

CLERIO FRANCISCO DE AZEVEDO FILHO

**Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca
na doença valvar aórtica grave: validação de um algoritmo de
quantificação e comparação com a histopatologia**

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-
Pneumologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo Filho, Clerio Francisco de

Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca na doença valvar aórtica grave : validação de um algoritmo de quantificação e comparação com a histopatologia / Clerio Francisco de Azevedo Filho. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Valva aórtica 2.Doenças das valvas cardíacas 3.Fibrose 4.Miocárdio
5.Imagem por ressonância magnética 6.Função ventricular esquerda 7.Cirurgia torácica
8.Prognóstico

USP/FM/SBD-049/09

Dedicatória

Aos meus pais,
Clerio e Adileia,
e ao meu irmão Andre,
por representarem a coisa mais
importante da minha vida,
a minha família.
Tudo o que sou
e tudo o que fiz até aqui
são fruto do amor que
sinto por eles.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte**, médico coordenador do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração - HC/FMUSP, e meu grande amigo e mentor, por todo o apoio, dedicação, confiança e paciência. Modelo de médico e pesquisador, esta tese é fruto de seus inestimáveis ensinamentos.

Ao **Dr. Marcelo Nigri (i.m.)**, médico da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pelo inestimável auxílio na elaboração do projeto e pela colaboração na coleta dos dados do estudo.

À **Prof. Dra. Maria de Lourdes Higuchi**, chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pelos valiosos ensinamentos e pela ajuda e orientação nas análises das amostras histológicas.

Ao **Prof. Dr. Max Grinberg**, chefe da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pelos valiosos conselhos e sugestões com relação aos aspectos clínicos do estudo.

Ao **Prof. Dr. João Augusto Costa Lima**, chefe do Departamento de Imagem Cardiovascular do Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, EUA. Meu grande mentor, seus ensinamentos me estimularam a me tornar um pesquisador. Referência mundial na área, representa um modelo para todos os médicos e pesquisadores que trabalham com ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular no Brasil e no mundo.

Ao **Dr. Jorge Neval Moll Filho**, Diretor-Presidente da Rede Labs D'Or, por ter acreditado no meu potencial e investido no meu desenvolvimento no início da minha carreira. Pioneiro na área de diagnósticos por imagem em cardiologia, foi responsável pelo desenvolvimento da ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular no Rio de Janeiro.

À toda a **Equipe de Biomédicos** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pela disposição e empenho durante a aquisição e gravação dos exames.

À toda a **Equipe de Enfermagem** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pela cooperação e paciência na realização dos exames.

Aos **Médicos Estagiários** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração - HC/FMUSP, pelo auxílio na marcação e condução dos exames.

À **Sra. Lenira Cipriano**, minha amiga, pela inestimável ajuda na organização e confecção do trabalho.

Ao **Instituto do Coração - HC/FMUSP**, por ter me acolhido e oferecido, gratuitamente, uma formação acadêmica de qualidade.

Aos **Pacientes**, que gentilmente concordaram em participar do estudo.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos clínicos e história natural da doença	2
1.2 Momento ideal da intervenção cirúrgica	4
1.3 Fibrose intersticial miocárdica	6
1.4 Ressonância magnética com técnica de realce tardio	7
1.5 Realce tardio na doença valvar aórtica	8
2. OBJETIVOS	10
3. MÉTODOS	12
3.1 População	13
3.2 Obtenção e preparo do material para análise histopatológica	15
3.3 Ressonância magnética cardíaca.....	16
3.3.1 Cine-ressonância	16
3.3.2 Realce tardio miocárdico	17
3.4 Seguimento	18
3.5 Análise histopatológica	19
3.6 Análise das imagens de ressonância magnética	21
3.6.1 Análise das imagens de cine-ressonância	21

3.6.2	Análise das imagens de realce tardio	21
3.6.2.1	Etapa 1	23
3.6.2.2	Etapa 2	24
3.6.2.3	Etapa 3	25
3.6.2.4	Etapa 4	26
3.7	Análise estatística	28
4.	RESULTADOS	30
4.1	Volumes, massa e função do VE pré-operatórios	31
4.2	Fibrose miocárdica pela histopatologia	32
4.3	Fibrose miocárdica pela ressonância magnética	34
4.4	Relação entre a histopatologia e a ressonância magnética	38
4.5	Relação entre fibrose miocárdica e parâmetros morfo-funcionais do VE	42
4.6	Alterações morfológicas e funcionais evolutivas do VE	47
4.6.1	Massa ventricular e fibrose miocárdica	47
4.6.2	Fibrose miocárdica e recuperação funcional do VE	48
4.6.2.1	Histopatologia	49
4.6.2.2	Ressonância magnética	50
4.7	Avaliação prognóstica	52
4.7.1	Análise de Kaplan-Meier	53
4.7.1.1	Histopatologia	54
4.7.1.2	Ressonância magnética	55
4.7.2	Análise de regressão de Cox	56
4.7.2.1	Histopatologia	57
4.7.2.2	Ressonância magnética	58
5.	DISCUSSÃO	60

5.1 Doença valvar aórtica e fibrose miocárdica	61
5.2 Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética	63
5.3 Percentual de fibrose miocárdica e parâmetros funcionais do VE	65
5.4 Percentual de fibrose miocárdica e recuperação funcional do VE	67
5.5 Valor prognóstico da avaliação quantitativa da fibrose miocárdica	69
5.6 Limitações	71
5.7 Considerações finais	73
6. CONCLUSÕES	76
7. REFERÊNCIAS	78

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 Imagem representativa de uma lâmina submetida à coloração pelo <i>picrosírius</i>	15
Figura 2 Imagens ilustrativas do processo de quantificação da fibrose intersticial pela histopatologia utilizando o sistema de análise de imagens <i>Quantimet</i>	20
Figura 3 Imagem ilustrativa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética utilizando o <i>software</i> customizado <i>Cinetoool</i> - Etapa 1	23
Figura 4 Imagem ilustrativa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética utilizando o <i>software</i> customizado <i>Cinetoool</i> - Etapa 2	24
Figura 5 Imagem ilustrativa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética utilizando o <i>software</i> customizado <i>Cinetoool</i> - Etapa 3	25

Figura 6	Imagem ilustrativa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética utilizando o <i>software</i> customizado <i>Cinetoool</i> - Etapa 4	27
Figura 7	Parâmetros morfológicos e funcionais do VE medidos pela ressonância magnética na avaliação pré-operatória	32
Figura 8	Imagens representativas de lâminas histopatológicas de um paciente portador de doença valvar aórtica grave e de um indivíduo do grupo controle	33
Figura 9	Comparação do percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave e no grupo controle, e nos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas	34
Figura 10	Percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética na avaliação pré-operatória	35
Figura 11	Imagens de realce tardio de diferentes pacientes portadores de doença valvar aórtica grave demonstrando os diversos padrões de acúmulo de fibrose no tecido miocárdico	36

Figura 12	Gráfico de Bland-Altman demonstrando a variabilidade das medidas de fibrose miocárdica pela ressonância magnética realizadas em dois momentos diferentes após a administração do contraste	37
Figura 13	Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os valores de fibrose miocárdica pela ressonância magnética	38
Figura 14	Imagens representativas ilustrando a correlação entre a fibrose intersticial medida pela histopatologia e a fibrose miocárdica observada na ressonância magnética	39
Figura 15	Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os valores de fibrose miocárdica pela ressonância magnética nos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas	41
Figura 16	Curva ROC avaliando a acurácia da ressonância magnética em identificar os pacientes com aumento do percentual de fibrose miocárdica	41
Figura 17	Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória	44

Figura 18	Correlação entre as medidas de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória	46
Figura 19	Comparação das medidas de massa ventricular esquerda na avaliação basal e na avaliação pós-operatória	47
Figura 20	Comparação do percentual de fibrose miocárdica e do conteúdo total de fibrose miocárdica medidos pela ressonância magnética na avaliação basal e na avaliação pós-operatória	48
Figura 21	Comparação da função ventricular esquerda basal e no seguimento após a cirurgia de troca valvar aórtica	49
Figura 22	Comparação da função ventricular esquerda basal e no seguimento após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia	49
Figura 23	A. Correlação entre o percentual de fibrose intersticial pela histopatologia e o grau de melhora da FE após a cirurgia de troca valvar aórtica. B. Comparação das magnitudes de melhora da FE nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia	50

Figura 24	Comparação da função ventricular esquerda basal e no seguimento após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética	51
Figura 25	A. Correlação entre o percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e o grau de melhora da FE após a cirurgia de troca valvar aórtica. B. Comparação das magnitudes de melhora da FE nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética	52
Figura 26	Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas	54
Figura 27	Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia	55
Figura 28	Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética	56

Lista de Tabelas

		Pág.
Tabela 1	Características clínicas dos pacientes	14
Tabela 2	Principais parâmetros das seqüências de ressonância magnética cardíaca	18
Tabela 3	Relação entre o percentual de fibrose miocárdica pela histopatologia e pela ressonância magnética	40
Tabela 4	Relação entre o percentual de fibrose intersticial pela histopatologia e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória	43
Tabela 5	Relação entre o percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória	45
Tabela 6	Dados clínico-laboratoriais dos pacientes que foram à óbito e dos sobreviventes	53
Tabela 7	Resultados das análises de regressão de Cox univariadas	57

Tabela 8	Resultados das análises de regressão de Cox multivariadas - Histopatologia	58
Tabela 9	Resultados das análises de regressão de Cox multivariadas - Ressonância magnética	59

Lista de Abreviaturas

DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DICOM	<i>Digital imaging communications in medicine</i>
DP	Desvio padrão
EAO	Estenose aórtica
FE	Fração de ejeção
FIESTA	<i>Fast imaging employing steady technique acquisition</i>
IAo	Insuficiência aórtica
IS	Intensidade de sinal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p	Teste de significância
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final

Resumo

Azevedo Filho, CF. *Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca na doença valvar aórtica grave: validação de um algoritmo de quantificação e comparação com a histopatologia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 86p.

Introdução: A doença valvar aórtica grave é caracterizada por um processo de acúmulo progressivo de fibrose intersticial no tecido miocárdico. No contexto da sobrecarga mecânica crônica do VE característica dessa condição, a quantidade de fibrose intersticial pode exercer um papel importante na indesejável transição entre hipertrofia ventricular esquerda compensada e insuficiência cardíaca congestiva clinicamente manifesta. Entretanto, a avaliação quantitativa da fibrose intersticial só tem sido possível através da análise histopatológica de fragmentos miocárdicos obtidos por biopsia endomiocárdica. **Objetivos:** Avaliar se a ressonância magnética (RM) cardíaca com técnica do realce tardio permite a quantificação não-invasiva da fibrose miocárdica quando comparada à análise histopatológica em pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Adicionalmente, avaliou-se a relação entre a quantidade de fibrose miocárdica e parâmetros prognósticos importantes, tais como mortalidade e recuperação funcional do VE após cirurgia de troca valvar aórtica. **Métodos:** Entre Maio de 2001 e Dezembro de 2003 foram incluídos 54 pacientes com indicação de cirurgia de troca valvar aórtica. Antes da cirurgia, todos os pacientes foram submetidos a RM cardíaca com técnicas de cine-RM e realce tardio miocárdico. A quantificação da fibrose miocárdica pela RM baseou-se na análise das imagens de realce tardio utilizando um novo algoritmo semi-automático. As regiões de fibrose miocárdica foram definidas como o somatório de todos os pixels do tecido miocárdico com intensidade de sinal acima de um limiar definido como: intensidade de sinal média do miocárdio + 2 desvios padrão da

intensidade de sinal média da área remota + 2 desvios padrão da intensidade de sinal média do ar. Amostras de tecido miocárdico obtidas por miectomia durante o ato cirúrgico foram submetidas a coloração pelo *picrosírius* para quantificação da fibrose intersticial. Os pacientes foram submetidos a um segundo exame de RM cardíaca ≥ 6 meses após a cirurgia para se avaliar as alterações evolutivas dos parâmetros funcionais do VE e todos foram acompanhados por pelo menos 24 meses quanto à sobrevida após a cirurgia de troca valvar aórtica. **Resultados:** O percentual de fibrose miocárdica pela RM apresentou boa correlação com os valores obtidos pela histopatologia ($r=0,69$; $y=3,10x+13,0$; $p<0,0001$). A quantidade de fibrose miocárdica, tanto pela histopatologia como pela RM, apresentou correlação inversa significativa com a FE ventricular esquerda basal ($r=-0,63$ e $-0,67$ respectivamente; $p<0,0001$). Adicionalmente, o percentual de fibrose miocárdica apresentou correlação inversa significativa com o grau de recuperação funcional do VE após a cirurgia de troca valvar ($r=-0,42$, $p=0,04$ para a histopatologia; $r=-0,47$, $p=0,02$ para a RM). Mais importante, a análise de Kaplan-Meier revelou que o acúmulo de fibrose miocárdica associou-se a menor sobrevida 52 ± 17 meses após a cirurgia de troca valvar (teste log-rank: $\chi^2=6,32$; $p=0,01$ para histopatologia; $\chi^2=5,85$; $p=0,02$ para RM). **Conclusões:** A RM cardíaca permite quantificar as regiões de fibrose miocárdica com boa acurácia quando comparada à análise histopatológica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. A magnitude de acúmulo de fibrose miocárdica está associada a pior recuperação funcional do VE e a menor sobrevida após a cirurgia de troca valvar aórtica.

Descritores: 1. Doença valvar aórtica; 2. Fibrose miocárdica; 3. Imagem por ressonância magnética; 4. Histopatologia; 5. Função ventricular esquerda; 6. Cirurgia cardíaca; 7.

Prognóstico

Abstract

Azevedo Filho, CF. *Assessment of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging in severe aortic valve disease: validation of a quantitative algorithm and comparison with histopathology* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 86p.

