sup>. Fato este que traz a avaliação com mapeamento T1 com uma possibilidade de avaliação mais precoce para visualização e avaliação de fibrose, considerada atualmente como um marcador importante de eventos nestes pacientes.

A RMC possibilita a detecção de fibrose miocárdica difusa através do Mapa T1 e com alta concordância perante a biópsia miocárdica. Ademais, no nosso estudo, a avaliação de fibrose miocárdica, quando comparada ao método referência na prática (realce tardio), mostrou-se com alta confiabilidade, já que evidencia 100 (83,3%) dos pacientes com fibrose pelo T1 com realce tardio positivo; e 24 pacientes (64,9%) daqueles que não tinham realce tardio, já foi identificado algum grau de fibrose pelo método. Esse achado pode corroborar uma importante característica do método na avaliação de fibrose nos seus estágios mais precoces, ainda com características de deposição difusa no miocárdio, mais especificamente, fibrose intersticial, diferente da técnica de Realce Tardio em que normalmente é percebido fibrose já delimitada, em

fases mais posteriores. Dessa forma, pode ser considerado um método com possibilidade de analisar a presença da fibrose, alteração já comprovadamente relacionado a pior prognóstico nos pacientes com cardiomiopatia<sup>12</sup>.

Dentre as etiologias, percebe-se uma associação maior da presença de fibrose pelo T1 nos isquêmicos associado a pior desempenho ventricular, no entanto com menor dilatação em relação aos não isquêmicos. O estudo é concordante com a literatura, sendo a etiologia isquêmica a mais prevalente, seguida pela idiopática e viral. No Brasil, existe uma particularidade na prevalência das etiologias, com grande participação e importância da Doença de Chagas. No estudo notou-se uma prevalência de 9,8% das cardiomiopatias dilatadas, que eleva para 15,8% quando analisado apenas os não isquêmicos. Evidencia-se uma maior massa de fibrose pelo T1 associado com menor média de FEVE, em uma associação estatisticamente significativa. Estudos prévios menores evidenciaram a associação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre a presença de fibrose com piores desfechos nestes pacientes, principalmente relacionados a eventos arrítmicos. No estudo brasileiro publicado em 2012, evidenciou que a probabilidade de TV foi maior na presença de fibrose transmural, pelo realce tardio, sendo um fator preditor de TV clínica (RR 4,1;  $p = 0,04$ )<sup>2</sup>.

Limitações são encontradas, principalmente relacionadas ao modelo do estudo, de corte transversal, visto que não permite definição das conclusões observadas, tendo o poder de apenas levantar hipóteses. A amostra é de conveniência, o que impede a adequada magnitude das conclusões encontradas. Houve uma discrepância entre o tamanho dos grupos para análise, visto a indicação do exame torna-se mais preciso para avaliação dos casos mais graves e elucidação diagnóstica. O número de casos de pacientes com cardiomiopatia chagásica foi pequeno, porém compatível com os demais estudos. Algumas patologias adicionais levam a alterações no valor T1, incluindo fibrose miocárdica difusa, edema, inflamação e doenças infiltrativas. Como o mapeamento T1 é um método relativamente novo, ele ainda requer padronização metodológica.

## 7. CONCLUSÃO

Houve associação direta entre fibrose miocárdica e piores parâmetros de gravidade, principalmente menor fração de ejeção e maiores diâmetros e volumes cavitários, independente da etiologia da cardiomiopatia dilatada. Em específico, nos pacientes com cardiopatia chagásica, patologia prevalente no Brasil, foi observado mesma associação.

Houve concordância entre o Mapa T1 e o RTG, com possível avaliação mais precoce de fibrose miocárdica, principalmente a intersticial, como observado na literatura. Podemos então concluir que o Mapa T1 é um método eficaz para avaliação de fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia dilatada, com provável precocidade em relação ao RTG. Em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica, na qual nem sempre existe fibrose bem delimitada, pode ser considerado como uma forma de avaliação mais precisa de fibrose e prognóstico.

Com esse trabalho, almeja-se novos estudos, com maior número de pacientes, com avaliação pelo Mapa T1 para ampliar a validação dos achados. Além disto, estimular mais trabalhos para definição como método definitivo de avaliação de fibrose e padronização metodológica dos valores.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Bittencourt, M. et al. Importância do Diagnóstico Etiológico na Insuficiência Cardíaca Idiopática. *Rev Bras Cardiol.*;27(2): 128-130, 2014.
2. Mello, R. P. DE et al. Realce tardio miocárdico por ressonância magnética cardíaca pode identificar risco para taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, v. 98, n. 5, p. 421–30, 2012.
3. Horowitz, E.S.K. Miocardiopatia dilatada: Manejo clínico. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Ano XIII nº 01 Jan/FevMar/Abr.* p. 15–17, 2004.
4. Jung, L. A. Conduta em pacientes com cardiomiopatia dilatada. *Medicina Perioperatória*, p. 387–400, [s.d.].
5. Albanesi F<sup>o</sup>, F. M. Cardiomiopatias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, n. 2, p. 95–107, 1998.
6. Leon, S.B, Franco, H.I. Miocardiopatia dilatada: a propósito de un caso. *Medifam* v. 13, p. 314–319, 2003.
7. Poyhonen, P. et al. Quantifying late gadolinium enhancement on CMR provides additional prognostic information in early risk-stratification of nonischemic cardiomyopathy: a cohort study. *BMC cardiovascular disorders*, v. 14, p. 110, 2014.
8. Parsai, C. et al. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 14, n. 1, p. 54, 2012.
9. Fernandes, J. L. et al. Myocardial T1 mapping in different cardiomyopathies at 3.0T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 14, n. Suppl 1, p. M13, 2012.
10. Moon, J. et al. Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of cardiac failure*, v. 22, n. 4, p. 265–71, 2016.
11. Barison, A. et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*, v. 20, n. 6, p. 731–749, 2015.