Introduction: Severe aortic valve disease is characterized by a process of progressive accumulation of interstitial fibrosis in the myocardial tissue. It has been shown that the amount of interstitial myocardial fibrosis can play an important role in the transition from well-compensated hypertrophy to overt heart failure in the setting of chronic left ventricular mechanical overload typical of this condition. However, assessment of interstitial myocardial fibrosis has only been possible through histological analyses of myocardial fragments obtained from endomyocardial biopsies, which is a complex and invasive procedure and, therefore, with limited clinical applicability. **Objectives:** Determine whether delayed-enhancement cardiac magnetic resonance imaging (MRI) allows for the non-invasive quantification of myocardial fibrosis when compared against histopathological analyses in patients with severe aortic valve disease. Additionally, we evaluated the relationship between the amount of myocardial fibrosis and important prognostic parameters, such as all-cause mortality and LV functional recovery after aortic valve replacement. **Methods:** Fifty-four patients scheduled to undergo aortic valve replacement surgery were enrolled between May 2001 and December 2003. Before surgery, all patients underwent cine and delayed-enhancement MRI in a 1.5 Tesla scanner. Quantification of myocardial fibrosis by cardiac MRI was based on the assessment of the delayed-enhancement dataset using a novel semi-automatic algorithm. The regions of myocardial fibrosis were defined as the sum of pixels with signal intensity above a threshold value defined as: mean signal intensity of the

myocardium + 2 standard deviations of mean signal intensity of a remote area + 2 standard deviations of mean signal intensity of air. During open-heart surgery, myectomy samples were acquired from the LV septum and later stained with picrosirius for interstitial myocardial fibrosis quantification. A second cardiac MRI study was performed ≥ 6 months after surgery to assess long-term changes in LV functional parameters, and all patients were followed for at least 24 months to evaluate survival after aortic valve replacement. **Results:** There was a good correlation between the values of myocardial fibrosis measured by MRI and those obtained by histopathological analyses ($r=0.69$; $y=3.10x+13.0$; $p<0.0001$). The amount of myocardial fibrosis, either by MRI or by histopathology, exhibited a significant inverse correlation with LV ejection fraction before surgery ($r=-0.63$ e -0.67 respectively; $p<0.0001$). Additionally, the amount of myocardial fibrosis displayed a significant inverse correlation with the degree of LV functional recovery after aortic valve replacement ($r=-0.42$, $p=0.04$ for histopathology; $r=-0.47$, $p=0.02$ for MRI). Most importantly, Kaplan-Meier and Cox regression analyses revealed that higher degrees of myocardial fibrosis accumulation were associated with worse survival 52 ± 17 months after aortic valve replacement surgery (log-rank test: $\chi^2=6.32$; $p=0.01$ for histopathology; $\chi^2=5.85$; $p=0.02$ for MRI). **Conclusions:** Cardiac MRI allows for the non-invasive quantification of myocardial fibrosis with good accuracy when compared with histopathological analyses in patients with severe aortic valve disease. The degree of myocardial fibrosis accumulation is associated with impaired LV functional recovery and worse survival after aortic valve replacement surgery.

Key-words: 1. Aortic valve disease; 2. Myocardial fibrosis; 3. Magnetic resonance imaging; 4. Histopathology; 5. Left ventricular function; 6. Cardiac surgery; 7. Prognosis

Introdução

1. INTRODUÇÃO:

A doença valvar aórtica grave representa uma patologia cardiovascular frequente e debilitante que, se não tratada adequadamente, pode causar significativa morbidade e mortalidade (1;2). Atualmente, é responsável por cerca de 7% a 15% de todas as cirurgias cardíacas e por aproximadamente dois terços de todas as cirurgias orovalvares. O acometimento patológico da valva aórtica pode resultar em estenose aórtica, insuficiência aórtica, ou uma combinação de ambas.

1.1 Aspectos clínicos e história natural da doença

Na estenose valvar aórtica existe uma obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo (VE) que, em geral, desenvolve-se e aumenta gradualmente ao longo dos anos e até mesmo das décadas. Ela é definida como grave quando existe um gradiente transvalvar médio > 40 mmHg em repouso, um jato de ejeção aórtica com velocidade > 4 m/s, e/ou orifício valvar aórtico efetivo $< 1,0 \text{ cm}^2$ (1;2). Nessas condições existe uma sobrecarga pressórica crônica que resulta em hipertrofia concêntrica do VE caracterizada por aumento importante da espessura parietal mas sem dilatação da cavidade ventricular. As principais causas de estenose valvar aórtica são: (1) valva aórtica bicúspide congênita com calcificação sobreposta; (2) calcificação de uma valva aórtica tricúspide normal (estenose aórtica degenerativa) e (3) doença reumática. A etiologia reumática é particularmente prevalente no Brasil.

Na insuficiência aórtica ocorre regurgitação de parte do volume sistólico devido a uma falha de coaptação dos folhetos aórticos durante a diástole ventricular. A insuficiência aórtica pode ser causada por uma doença primária da valva aórtica ou por uma patologia envolvendo a parede da raiz aórtica (3). Dentre as doenças primárias, as causas principais incluem a doença reumática, endocardite infecciosa, trauma, valva aórtica bicúspide e proliferação

mixomatosa da valva aórtica. Assim como no caso da estenose aórtica, também na insuficiência aórtica a doença reumática representa uma etiologia prevalente em nosso meio. Dentre as patologias da parede aórtica, as causas mais frequentes incluem a dilatação aórtica degenerativa, necrose medial cística (isolada ou associada à síndrome de Marfan), dilatação aórtica relacionada à valva aórtica bicúspide, dissecção aórtica, osteogênese imperfecta, aortite sífilítica e espondilite anquilosante. Ao contrário da insuficiência mitral, na qual parte do volume sistólico do VE é ejetado em uma câmara de baixa pressão (átrio esquerdo), na insuficiência aórtica todo o volume sistólico é ejetado em uma câmara de alta pressão (aorta). Quando o volume regurgitante é $> 60\text{ml/batimento}$ e/ou a fração regurgitante é $> 50\%$ do volume sistólico, a insuficiência aórtica é definida como grave (1;2). Para compensar o grande volume regurgitante e manter o volume sistólico anterógrado efetivo e a fração de ejeção dentro dos valores normais, o VE é forçado a desenvolver aumento significativo da espessura parietal e importante dilatação da cavidade ventricular, i.e., hipertrofia excêntrica.

Um aspecto importante a ser ressaltado no caso da doença valvar aórtica, seja ela estenose ou insuficiência, diz respeito à grande capacidade de adaptação do VE à sobrecarga progressiva e crônica à qual ele é imposto. Através da hipertrofia concêntrica, no caso da estenose aórtica, ou da hipertrofia excêntrica, no caso da insuficiência aórtica, o VE é capaz de manter o débito cardíaco dentro dos limites da normalidade durante muitos anos e até mesmo décadas sem que ocorra injúria miocárdica crônica irreversível. De fato, nesta fase da doença os pacientes portadores de doença valvar aórtica grave em geral permanecem assintomáticos e com a função ventricular esquerda preservada. Cabe ressaltar que nesse estágio o risco de morte súbita é muito baixo (4).

Com a evolução da doença, entretanto, chega-se a um determinado ponto da história natural em que os mecanismos compensatórios começam a falhar. Inicialmente, o VE deixa de ser capaz de aumentar o débito cardíaco adequadamente em situações em que isso seria

esperado, tais como durante esforço físico, gravidez ou febre. À medida que a doença progride, passa a existir comprometimento da função ventricular mesmo em repouso e os sintomas começam a se manifestar. Nesse momento, embora o risco de morte súbita passe a ser relevante, ainda não se observa injúria miocárdica irreversível em grau significativo. Em outras palavras, se a lesão valvar for corrigida nesse estágio, tipicamente através do implante de uma prótese valvar, os pacientes evoluem com regressão da hipertrofia, recuperação da função ventricular e melhora dos sintomas. Assim, se a intervenção for realizada nessa fase, o prognóstico dos pacientes será excelente (5-7).

Por outro lado, nos estágios mais avançados, o que se observa é uma falha completa dos mecanismos compensatórios, devido a qual os pacientes desenvolvem grave comprometimento da função ventricular. Os sintomas tornam-se frequentes, intensos e incapacitantes, e o risco de morte súbita passa a ser alto. Nesse momento já existe significativo grau de injúria miocárdica irreversível e, mesmo após a correção da lesão valvar, a recuperação funcional é incompleta e o prognóstico permanece sombrio (8).

1.2 Momento ideal da intervenção cirúrgica

Fica claro, portanto, a importância de se indicar a cirurgia de troca valvar aórtica no momento adequado (5;7;9;10). De fato, essa questão representa um dos maiores dilemas relacionados à conduta terapêutica dos clínicos que lidam com pacientes portadores de doença valvar aórtica grave.

Por um lado, não se deve indicar a cirurgia muito precocemente pois, como já mencionado, esses pacientes podem se manter assintomáticos, com função ventricular preservada e com baixo risco de morte súbita durante décadas. Nesse caso, a cirurgia só teria o efeito de trazer os malefícios relacionados ao implante da prótese valvar (11), tais como

mortalidade cirúrgica imediata, risco de trombose com necessidade de anticoagulação crônica no caso das próteses mecânicas, desgaste da prótese com necessidade de reoperação no caso das próteses biológicas, alterações psicológicas, aumento do risco de endocardite infecciosa, etc. Portanto, o raciocínio correto seria o de adiar o máximo possível o momento da cirurgia de troca valvar. Por outro lado, não se deve aguardar até que o paciente desenvolva disfunção ventricular importante com comprometimento irreversível da contratilidade miocárdica. Como já mencionado, caso se deixe chegar a esse ponto, o resultado da cirurgia seria subótimo e o prognóstico muito mais reservado.

Atualmente, os dois principais parâmetros utilizados na decisão de se indicar a cirurgia de troca valvar, tanto na estenose como na insuficiência aórtica, são a presença de sintomas e/ou a presença de disfunção ventricular esquerda em repouso (fração de ejeção $< 50\%$) (1;2). Adicionalmente, no caso da insuficiência aórtica, a presença de dilatação ventricular acentuada (diâmetro diastólico final > 75 mm ou diâmetro sistólico final > 55 mm) também constitui indicação de intervenção cirúrgica. Em nossa instituição, particularmente, ainda que os parâmetros funcionais do VE sejam levados em consideração, a indicação da intervenção cirúrgica é fundamentalmente baseada nos sintomas referidos pelo paciente (12;13).

É importante ressaltar, entretanto, que esses critérios também apresentam limitações. É sabido que alguns pacientes desenvolvem disfunção ventricular esquerda grave sem nunca haver referido algum sintoma. Além disso, a percepção dos sintomas por parte dos pacientes pode ser muito subjetiva. Alguns atribuem o aparecimento de dispneia durante esforços ao processo de envelhecimento normal; outros adaptam suas atividades cotidianas às limitações impostas pela doença de modo a prevenir o aparecimento dos sintomas. Em relação aos parâmetros funcionais do VE, já foi demonstrado que a quantificação da fração de ejeção e dos volumes ventriculares pode apresentar variabilidade significativa entre dois exames realizados em momentos distintos e/ou por observadores diferentes (14-16). Variações na pré-

carga, em especial, podem causar grandes diferenças nos parâmetros funcionais aferidos (17;18). Adicionalmente, não é possível determinar se a disfunção ventricular esquerda é secundária apenas a uma falha dos mecanismos compensatórios do VE em vencer um aumento excessivo da pós-carga ou se já existe comprometimento direto e irreversível da contratilidade miocárdica.

1.3 Fibrose intersticial miocárdica

No contexto da doença valvar aórtica grave, um dos principais fenômenos fisiopatológicos que caracterizam a transição entre miocárdio normal e injúria miocárdica irreversível é o acúmulo progressivo e acentuado de fibrose intersticial (19;20). De fato, o aumento da quantidade de fibrose intersticial no tecido miocárdico representa o resultado histopatológico final de várias patologias cardiovasculares que causam injúria miocárdica crônica (21-25). Diversos estudos prévios demonstraram que pacientes portadores de doença valvar aórtica grave, seja ela estenose ou insuficiência, apresentam aumento significativo da fibrose intersticial miocárdica e graus variáveis de degeneração da ultra-estrutura miocitária (19;20;26;27). Cabe ressaltar que quando usamos o termo injúria miocárdica irreversível não estamos nos referindo aos mecanismos adaptativos do VE à sobrecarga mecânica crônica, tais como a hipertrofia excêntrica ou concêntrica da insuficiência e estenose aórticas, respectivamente. Essas alterações representam apenas respostas compensatórias de forma a manter um débito cardíaco adequado, e não são caracterizadas por dano miocárdico irreversível, i.e., apresentam regressão se a lesão valvar for corrigida. No contexto da doença valvar aórtica grave, o termo injúria miocárdica crônica refere-se ao fenômeno fisiopatológico mencionado anteriormente, caracterizado pelo acúmulo progressivo de fibrose intersticial e pela degeneração da ultra-estrutura miocitária. De uma forma geral, essas alterações tornam-se mais evidentes nos estágios mais avançados da doença e são apenas parcialmente

reversíveis após a cirurgia de troca valvar aórtica. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo incluem a ativação excessiva do sistema renina-angiotensina cardíaco (28), a inibição do sistema kaliceína-cinina pela super-expressão da endopeptidase neutra miocárdica (29), e o aumento da expressão cardíaca dos fatores de inibição das metaloproteinases 1 e 2 (30). Sobretudo, já foi demonstrado que, nesse contexto, a magnitude do acúmulo de fibrose intersticial e o grau de degeneração miocitária estão inversamente relacionados à função sistólica e diastólica do VE (19;30;31). Ainda mais importante, o acúmulo progressivo de fibrose intersticial exerce um importante papel na indesejável transição entre hipertrofia ventricular compensada e insuficiência cardíaca congestiva clinicamente manifesta (19;32;33). Poder-se-ia concluir, portanto, que um método diagnóstico capaz de quantificar o grau de fibrose intersticial no tecido miocárdico dos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave apresentaria grande relevância clínica. Entretanto, a avaliação quantitativa da fibrose intersticial só tem sido possível através da análise histopatológica de fragmentos miocárdicos obtidos por biópsia endomiocárdica, um procedimento complexo e invasivo e, portanto, de aplicabilidade clínica limitada (34;35).

1.4 Ressonância magnética com técnica de realce tardio

Nos últimos dez anos, foi amplamente demonstrado que a ressonância magnética cardíaca, utilizando a técnica do realce tardio, proporciona caracterização detalhada e precisa das regiões de necrose e/ou fibrose do miocárdio. Foi inicialmente descrita em modelos experimentais (36-41) e clínicos (42-46) de infarto agudo miocárdio mas, posteriormente, revelou-se extremamente útil na avaliação de uma grande variedade de patologias cardiovasculares não-isquêmicas (47-55).

A técnica do realce tardio se desenvolveu a partir dos estudos pioneiros de Lima et al. avaliando a detecção e caracterização das áreas de infarto através da ressonância magnética

cardíaca contrastada com gadolínio (44). Foi utilizada inicialmente nos trabalhos experimentais e clínicos do grupo liderado pelos Drs. Kim e Judd (39;40;43;56), e descrita do ponto de vista técnico por Simonetti et al. (57). A técnica do realce tardio se baseia numa sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1, com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão (TI) ajustado para anular o sinal do miocárdio normal. Portanto, nas imagens adquiridas com essa técnica, o miocárdio íntegro aparece com intensidade de sinal muito baixa (escuro). Outra característica da técnica de realce tardio é a utilização do contraste endovenoso gadolínio, que não penetra membranas celulares íntegras e, portanto, tem distribuição extra-celular. No contexto do infarto agudo do miocárdio ocorre ruptura das membranas dos miócitos nas regiões de necrose e, desse modo, o gadolínio pode se distribuir livremente (maior volume de distribuição) (58-60). Além disso, a necrose dos miócitos também causa uma alteração da cinética de distribuição do contraste, de modo que a saída do gadolínio das áreas afetadas ocorre mais lentamente (“delayed washout”) (39). Esses dois fatores fazem com que a concentração do contraste, cerca de 10 a 15 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal (61), tornando as áreas de injúria miocárdica brancas (sinal intenso) nas imagens de realce tardio.

No caso dos infartos antigos e da maior parte das cardiopatias não-isquêmicas o fenômeno histopatológico subjacente é a fibrose, e não a necrose. Nesses casos, o maior espaço extracelular verificado no tecido fibrótico, quando comparado ao miocárdio normal, é a causa do maior volume de distribuição e da alteração da cinética do gadolínio (saída lentificada do contraste do tecido fibrótico) (61). É importante ressaltar que independente do fenômeno patológico subjacente, necrose ou fibrose, o resultado final será o mesmo nas imagens de realce tardio: as regiões de injúria miocárdica irreversível ficam brancas (ou “realçadas”) e o tecido miocárdico normal fica escuro (preto).

1.5 Realce tardio na doença valvar aórtica

Por questões de limitação em termos de resolução espacial, a ressonância magnética cardíaca não é capaz de avaliar a fibrose intersticial miocárdica no nível microscópico como faz a histopatologia. Não obstante, ainda que apresente distribuição dispersa e difusa, o padrão de acúmulo de fibrose intersticial na doença valvar aórtica avançada apresenta acentuação regional (27). Baseando-se nisso, formulou-se a hipótese de que pacientes com graus mais acentuados de fibrose intersticial difusa, verificados na histopatologia, também apresentariam maior quantidade dessas regiões de acúmulo focal de fibrose miocárdica. Em outras palavras, existiria uma relação entre o grau de fibrose intersticial difusa e a prevalência das regiões de acentuação regional do acúmulo de fibrose miocárdica.

Um estudo recente desenvolvido no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo demonstrou que a ressonância magnética cardíaca, utilizando a técnica do realce tardio, permite identificar essas regiões de maior acúmulo da fibrose intersticial (62). Utilizando uma análise visual qualitativa das imagens de realce tardio, foi possível identificar os pacientes com aumento da fibrose intersticial com boa acurácia quando compararam-se os resultados aos da histopatologia. Neste estudo inicial, entretanto, a avaliação pela ressonância magnética cardíaca foi apenas subjetiva, e não quantitativa. Ainda que a avaliação subjetiva binária (presença ou ausência de fibrose intersticial aumentada) tenha valor clínico, a quantificação objetiva do grau de aumento da fibrose intersticial é muito importante, já que acrescenta grande valor diagnóstico e prognóstico à avaliação binária apenas. Além disso, a relação entre a quantidade de fibrose miocárdica e parâmetros prognósticos importantes, tais como mortalidade total e recuperação funcional do VE após cirurgia de troca valvar, não foi avaliada neste primeiro estudo.

Objetivos

2. OBJETIVOS:

1. Avaliar se a quantificação não-invasiva da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca com técnica do realce tardio apresenta boa correlação com os valores obtidos pela análise histopatológica em pacientes portadores de doença valvar aórtica grave.
2. Examinar a relação entre o percentual de fibrose miocárdica e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE antes da cirurgia de troca valvar aórtica.
3. Investigar a relação entre o grau de acúmulo de fibrose miocárdica e a recuperação da função ventricular esquerda tardiamente após a cirurgia de troca valvar aórtica.
4. Avaliar a associação entre o acúmulo de fibrose miocárdica e o prognóstico dos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave.

Métodos

3. MÉTODOS:

3.1 População

Os dados de todos os pacientes incluídos neste estudo foram coletados de forma prospectiva em um estudo prévio desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (62). Ambos fazem parte da mesma linha de pesquisa desenvolvida para avaliar a presença de fibrose miocárdica em pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. No período compreendido entre maio de 2001 e dezembro de 2003 foram incluídos 54 pacientes adultos, dos quais 26 (48%) apresentavam insuficiência aórtica predominante e 28 (52%) estenose aórtica predominante. Os pacientes eram acompanhados no ambulatório de valvopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e todos apresentavam indicação de cirurgia de troca valvar aórtica.

Foram observados os seguintes critérios de exclusão:

- idade inferior a 18 anos e superior a 85 anos;
- valvopatia mitral concomitante;
- presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia;
- doença aterosclerótica coronariana significativa concomitante (todos os pacientes com idade superior a 40 anos foram submetidos à coronariografia invasiva para excluir a presença de lesões obstrutivas significativas);
- cirurgia cardíaca prévia;
- contra-indicações ao exame de ressonância magnética (marca-passo/cardioversor-desfibrilador implantável, cliques metálicos intra-cranianos, implantes cocleares e claustrofobia conhecida).

As características clínicas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1. Adicionalmente, 8 indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular e que morreram de causas não-cardíacas foram incluídos como controles da análise histopatológica.

Os pacientes receberam orientação detalhada sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após a sua leitura. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 0191/08.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes.

	Total (n = 54)	Insuficiência aórtica (n = 26)	Estenose aórtica (n = 28)	P
Sexo				
• Masculino	42 (78%)	24 (92%)	18 (64%)	0,02
• Feminino	12 (22%)	2 (8%)	10 (36%)	
Idade (anos)	46,8 ± 13,7	46,5 ± 14,2	47,2 ± 13,5	0,85
Classe funcional				
• NYHA I	3 (5%)	2 (8%)	1 (4%)	0,79
• NYHA II	22 (41%)	10 (38%)	12 (43%)	
• NYHA III	29 (54%)	14 (54%)	15 (53%)	
Angina	13 (24%)	3 (12%)	10 (36%)	0,04
Síncope	5 (9%)	1 (4%)	4 (14%)	0,18
Gradiente VE-Ao (mmHg)				
• Pico	-	-	97 ± 27	-
• Médio	-	-	63 ± 20	-
Hipertensão	0	0	0	-
Diabetes Mellitus	0	0	0	-
Dislipidemia	0	0	0	-
Tabagismo	2 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1,0
História familiar de DAC precoce	0	0	0	-

3.2 Obtenção e preparo do material para a análise histopatológica

Durante a cirurgia de troca valvar aórtica foram obtidas amostras de tecido miocárdico pesando de 25 a 70 mg por miectomia da face ventricular esquerda do septo inter-ventricular. As amostras foram fixadas por 24 horas em solução de formalina tamponada 10% e, a seguir, foram desidratadas e embebidas em parafina. Para cada paciente, a partir dos blocos de parafina, foram obtidos 5 cortes histológicos de 5µm de espessura cada. Os cortes foram montados em lâminas e submetidos a coloração pela técnica do *picrossírius* a 0,2% (Sirius Red, Direct Red 80, C. I. 35780, Aldrich, Milwaukee, WI, EUA) dissolvido em solução aquosa de ácido pícrico saturado (63;64). Esta coloração tem sido largamente utilizada para detecção e quantificação da fibrose intersticial em cortes histológicos (65) (Figura 1). As amostras de tecido miocárdico do grupo controle foram obtidas durante autópsia dos mesmos locais do septo inter-ventricular e processadas da mesma forma que as amostras dos pacientes.

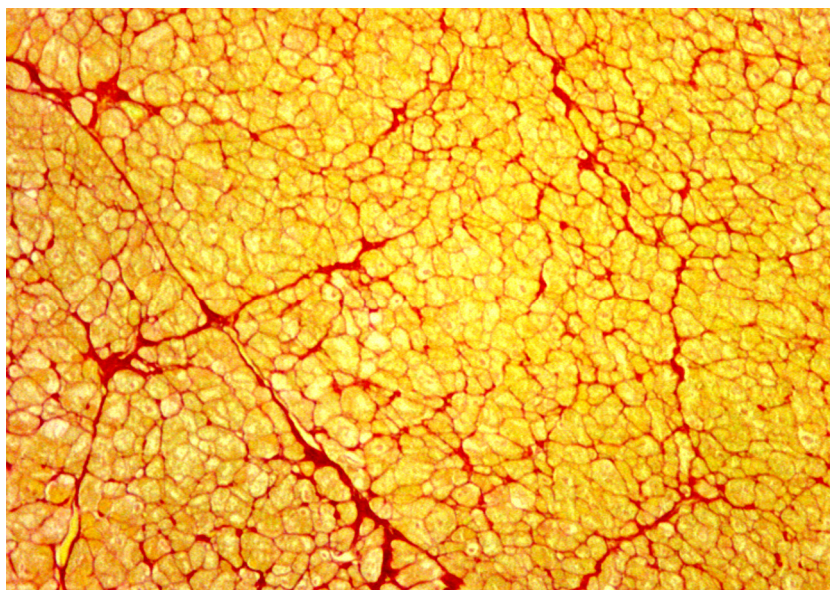


Figura 1 - Imagem representativa de uma lâmina submetida à coloração pelo *picrossírius*. Note que com esta técnica os miócitos coram-se em amarelo e a fibrose intersticial em vermelho.

3.3 Ressonância Magnética Cardíaca

Os exames de ressonância magnética cardíaca foram realizados em aparelho com campo magnético principal de 1,5 Tesla (*Signa CV/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA*), equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão (*slew rate*) de 150 T/m/s. Foi utilizada bobina de superfície, composta de quatro elementos, especificamente projetada para exames cardíacos, comercialmente disponível. Para a monitorização e sincronização eletrocardiográficas foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. Todas as imagens foram adquiridas em pausa expiratória, a fim de se minimizar os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

Inicialmente, foram realizadas aquisições nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal), para localização do coração usando uma sequência convencional de gradiente-eco. A partir dessas imagens preliminares, planejou-se a prescrição das sequências de cine-ressonância e realce tardio miocárdico.

3.3.1 Cine-ressonância

Para a avaliação dos parâmetros morfológicos e funcionais do VE, foi realizada a aquisição de imagens dinâmicas de cine-ressonância, empregando sequência de gradiente-eco com precessão livre e em estado de equilíbrio (FIESTA - *Fast Imaging Employing Steady Technique Acquisition*) (66-68). Os principais parâmetros dessa sequência estão expostos na Tabela 2. As imagens foram geradas em planos de corte de eixo curto e eixo longo do VE. Os cortes de eixo curto foram adquiridos com 8 mm de espessura e 2 mm de espaçamento, em número suficiente (8 a 14) para a cobertura de toda a extensão do VE. Os cortes de eixo longo

foram planejados a partir das imagens de eixo curto, também com 8 mm de espessura e a intervalos radiais de 45°, sendo em número de quatro, no total. As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 2,5 x 8,0 mm.

3.3.2 Realce tardio miocárdico

Para a avaliação das regiões de fibrose miocárdica, foi empregada uma sequência específica de gradiente-eco rápido com pulso preparatório de inversão-recuperação (57). As imagens foram adquiridas cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de contraste à base de gadolínio (ácido gadotérico, Dotarem®, Guerbet, Aulnay Sous Bois, França), através de acesso venoso periférico, a cada dois batimentos cardíacos (2 intervalos RR). O tempo de inversão foi meticulosamente ajustado com o objetivo de anular o sinal do miocárdio normal. Os principais parâmetros dessa sequência estão expostos na Tabela 2. Os planos de corte foram prescritos exatamente nas mesmas posições da cine-ressonância, de forma a garantir a correspondência entre as imagens dinâmicas e as de realce tardio miocárdico. As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 1,9 x 8,0 mm.

Para se avaliar o efeito que o intervalo entre a administração do contraste intravenoso e a aquisição das imagens de realce tardio pode exercer na quantificação da fibrose miocárdica, uma segunda série de imagens de realce tardio foi adquirida cerca de 10 minutos após a primeira em um subgrupo de 20 pacientes. Esta segunda aquisição foi uma cópia da primeira em relação à posição dos cortes e aos parâmetros utilizados. A única exceção foi o tempo de inversão que, devido à diminuição da concentração do contraste no tecido miocárdico no momento da segunda aquisição, precisou ser reajustado (prolongado) para anular o sinal do miocárdio normal.

Tabela 2 - Principais parâmetros das sequências de ressonância magnética cardíaca.

Parâmetro	Cine-ressonância	Realce tardio
Matriz (pixel)	256 x 128-160	256 x 192
Campo de visão (cm)	34 a 38	34 a 38
Tempo de repetição (ms)	3,9	7,2
Tempo de eco (ms)	1,6	3,2
Largura de banda (kHz)	31,2	31,2
Flip angle	45°	20°
Número de excitações	1	1
Tamanho do voxel (mm)	1,4 x 2,5 x 8,0	1,4 x 1,9 x 8,0
Janela de aquisição (ms)	-	172,8
Número de fases	20	-
Resolução temporal (ms)	46,8 a 54,6	-
Tempo de inversão (ms)	-	150 a 350
Intervalos RR	-	2

3.4 Seguimento

Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 24 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica através de revisões dos prontuários médicos e por meio de contatos telefônicos periódicos. O parâmetro prognóstico avaliado foi a sobrevida dos pacientes após a intervenção cirúrgica. Adicionalmente, os pacientes foram submetidos a um segundo exame de ressonância magnética cardíaca tardiamente após a cirurgia (≥ 6 meses), com o objetivo de se avaliar as alterações evolutivas dos parâmetros morfológicos e funcionais do VE após a correção da lesão valvar.

3.5 Análise histopatológica

A partir das lâminas coradas pelo *picrosírius*, o percentual de fibrose intersticial foi quantificado por videomorfometria, utilizando-se um sistema automatizado de análise de imagens (*Quantimet 520 Image Analysis System, Cambridge Instruments, Cambridge, UK*). As medidas foram realizadas através da microscopia ótica, utilizando-se a lente objetiva de 20x. O número de campos analisados por amostra foi de 8 a 18, com média de 12 campos, variando de acordo com o tamanho do tecido miocárdico da amostra. As análises foram realizadas por um observador sem o conhecimento das características clínicas dos pacientes, assim como dos resultados da avaliação pela ressonância magnética. A fração de volume miocárdico ocupado pela fibrose intersticial foi calculada como a razão entre o somatório de todas as áreas coradas positivamente em vermelho em todos os campos analisados (detectadas automaticamente pelo sistema de análise de imagens *Quantimet*) e o somatório da área total do miocárdio nos mesmos campos (Figura 2). A quantidade de fibrose intersticial foi então expressa como um percentual da massa ventricular esquerda.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a quantidade de fibrose intersticial medida na análise histopatológica. O Grupo 1 foi constituído por pacientes com percentual de fibrose intersticial < 20%, o Grupo 2 por pacientes com percentual de fibrose intersticial entre 20% e 30%, e o Grupo 3 por pacientes com fibrose intersticial >30%. Esses valores de corte foram definidos por aproximação dos valores fracionados que dividiriam os pacientes em três grupos com o mesmo número de indivíduos (tercil). A aproximação teve por objetivo utilizar como valores de corte números representativos que facilitassem a interpretação dos resultados e a aplicação futura das informações obtidas no presente estudo.