12. Puntmann, V. O. et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 9, n. 1, p. 40–50, 2016.
13. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H et al (2015) Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:14–22. doi:10.1093/ehjci/jeu182

## ANEXOS

## Anexo A – Etiologias das cardiomiopatias dilatadas

	N
Isquêmico	44 (26,8%)
Idiopático	41 (25%)
Viral	35 (21,3%)
Chagas	16 (9,8%)
Não compactado	8 (4,9%)
Valvopatia	7 (4,3%)
Doença de depósito	3 (1,8%)
Alcólica	2 (1,2%)
Aortopatia	2 (1,2%)
Hipertrófica	2 (1,2%)
Amiloidose	1 (0,6%)
Auto imune	1 (0,6%)
Congênita	1 (0,6%)
Endomiocardiofibrose	1 (0,6%)

Anexo B - Faixa de valores normais e valores de corte de severidade para tamanho, função e massa pelo E2D assim como volume atrial esquerdo. *Fonte: Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Européia de Imagem Cardiovascular.*

**TABELA AP. 3 – FAIXA DE VALORES NORMAIS E VALORES DE CORTE DE SEVERIDADE PARA TAMANHO, FUNÇÃO E MASSA PELO E2D, ASSIM COMO VOLUME ATRIAL ESQUERDO.**

	Male			Female				
	Normal range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	Normal range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
<b>LV dimension</b>								
LV diastolic diameter (cm)	4.2 - 5.8	5.9 - 6.3	6.4 - 6.8	>6.8	3.8 - 5.2	5.3 - 5.6	5.7 - 6.1	>6.1
LV diastolic diameter/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	2.2 - 3.0	3.1 - 3.3	3.4 - 3.6	>3.6	2.3 - 3.1	3.2 - 3.4	3.5 - 3.7	>3.7
LV systolic diameter (cm)	2.5 - 4.0	4.1 - 4.3	4.4 - 4.5	>4.5	2.2 - 3.5	3.6 - 3.8	3.9 - 4.1	>4.1
LV systolic diameter/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	1.3 - 2.1	2.2 - 2.3	2.4 - 2.5	>2.5	1.3 - 2.1	2.2 - 2.3	2.4 - 2.6	>2.6
<b>LV volume</b>								
LV diastolic volume (mL)	62 - 150	151 - 174	175 - 200	>200	46 - 106	107 - 120	121 - 130	>130
LV diastolic volume/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	34 - 74	75 - 89	90 - 100	>100	29 - 61	62 - 70	71 - 80	>80
LV systolic volume (mL)	21 - 61	62 - 73	74 - 85	>85	14 - 42	43 - 55	56 - 67	>67
LV systolic volume/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	11 - 31	32 - 38	39 - 45	>45	8 - 24	25 - 32	33 - 40	>40
<b>LV function</b>								
LV ejection fraction (%)	52 - 72	41 - 51	30 - 40	<30	54 - 74	41 - 53	30 - 40	<30
<b>LV mass by linear method</b>								
Septal wall thickness (cm)	0.6 - 1.0	1.1 - 1.3	1.4 - 1.6	>1.6	0.6 - 0.9	1.0 - 1.2	1.3 - 1.5	>1.5
Posterior wall thickness (cm)	0.6 - 1.0	1.1 - 1.3	1.4 - 1.6	>1.6	0.6 - 0.9	1.0 - 1.2	1.3 - 1.5	>1.5
LV mass (g)	88 - 224	225 - 258	259 - 292	>292	67 - 162	163 - 186	187 - 210	>210
LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	49 - 115	116 - 131	132 - 148	>148	43 - 95	96 - 108	109 - 121	>121
<b>LV mass by 2D method</b>								
LV mass (g)	96 - 200	201 - 227	228 - 254	>254	66 - 150	151 - 171	172 - 193	>193
LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	50 - 102	103 - 116	117 - 130	>130	44 - 88	89 - 100	101 - 112	>112

## Anexo C – Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL ANA NERY -  
HAN/SESAB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Característica dos pacientes submetidos à ressonância magnética cardiovascular em um hospital de referência

**Pesquisador:** Andre Maurício Souza Fernandes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05116012.9.0000.0045

**Instituição Proponente:** Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 171.522

**Data da Relatoria:** 25/10/2012

#### **Apresentação do Projeto:**

Este projeto estará sendo desenvolvido no Setor de Bioimagem do Hospital Ana Nery, Salvador-Ba. O projeto envolve os paciente com Insuficiência Cardíaca que serão submetidos a realização da Ressonância Nuclear Magnética.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Traçar o perfil clínico e sociodemográfico dos pacientes submetidos à ressonância magnética cardiovascular em um hospital de referência.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Este trabalho apresenta risco mínimo, uma vez que é um trabalho de traçamento de perfil clínico. Portanto, os baixos riscos envolvem apenas a realização do exame de ressonância nuclear magnética.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O referido projeto de pesquisa não traz nenhum desabono no contexto ético que inviabilize a realização da pesquisa.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação da pesquisa foram apresentados de forma adequada.

#### **Recomendações:**

Não existem recomendações a serem feitas ao referido projeto de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O referido projeto não apresenta recomendações adicionais.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SALVADOR, 13 de Dezembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES**  
**(Coordenador)**