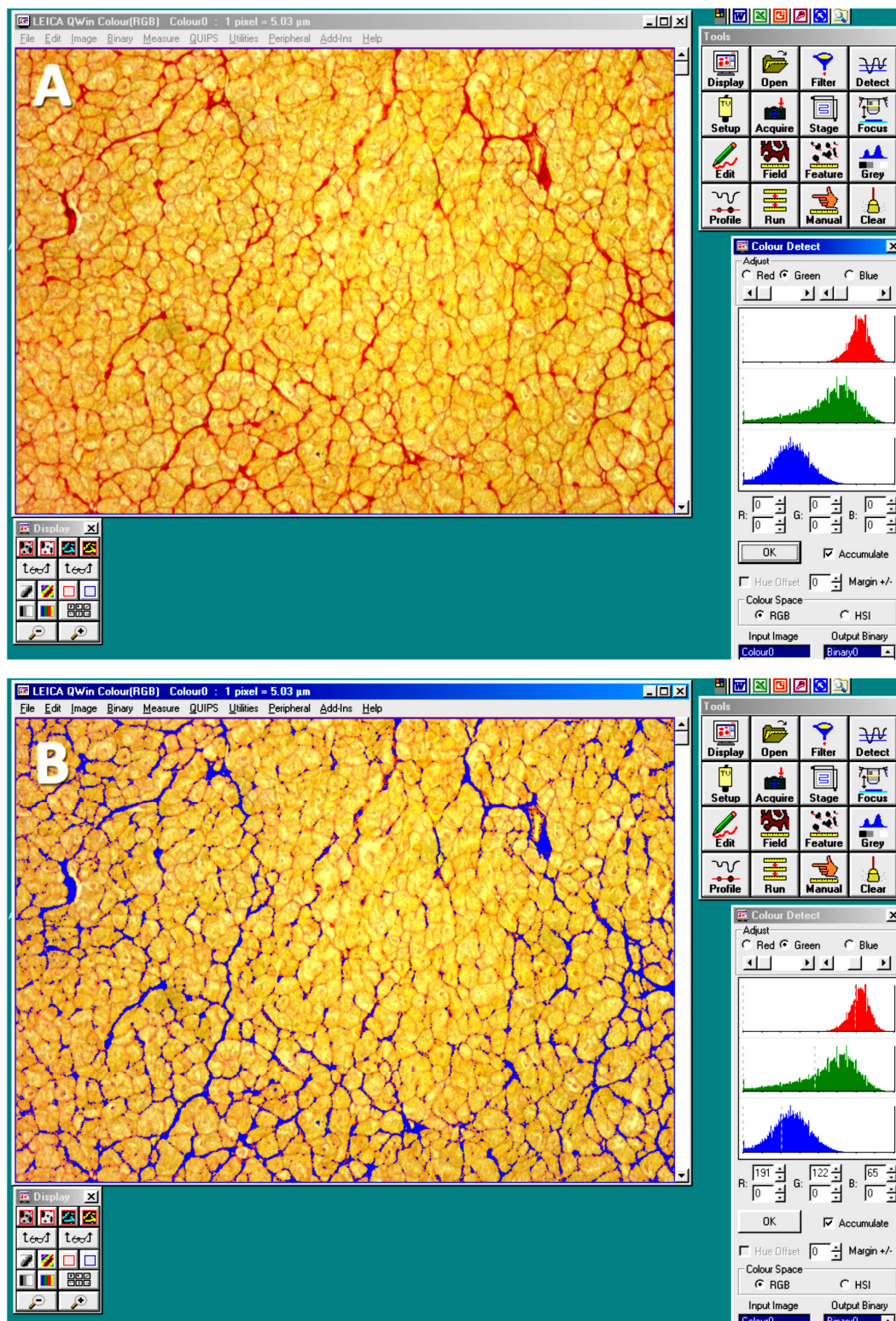


Figura 2 - Imagens ilustrativas do processo de quantificação da fibrose intersticial. As imagens de todos os campos analisados eram digitalizadas e processadas no sistema de análise de imagens *Quantimet* (A). Após o observador delimitar um pequeno ponto de fibrose intersticial (corado em vermelho), o *software* quantificava automaticamente todas as áreas coradas positivamente em vermelho no campo analisado (demarcadas em azul após o processamento) (B).

3.6 Análise das imagens de ressonância magnética

Todas as imagens de ressonância magnética foram armazenadas em discos rígidos no formato DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*) e posteriormente analisadas utilizando-se o *software* customizado Cinetool, versão 3.4 (*Dan Rettman & Sandeep Gupta, General Electric Medical Systems*). Todas as análises foram realizadas por um observador sem o conhecimento das características clínicas dos pacientes, assim como dos resultados das análises histopatológicas. A avaliação das sequências de cine-ressonância e de realce tardio também foi realizada de forma cega e independente entre si.

3.6.1 Análise das imagens de cine-ressonância

A avaliação quantitativa dos parâmetros morfológicos e funcionais do VE baseou-se na análise das imagens dinâmicas de cine-ressonância do eixo curto do VE utilizando o método volumétrico de Simpson (15;16;69). Por meio da planimetria das bordas endocárdica e epicárdica do VE nas fases diastólica final e sistólica final, em todos os cortes do eixo curto, foram calculados os seguintes parâmetros: volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF), massa ventricular esquerda e FE do VE. As fases diastólica final e sistólica final foram definidas como aquelas com maior e menor cavidade ventricular esquerda, respectivamente. O valor de $1,05 \text{ g/cm}^3$ de densidade miocárdica foi utilizado para o cálculo da massa ventricular.

3.6.2 Análise das imagens de realce tardio

A quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética baseou-se na análise das imagens de realce tardio do eixo curto do VE utilizando um novo algoritmo semi-

automático desenvolvido pelo nosso grupo. Em cada corte do eixo curto, as regiões de fibrose miocárdica foram definidas como o somatório de todos os pixels do tecido miocárdico com intensidade de sinal acima de um determinado limiar. A definição do limiar foi baseada na intensidade de sinal média do tecido miocárdico, somada à variabilidade que poderia-se esperar caso o miocárdio fosse homogeneamente normal (sem áreas de acúmulo de fibrose miocárdica) e levando-se em consideração também a variabilidade adicional introduzida pelo ruído da imagem. Na prática este limiar foi definido como: intensidade de sinal média do miocárdio + 2 desvios padrão da intensidade de sinal média da área remota + ruído da imagem (2 desvios padrão da intensidade de sinal média do ar). Portanto, para cada corte do eixo curto, as regiões de fibrose miocárdica foram definidas como:

$$\text{Fibrose miocárdica} = \sum \text{pixels com } IS > IS_{\text{mio}} + 2 \text{ DP da } IS_{\text{rem}} + 2 \text{ DP da } IS_{\text{ar}}$$

onde IS_{mio} significa intensidade de sinal média do miocárdio, IS_{rem} significa intensidade de sinal média da área remota, IS_{ar} significa intensidade de sinal média do ar e DP significa desvio padrão.

O processo de quantificação da fibrose miocárdica utilizando o algoritmo descrito acima consistiu de quatro etapas.

3.6.2.1 Etapa 1

Na primeira etapa era calculado o ruído da imagem. Para tanto eram definidas três regiões de interesse circulares, com aproximadamente 3,2 cm de diâmetro cada, posicionadas na porção da imagem correspondente ao ar anterior ao tórax do paciente (Figura 3). O desvio padrão da intensidade de sinal média do ar foi definido como a média do desvio padrão observado nas três regiões de interesse. O ruído da imagem era definido então como dois desvios padrão da intensidade de sinal média do ar.

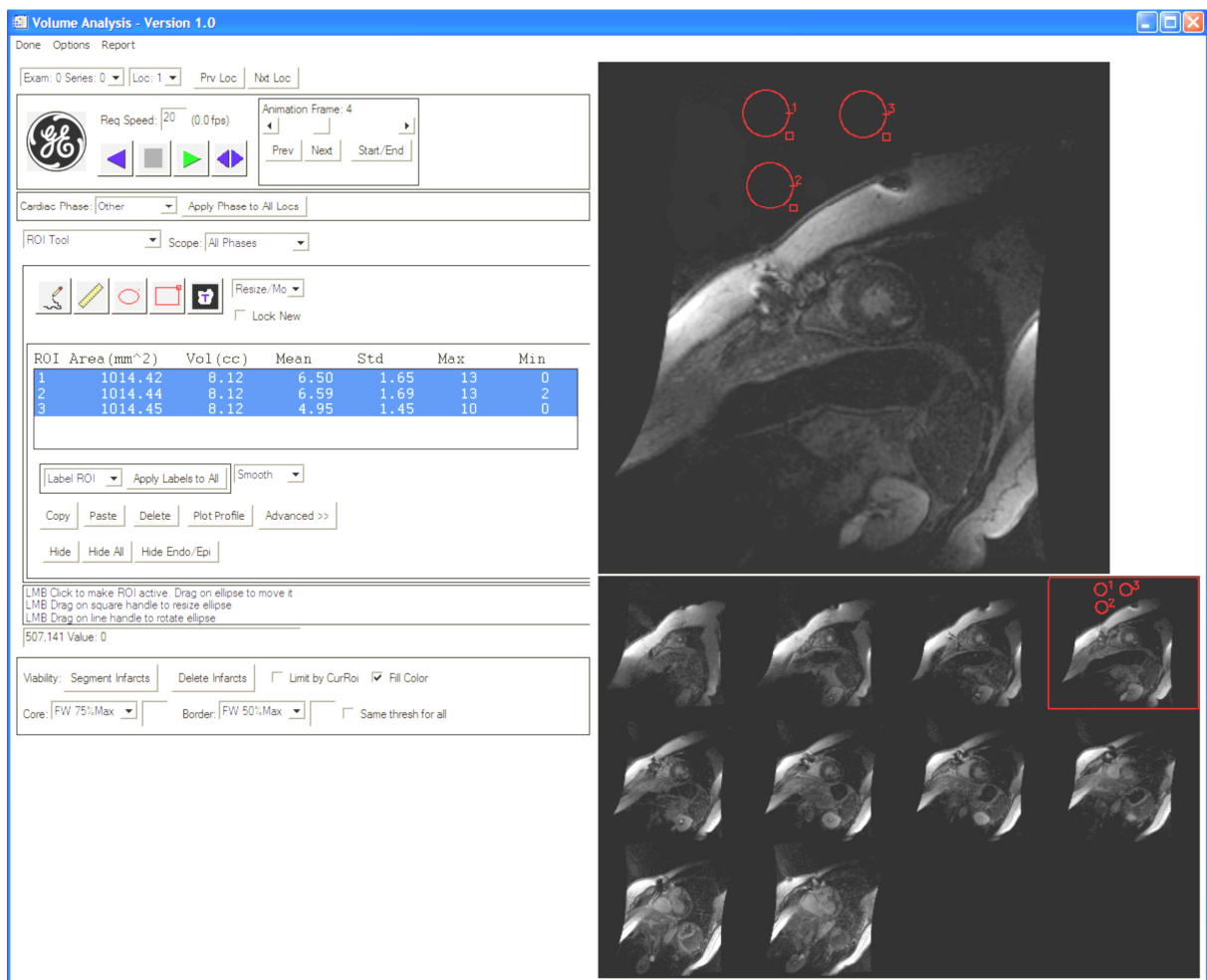


Figura 3 - Na primeira etapa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, três regiões de interesse circulares, com aproximadamente 3,2 cm de diâmetro cada, eram delimitadas na porção da imagem correspondente ao ar anterior ao tórax do paciente.

3.6.2.2 Etapa 2

Na segunda etapa era calculada a intensidade de sinal média do miocárdio. Para tanto as bordas endocárdica e epicárdica do VE eram delineadas manualmente (Figura 4). Em seguida o software calculava automaticamente a intensidade de sinal média do miocárdio delimitado pelas duas bordas.

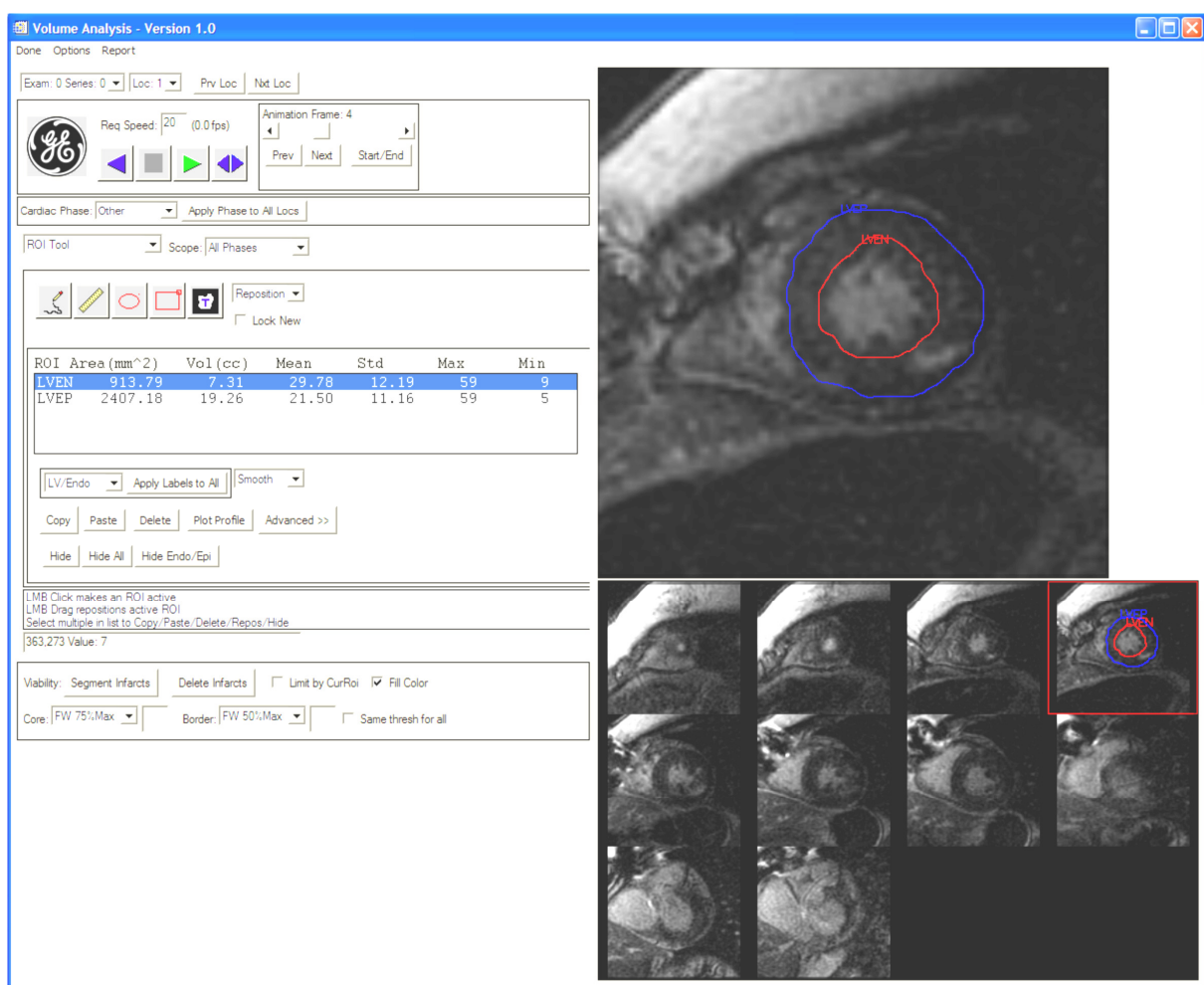


Figura 4 - Na segunda etapa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, as bordas endocárdica e epicárdica do VE eram delineadas manualmente em todos os cortes do eixo curto do VE.

3.6.2.3 Etapa 3

Na terceira etapa era calculado o desvio padrão da intensidade de sinal média da área remota. A área remota foi definida como uma região de interesse medindo pelo menos 100 mm², delineada sobre o miocárdio em uma porção livre de pixels realçados (Figura 5). O observador avaliava visualmente a imagem e delineava manualmente a área remota na região miocárdica que apresentasse intensidade de sinal mais homogênea. Em seguida o software calculava automaticamente o desvio padrão da intensidade de sinal média da área remota.

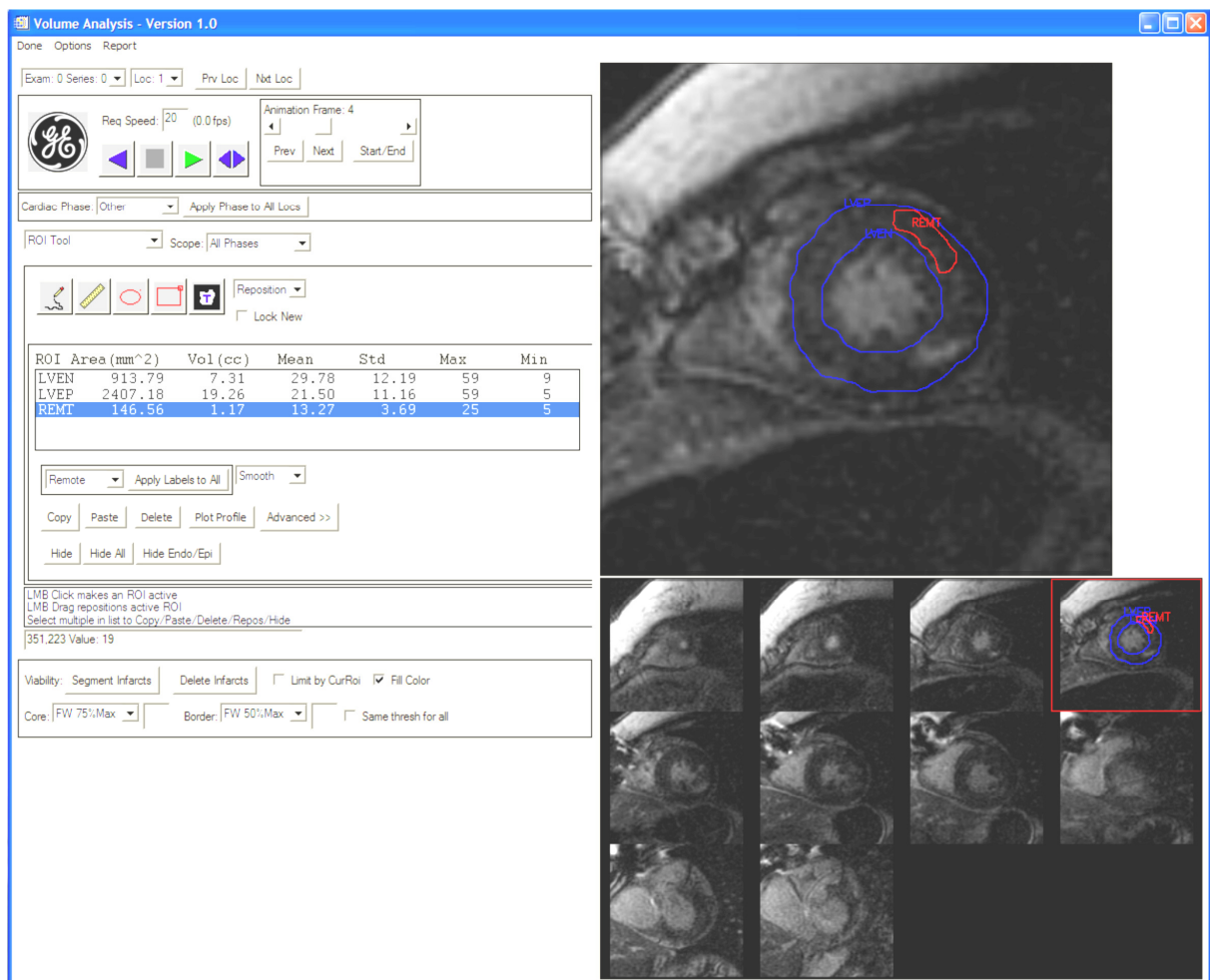


Figura 5 - Na terceira etapa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, o observador avaliava visualmente a imagem e delineava manualmente a área remota em uma região miocárdica livre de realce tardio.

3.6.2.4 Etapa 4

Na quarta etapa era calculado o percentual de fibrose miocárdica. Utilizando os valores obtidos nas três etapas anteriores, determinava-se o limiar de intensidade de sinal segundo a fórmula descrita no item 3.6.2. Em seguida, o software gerava um histograma da intensidade de sinal de todos os pixels do miocárdio. Neste histograma marcava-se o ponto do eixo horizontal correspondente ao valor do limiar e o software calculava automaticamente a área de todos os pixels com intensidade de sinal acima desse limite, i.e., a área de fibrose miocárdica (Figura 6). Um detalhe que merece ser mencionado se refere ao fato de que, na maior parte dos casos, o limiar era um número fracionado, enquanto o histograma só apresentava valores inteiros de intensidade de sinal dos pixels. A abordagem nesses casos foi calcular a área de fibrose miocárdica utilizando como limiar os dois números inteiros mais próximos do valor calculado. Dessa forma, obtiveram-se dois valores diferentes de área de fibrose miocárdica. O valor final da área de fibrose miocárdica era calculado então como a média ponderada desses dois valores. Para exemplificar, suponha-se que o limiar fosse calculado como 24,75. Calcular-se-ia então a área de fibrose miocárdica considerando como limiar os valores 24 e 25. Se, neste exemplo, a área de fibrose miocárdica calculada com o limiar de 24 fosse 110 mm² e com o limiar de 25 fosse 100 mm², o valor final de fibrose miocárdica seria calculado como: $(110 * 0,25) + (100 * 0,75) = 102,5$.

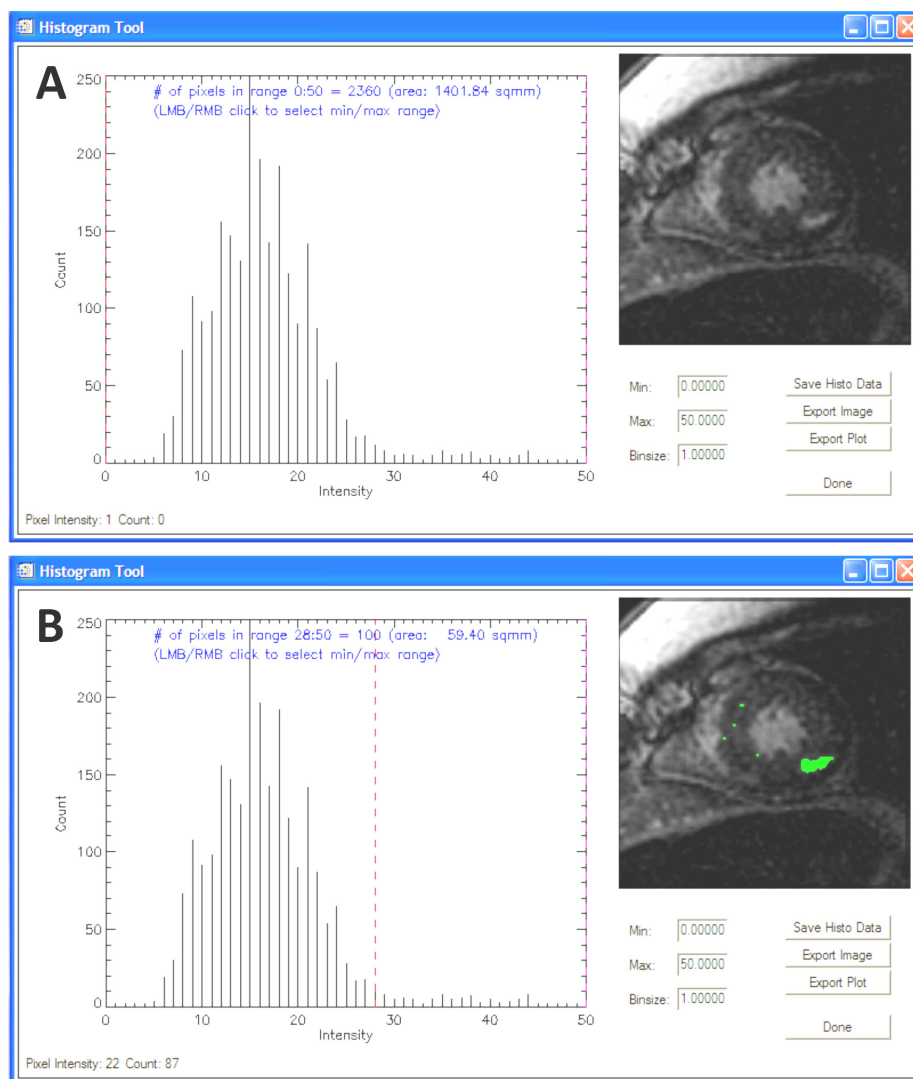


Figura 6 - Na quarta etapa do processo de quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, o *software* gerava um histograma da intensidade de sinal de todos os pixels do miocárdio (A). Neste histograma o observador determinava o ponto do eixo horizontal correspondente ao valor do limiar e o *software* calculava automaticamente a área de todos os pixels com intensidade de sinal acima desse limite, i.e., a área de fibrose miocárdica (B).

Para cada paciente, a área de fibrose miocárdica de todos os cortes do eixo curto do VE eram somadas. Da mesma forma, a área total do miocárdio (miocárdio normal + fibrose) de todos os cortes do eixo curto do VE também eram somadas. O percentual de fibrose miocárdica era definido como a razão entre o somatório das áreas de fibrose miocárdica e o somatório das áreas do miocárdio total:

$$\text{Fibrose miocárdica (\%)} = \frac{\sum \text{áreas de fibrose miocárdica}}{\sum \text{áreas do miocárdio total}}$$

Os pacientes também foram divididos em 3 grupos de acordo com a quantidade de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética. O Grupo 1 foi constituído por pacientes com percentual de fibrose intersticial < 2,5%, o Grupo 2 por pacientes com percentual de fibrose intersticial entre 2,5% e 5,0%, e o Grupo 3 por pacientes com fibrose intersticial >5,0%. Esses valores de corte foram definidos por aproximação dos valores fracionados que dividiriam os pacientes em três grupos com o mesmo número de indivíduos (tercil). A aproximação teve por objetivo utilizar como valores de corte números representativos que facilitassem a interpretação dos resultados e a aplicação futura das informações obtidas no presente estudo.

3.7 Análise estatística

A estatística descritiva incluiu o cálculo da distribuição de frequências para as variáveis categóricas, e da média, mediana, desvio-padrão e valores extremos para as variáveis contínuas. As distribuições das variáveis contínuas foram avaliadas quanto a sua normalidade pelo teste de *skewness-kurtosis*. O teste t de Student para amostras independentes foi empregado para avaliar: (1) as diferenças entre os parâmetros morfológicos e funcionais do VE basais nos sub-grupos com insuficiência e estenose aórtica; (2) a diferença entre o percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia nos pacientes com doença valvar aórtica e no grupo controle; (3) a diferença entre o percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia nos sub-grupos com insuficiência e estenose aórtica, e (4) a diferença entre o percentual de fibrose miocárdica medido no exame de ressonância magnética basal nos sub-grupos com insuficiência e estenose aórtica. O teste t de Student para amostras pareadas foi empregado para avaliar as alterações evolutivas dos parâmetros morfológicos e

funcionais do VE e do percentual de fibrose miocárdica medidos nos dois exames de ressonância magnética.

A relação entre o percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia e o percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética foi avaliada pela análise de regressão linear e pelo coeficiente de correlação de Pearson. Adicionalmente, a acurácia da ressonância magnética em identificar os pacientes com acúmulo patológico de fibrose miocárdica foi avaliada pela análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*), utilizando a histopatologia como método diagnóstico de referência. A avaliação da diferença entre os graus de recuperação funcional do VE após a cirurgia de troca valvar aórtica nos 3 grupos com magnitudes crescentes de acúmulo de fibrose miocárdica foi realizada através da análise de variância (ANOVA). O método de Kaplan-Meier foi utilizado para as análises de sobrevida dos grupos com graus crescentes de fibrose miocárdica e o teste de *log-rank* foi empregado para comparação das curvas. O método de regressão de Cox foi aplicado nas análises de sobrevida com variáveis contínuas e nas análises multivariadas. Todas as análises foram bi-caudais e os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o auxílio do programa de análises estatísticas STATA, versão 10.0 (*StataCorp LP, College Station, TX, EUA*).

Resultados

4. RESULTADOS:

4.1 Volumes, massa e função do VE pré-operatórios

O subgrupo de pacientes com insuficiência aórtica predominante apresentou VDF e VSF significativamente aumentados quando comparados aos pacientes com estenose aórtica predominante (VDF = 318 ± 68 ml versus 175 ± 43 ml, $p < 0,0001$; VSF = 169 ± 67 ml versus 83 ± 30 ml, $p < 0,0001$). Ambos os subgrupos apresentaram aumento importante da massa ventricular esquerda (280 ± 45 g nos pacientes com insuficiência aórtica e 266 ± 50 g nos pacientes com estenose aórtica, $p = 0,27$). Enquanto os pacientes com insuficiência aórtica demonstraram um padrão de hipertrofia excêntrica, i.e., aumento da massa ventricular associado a aumento dos volumes do VE, os pacientes com estenose aórtica exibiram um padrão de hipertrofia concêntrica, i.e., aumento da massa ventricular com volumes do VE dentro dos limites da normalidade. A FE do VE foi discretamente maior no subgrupo com estenose aórtica, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($48 \pm 11\%$ no subgrupo com insuficiência aórtica versus $53 \pm 9\%$ no subgrupo com estenose aórtica, $p = 0,09$). Os resultados estão sumarizados na Figura 7.

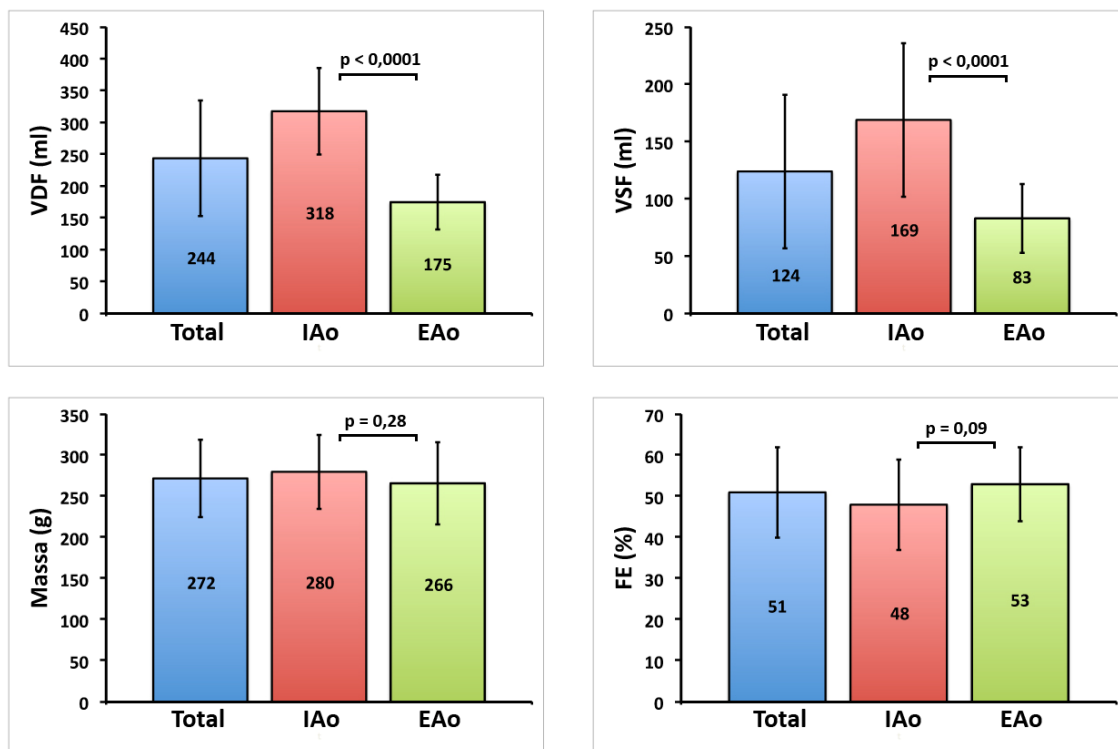


Figura 7 - Parâmetros morfológicos e funcionais do VE medidos pela ressonância magnética na avaliação pré-operatória. IAo indica insuficiência aórtica; EAo, estenose aórtica; VDF, volume diastólico final; VSF, volume sistólico final; e FE, fração de ejeção.

4.2 Fibrose miocárdica pela histopatologia

A quantidade de fibrose miocárdica intersticial medida pela histopatologia foi significativamente maior nos pacientes com doença valvar aórtica do que no grupo controle ($24,6 \pm 9,8\%$ versus $6,0 \pm 1,8\%$, $p < 0,0001$) (Figuras 8 e 9A). Os subgrupos com insuficiência aórtica e estenose aórtica apresentaram graus similares de acúmulo de fibrose intersticial ($25,8 \pm 10,3\%$ nos pacientes com insuficiência aórtica e $23,4 \pm 9,3\%$ nos pacientes com estenose aórtica, $p = 0,37$) (Figura 9B). Para cada paciente, a quantidade de fibrose miocárdica intersticial foi considerada patologicamente aumentada quando seu valor foi superior à média + 2 desvios padrões do valor observado no grupo controle ($6,0 + 2 * 1,8 =$

9,6%). Baseado neste limiar, 23 pacientes com insuficiência aórtica (88%) e 26 pacientes com estenose aórtica (93%) exibiram aumento patológico da fibrose intersticial miocárdica.

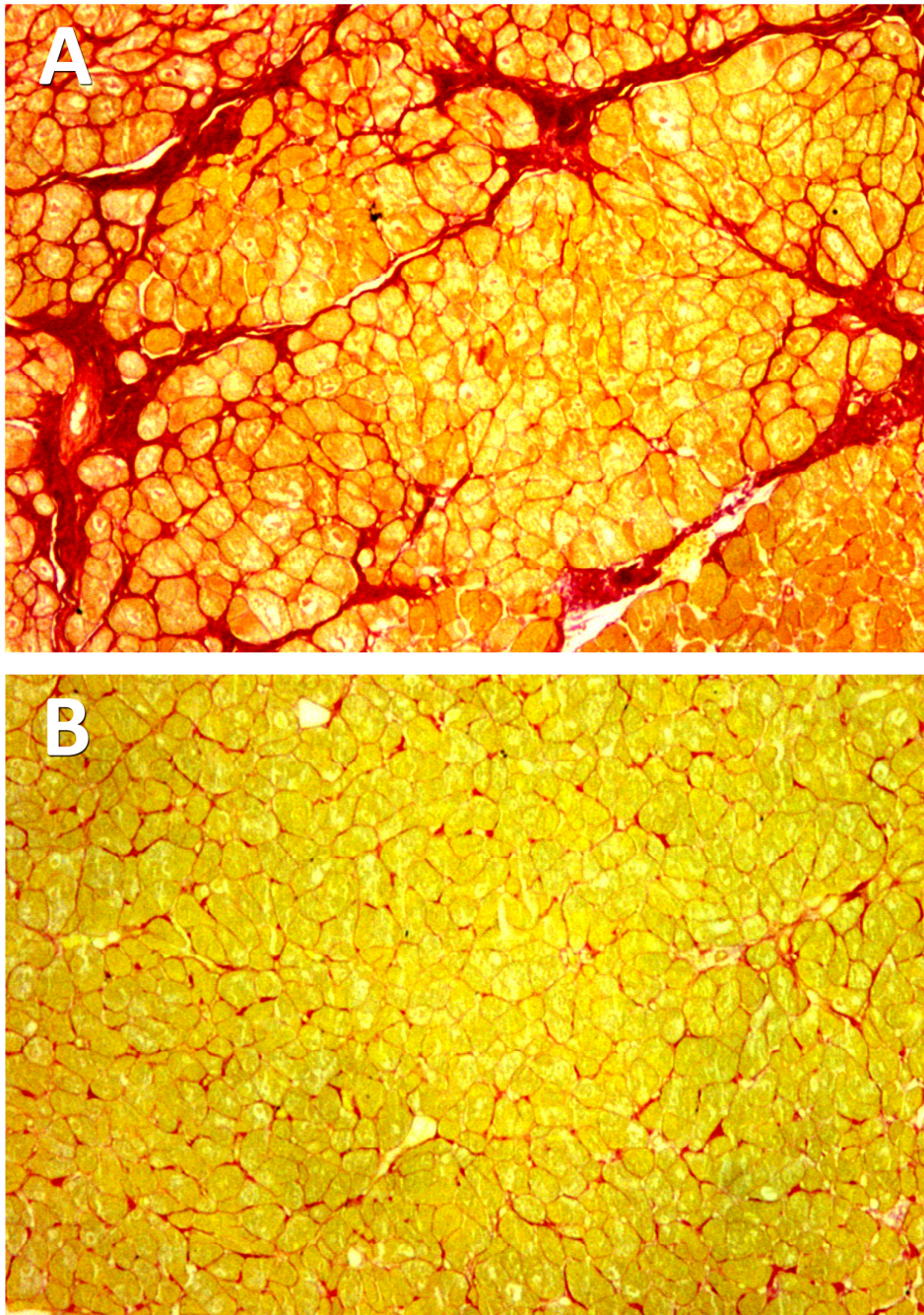


Figura 8 - Imagens representativas de lâminas histopatológicas de um paciente portador de doença valvar aórtica grave (A) e de um indivíduo do grupo controle (B). Note que a quantidade de fibrose intersticial observada no tecido miocárdico do paciente portador de doença valvar aórtica grave (corada em vermelho) é muito maior do que aquela verificada no indivíduo do grupo controle.

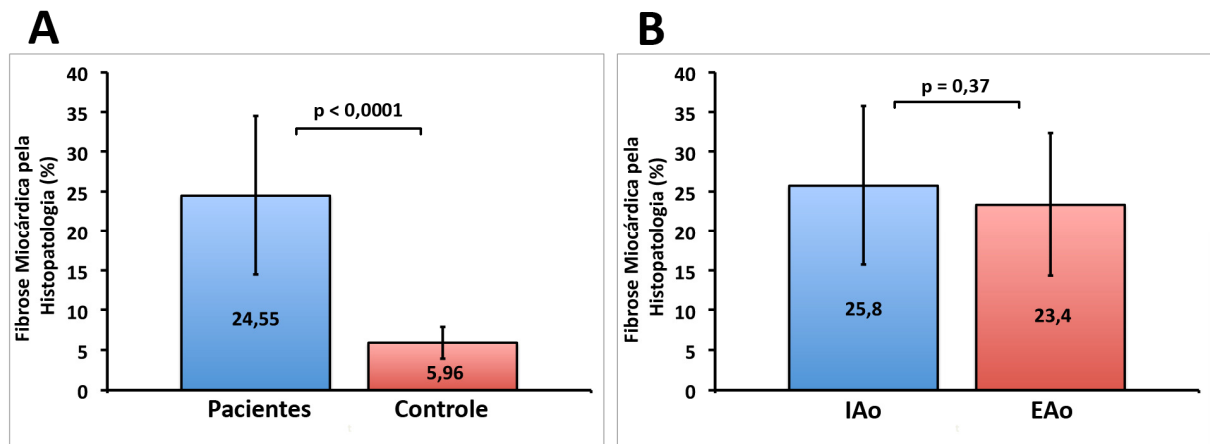


Figura 9 - Comparação do percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave e no grupo controle (A), e nos subgrupos com insuficiência aórtica (IAo) e estenose aórtica (EAo) (B).

4.3 Fibrose miocárdica pela ressonância magnética

Considerando todo o grupo de pacientes com doença valvar aórtica, o valor médio de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética foi de $3,72 \pm 2,17\%$. Em contraste com a análise histopatológica, a magnitude de acúmulo de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética foi discretamente maior no subgrupo com insuficiência aórtica do que no subgrupo com estenose aórtica ($4,35 \pm 2,32\%$ versus $3,15 \pm 1,87\%$, $p = 0,04$) (Figura 10). Vinte e um pacientes com insuficiência aórtica (81%) e vinte pacientes com estenose aórtica (72%) apresentaram um padrão de realce tardio multi-focal, com 3 ou mais focos de fibrose miocárdica distribuídos de forma dispersa pelas paredes do VE (Figura 11A). O padrão de distribuição com apenas 2 focos de fibrose foi observado em 3 pacientes com insuficiência aórtica (11%) e 4 pacientes com estenose aórtica (14%) (Figura 11B). Somente 2 pacientes com insuficiência aórtica (8%) e 2 com estenose aórtica (7%) apresentaram um único foco de fibrose miocárdica pela ressonância magnética (Figura 11C). Em 2 pacientes com estenose

aórtica (7%) não foi possível identificar nenhuma área de fibrose miocárdica nas imagens de realce tardio (Figura 11G).

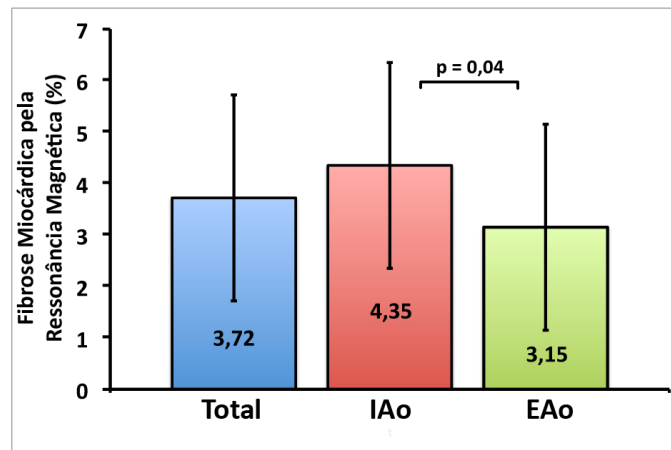


Figura 10 - Percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética na avaliação pré-operatória. IAo indica insuficiência aórtica e EAo, estenose aórtica.

Os locais preferenciais de acúmulo de fibrose miocárdica variaram muito de paciente para paciente. Enquanto alguns apresentaram maior acometimento da parede septal, em outros o acometimento foi mais acentuado na parede ínfero-lateral, por exemplo. Um aspecto importante que merece ser mencionado foi o achado de que, à semelhança do que ocorre na cardiomiopatia hipertrófica, houve um acometimento mais freqüente do VE junto aos pontos de inserção da parede livre do ventrículo direito (Figura 11D-F). É possível que o aumento do estresse mecânico secundário à hipertrofia acentuada do VE possa explicar a injúria miocárdica mais intensa nessa região. Cabe ressaltar ainda que o padrão de fibrose miocárdica observado foi semelhante tanto nos pacientes com insuficiência aórtica como naqueles com estenose aórtica. Além disso, a distribuição dos focos de fibrose miocárdica foi relativamente uniforme, acometendo de forma semelhante todas as paredes do VE.

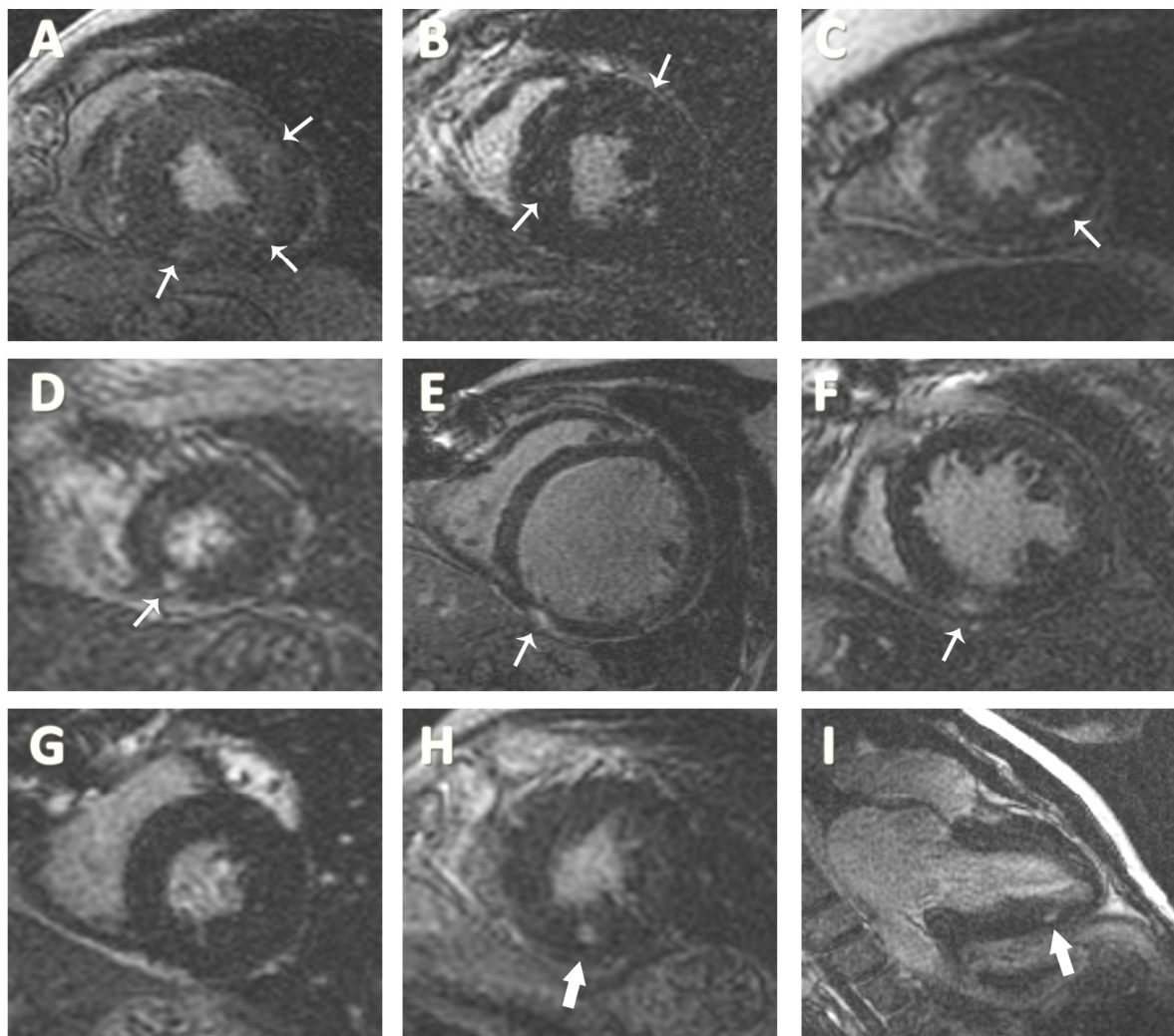


Figura 11 - Imagens de realce tardio miocárdico de diferentes pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. A. Imagem de um paciente com estenose aórtica grave demonstrando padrão de acúmulo multi-focal de fibrose miocárdica no VE. B. Imagem de outro paciente com estenose aórtica evidenciando dois focos de fibrose miocárdica neste corte do eixo curto do VE. C. Imagem de um paciente com insuficiência aórtica grave demonstrando uma nítida região de acúmulo focal de fibrose miocárdica na camada mesocárdica do segmento ínfero-apical. D-F. Imagens de um paciente com estenose aórtica (D) e de dois pacientes com insuficiência aórtica (E e F) evidenciando o acometimento mais frequente do VE junto aos pontos de inserção da parede livre do ventrículo direito. G. Imagem de um paciente com estenose aórtica grave que não apresentava nenhuma região de fibrose miocárdica pela ressonância magnética. H e I. Os focos de fibrose miocárdica identificados nas imagens do eixo curto do VE (H) também podiam ser visualizados nas imagens do eixo longo do VE (I).

Com o objetivo de se avaliar o efeito que o intervalo entre a administração do contraste intravenoso e a aquisição das imagens de realce tardio pode exercer na quantificação da fibrose miocárdica, em um subgrupo de 20 pacientes foram realizadas duas medidas de fibrose miocárdica a partir de duas séries de imagens de realce tardio adquiridas com um intervalo de aproximadamente 10 minutos entre elas. A análise de Bland-Altman revelou boa reprodutibilidade das medidas, com uma diferença média de 0,10% (intervalo de confiança de 95% de -0,29% a 0,49%) e um coeficiente de reprodutibilidade de $\pm 1,65\%$ (Figura 12).

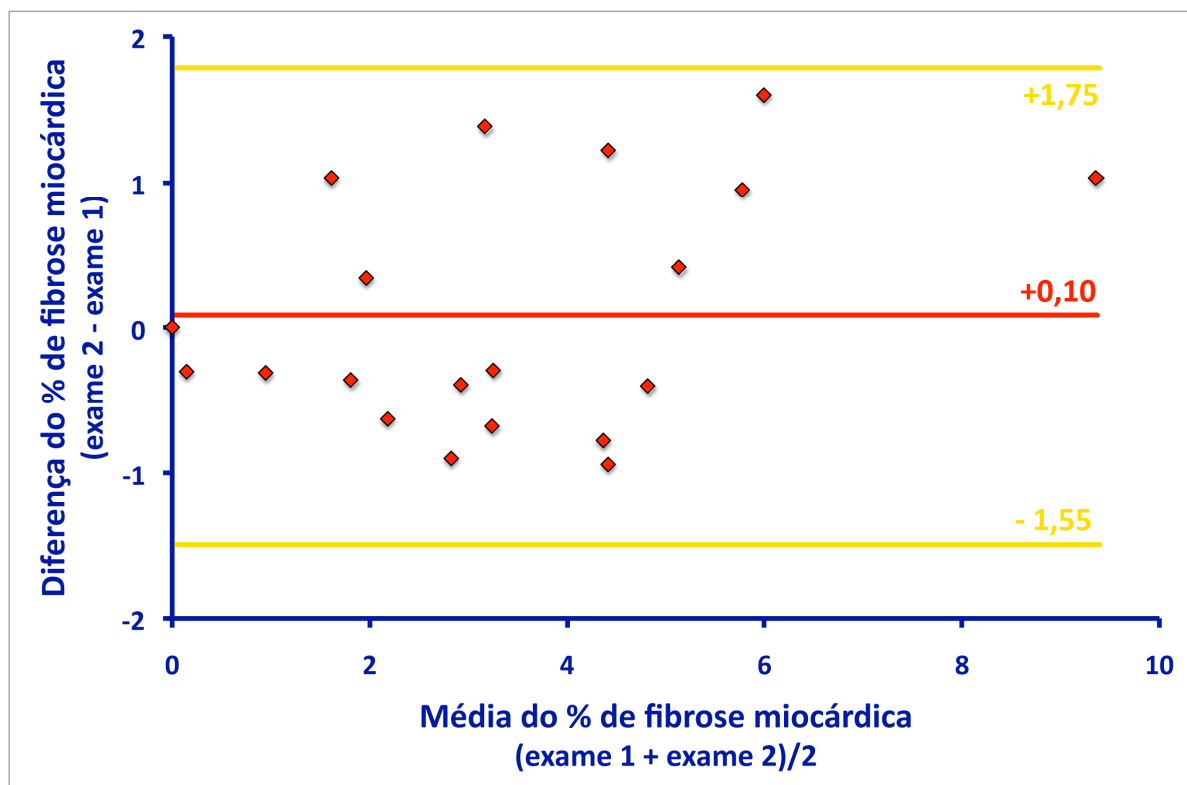


Figura 12 - Gráfico de Bland-Altman evidenciando pequena variabilidade das medidas de fibrose miocárdica pela ressonância magnética realizadas em dois momentos diferentes após a administração do contraste. A segunda série de imagens de realce tardio foi adquirida cerca de 10 minutos após a primeira.

4.4 Relação entre a histopatologia e a ressonância magnética

A quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética utilizando a técnica descrita no presente estudo apresentou boa correlação com os valores obtidos pela análise histopatológica ($r = 0,69$; $p < 0,0001$) (Figuras 13 e 14). A equação da linha de regressão foi calculada como $y = 3,10x + 13,0$, com intervalo de confiança de 95% do coeficiente b de 2,19 a 4,02 e desvio padrão dos resíduos de 7,18 ($p < 0.0001$) (Tabela 3).

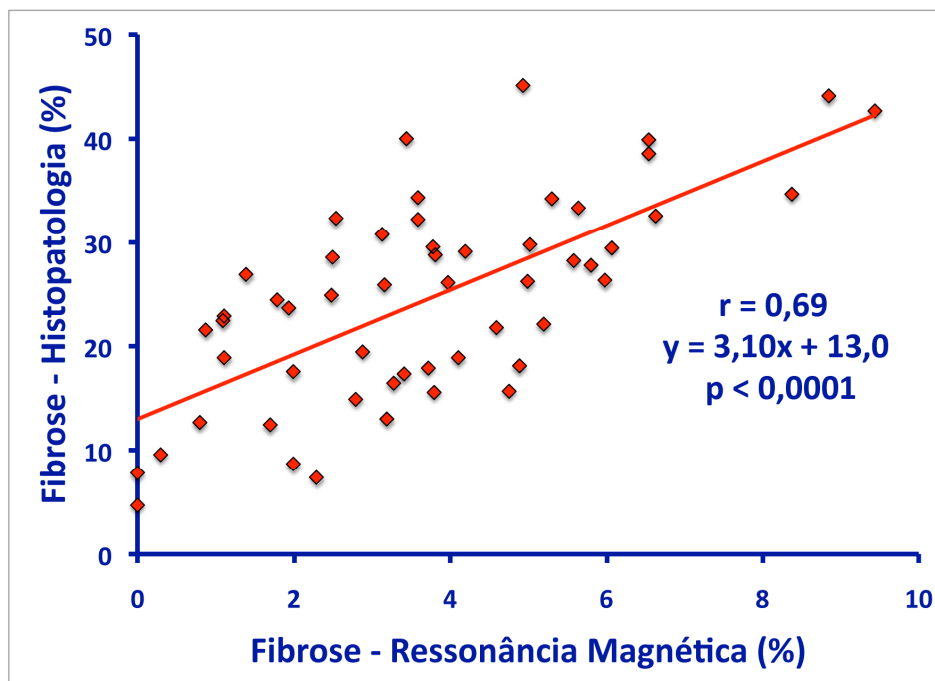


Figura 13 - Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os valores de fibrose miocárdica pela ressonância magnética.

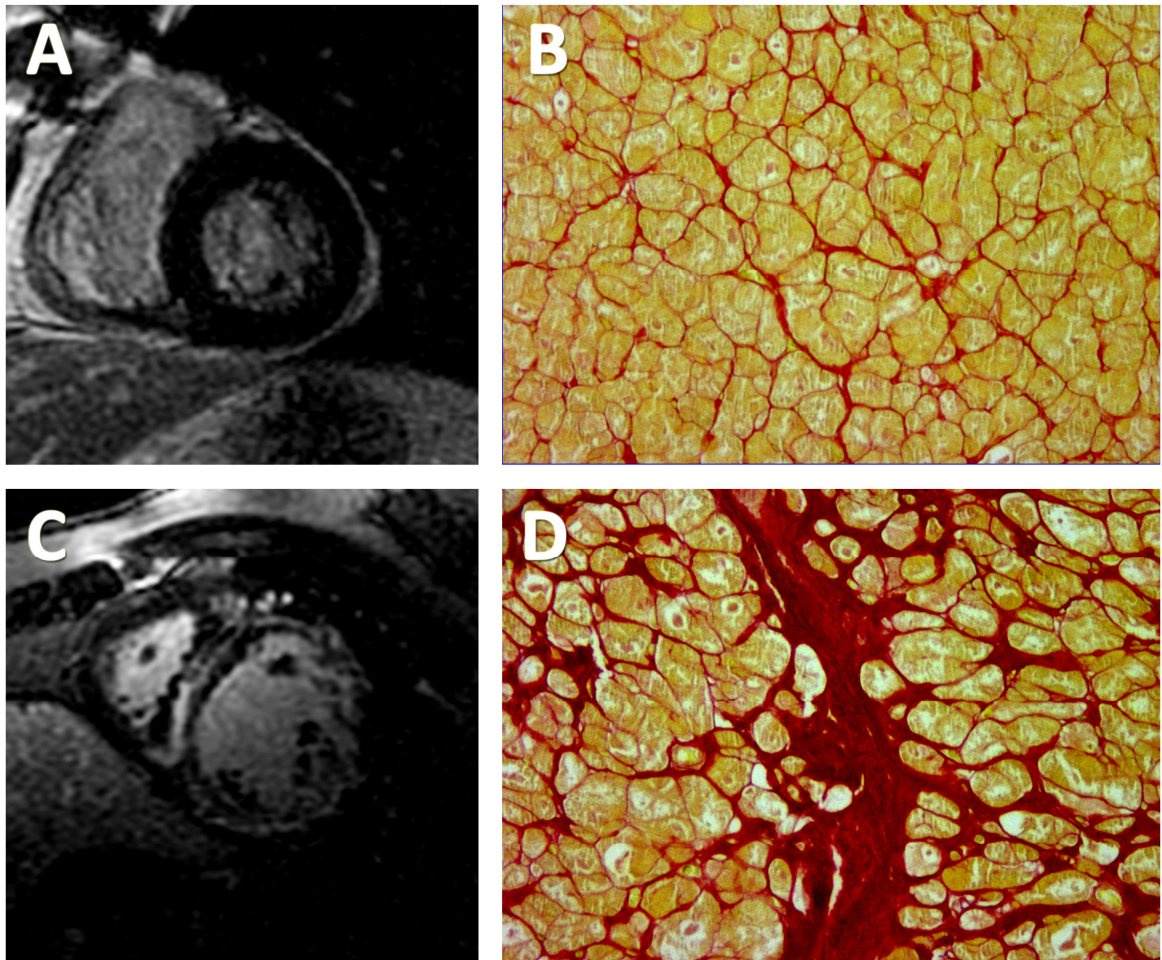


Figura 14 - Imagens representativas ilustrando a correlação entre a fibrose intersticial medida pela histopatologia e a fibrose miocárdica observada na ressonância magnética. A e B. Imagem de realce tardio de um paciente portador de estenose aórtica grave que apresentava pequena quantidade de fibrose miocárdica pela ressonância magnética (0,80%) (A) e a imagem da lâmina corada pelo *picrossírius* do mesmo paciente evidenciando pequena quantidade de fibrose intersticial pela histopatologia (12,6%) (B). C e D. Imagem de realce tardio de um paciente portador de insuficiência aórtica grave demonstrando extensas regiões de fibrose miocárdica pela ressonância magnética (9,44%) (C) e a imagem da lâmina corada pelo *picrossírius* do mesmo paciente evidenciando grande quantidade de fibrose intersticial pela histopatologia (42,7%) (D).

Tabela 3 – Relação entre o percentual de fibrose miocárdica pela histopatologia e pela ressonância magnética.

	Equação da linha de regressão	Erro padrão do coeficiente <i>b</i>	Desvio padrão do resíduos	Coefficiente de correlação de Pearson	P
Total (n = 54)	$y = 3,10x + 13,0$	0,46	7,18	0,69	<0,0001
IAo (n = 26)	$y = 3,09x + 12,3$	0,65	7,58	0,70	<0,0001
EAO (n = 28)	$y = 3,34x + 12,9$	0,72	7,00	0,67	0,0001

IAo indica insuficiência aórtica e EAO, estenose aórtica.

Se considerado apenas o subgrupo de pacientes com insuficiência aórtica, a correlação entre os dois métodos também foi muito boa ($r = 0,70$, $p = 0,0001$; equação da linha de regressão: $y = 3,09x + 12,3$; intervalo de confiança de 95% do coeficiente b de 1,75 a 4,44 e desvio padrão dos resíduos de 7,11; $p = 0,0001$). O mesmo ocorreu no subgrupo de pacientes com estenose aórtica ($r = 0,67$, $p = 0,0001$; equação da linha de regressão: $y = 3,34x + 12,9$; intervalo de confiança de 95% do coeficiente b de 1,86 a 4,82 e desvio padrão dos resíduos de 7,13; $p = 0,0001$) (Figura 15).

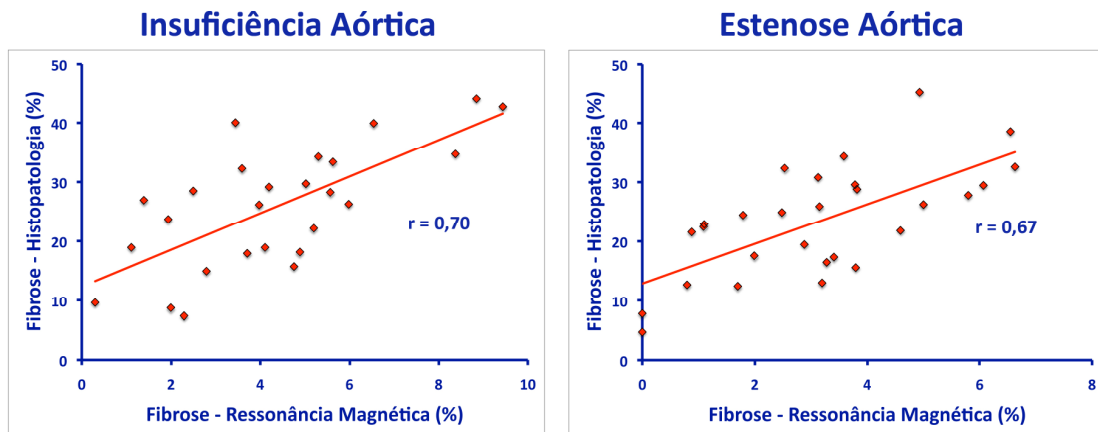


Figura 15 - Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os valores de fibrose miocárdica pela ressonância magnética nos subgrupos com insuficiência aórtica (à esquerda) e estenose aórtica (à direita).

Adicionalmente, a análise da curva ROC evidenciou boa acurácia da ressonância magnética em identificar os pacientes com aumento do percentual de fibrose miocárdica. Utilizando a histopatologia como método diagnóstico de referência, a área sob a curva ROC da ressonância magnética foi de 0,9204 (intervalo de confiança de 95% de 0,8149 a 1,0) (Figura 16).

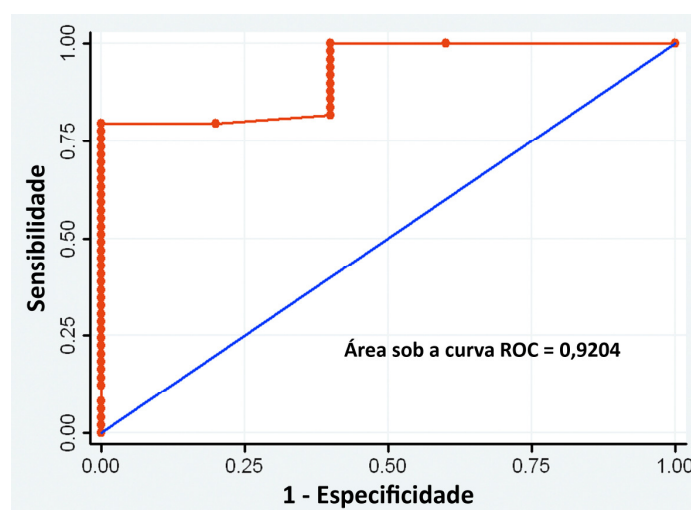


Figura 16 - Curva ROC avaliando a acurácia da ressonância magnética em identificar os pacientes com aumento do percentual de fibrose miocárdica (considerando a histopatologia como método diagnóstico de referência).

4.5 Relação entre fibrose miocárdica e parâmetros morfo-funcionais do VE

A quantidade de fibrose intersticial medida pela histopatologia apresentou correlação inversa significativa com a FE do VE basal medida pela ressonância magnética ($r = -0,63$; $p < 0,0001$). Apresentou também correlação direta com os valores basais de VDF ($r = 0,42$, $p = 0,001$), VSF ($r = 0,56$; $p < 0,0001$) e massa do VE ($r = 0,70$; $p < 0,0001$).

De forma semelhante, a quantidade de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética também apresentou correlação inversa significativa com a FE basal ($r = -0,67$; $p < 0,0001$) e correlação direta com os valores de VDF ($r = 0,46$; $p = 0,0005$), VSF ($r = 0,62$; $p < 0,0001$) e massa do VE ($r = 0,46$; $p = 0,0005$). Os resultados das análises de correlação entre fibrose miocárdica e parâmetros morfo-funcionais do VE, assim como os resultados das análises dos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas, estão sumarizados nas tabelas 4 e 5 e nas Figura 17 e 18.

Tabela 4 – Relação entre o percentual de fibrose intersticial pela histologia e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória.

	Equação da linha de regressão	Erro padrão do coeficiente <i>b</i>	Desvio padrão do resíduos	Coefficiente de correlação de Pearson	P
Fração de ejeção					
Total	$y = -0,67x + 67,6$	0,12	8,27	-0,63	<0,0001
IAo	$y = -0,67x + 65,7$	0,18	9,31	-0,60	0,0011
EAO	$y = -0,64x + 68,2$	0,15	7,16	-0,64	0,0002
Volume diastólico final					
Total	$y = 3,96x + 146,7$	1,17	83,7	0,42	0,0014
IAo	$y = 3,40x + 230,4$	1,15	59,5	0,52	0,007
EAO	$y = 2,74x + 110,9$	0,74	35,8	0,59	0,001
Volume sistólico final					
Total	$y = 3,84x + 30,0$	0,78	55,8	0,56	<0,0001
IAo	$y = 4,11x + 62,7$	1,04	53,5	0,63	0,0006
EAO	$y = 2,47x + 25,3$	0,40	19,3	0,77	<0,0001
Massa					
Total	$y = 3,41x + 188,8$	0,48	34,1	0,70	<0,0001
IAo	$y = 3,34x + 193,5$	0,56	28,9	0,77	<0,0001
EAO	$y = 3,39x + 186,2$	0,81	39,1	0,63	0,0003

IAo indica insuficiência aórtica e EAO, estenose aórtica.

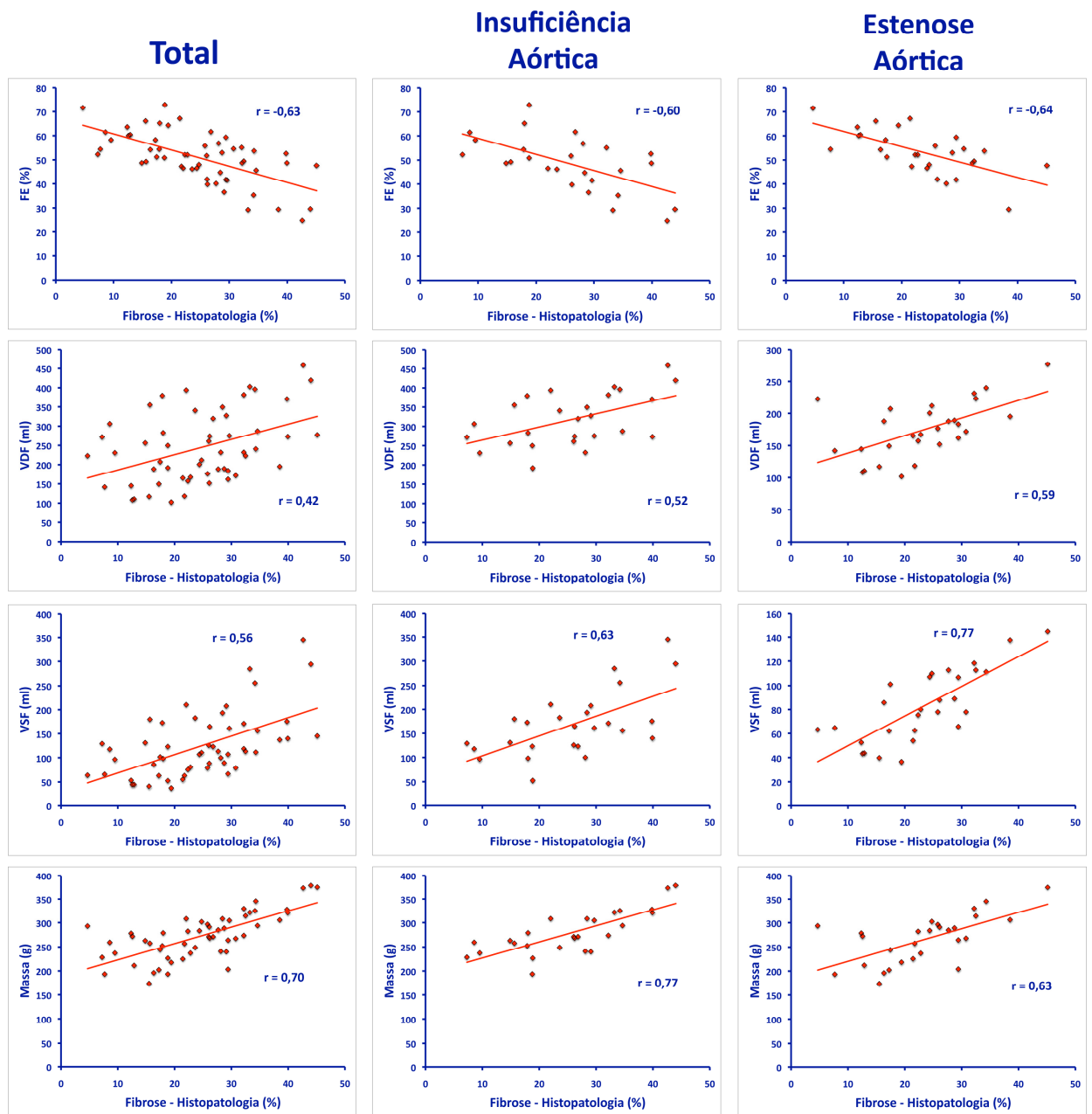


Figura 17 - Correlação entre as medidas de fibrose intersticial pela histopatologia e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória.

Tabela 5 – Relação entre o percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória.

	Equação da linha de regressão	Erro padrão do coeficiente <i>b</i>	Desvio padrão do resíduos	Coefficiente de correlação de Pearson	P
Fração de ejeção					
Total	$y = -0,67x + 67,6$	0,12	8,27	-0,67	<0,0001
IAo	$y = -0,67x + 65,7$	0,18	9,31	-0,66	0,0002
EAO	$y = -0,64x + 68,2$	0,15	7,16	-0,63	0,0003
Volume diastólico final					
Total	$y = 3,96x + 146,7$	1,17	83,7	0,46	0,0005
IAo	$y = 3,40x + 230,4$	1,15	59,5	0,52	0,0064
EAO	$y = 2,74x + 110,9$	0,74	35,8	0,21	0,28
Volume sistólico final					
Total	$y = 3,84x + 30,0$	0,78	55,8	0,62	<0,0001
IAo	$y = 4,11x + 62,7$	1,04	53,5	0,66	0,0002
EAO	$y = 2,47x + 25,3$	0,40	19,3	0,51	0,0059
Massa					
Total	$y = 3,41x + 188,8$	0,48	34,1	0,46	0,0005
IAo	$y = 3,34x + 193,5$	0,56	28,9	0,67	0,0002
EAO	$y = 3,39x + 186,2$	0,81	39,1	0,22	0,27

IAo indica insuficiência aórtica e EAO, estenose aórtica.

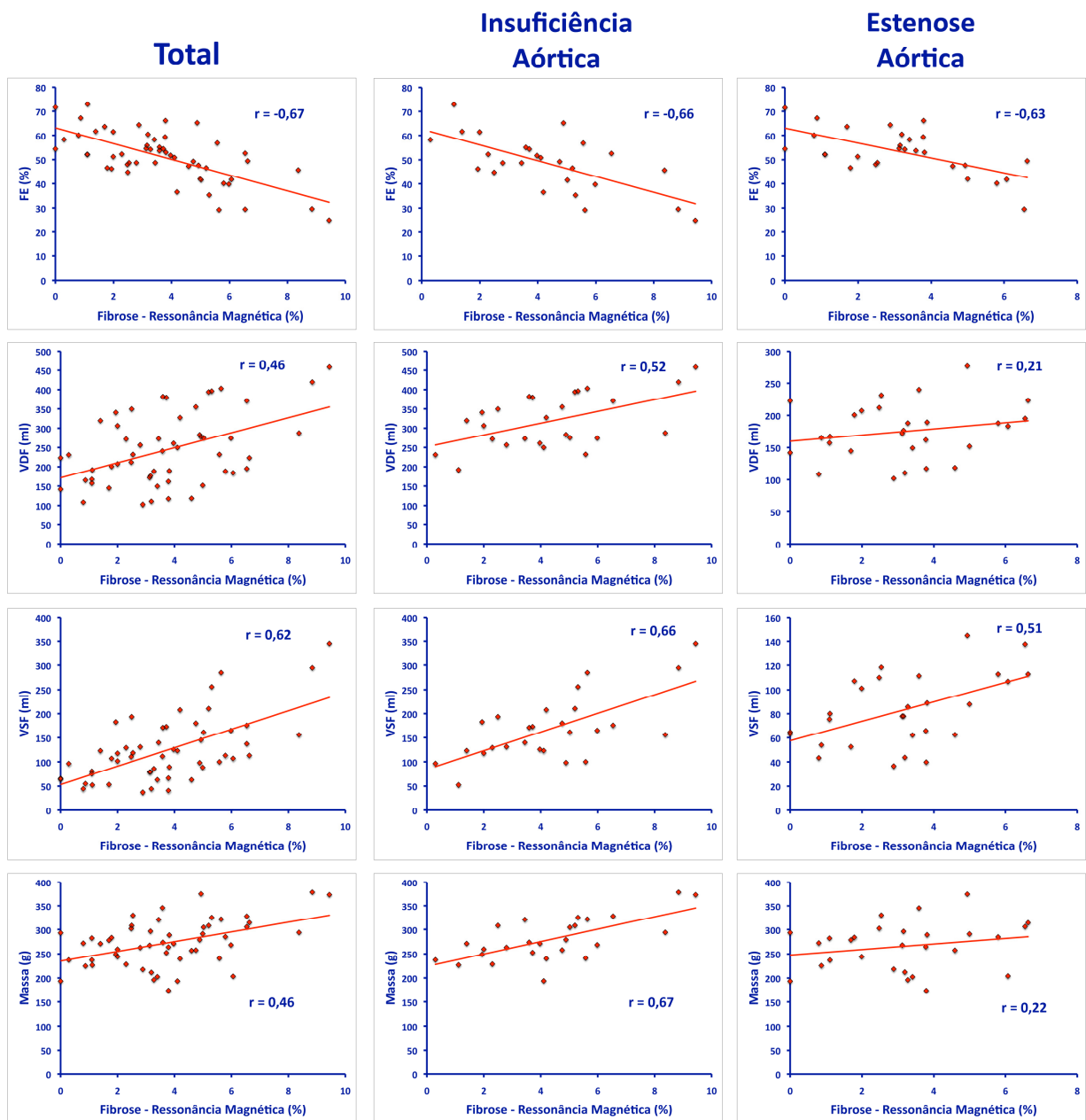


Figura 18 - Correlação entre as medidas de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e os parâmetros morfológicos e funcionais do VE na avaliação pré-operatória.

4.6 Alterações morfológicas e funcionais evolutivas do VE

Nas análises que avaliaram as alterações evolutivas do VE foram incluídos apenas os dados dos 25 pacientes que foram submetidos ao segundo exame de ressonância magnética. O exame evolutivo foi realizado em média 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica (mediana de 17 meses; mínimo de 4 meses; máximo de 71 meses).

4.6.1 Massa ventricular e fibrose miocárdica

De uma forma geral, os pacientes apresentaram uma diminuição significativa da massa ventricular esquerda entre os dois exames (261 ± 54 g versus 179 ± 52 g, $p < 0,0001$). Em termos percentuais, a diminuição da massa ventricular foi de 31%. O mesmo padrão de redução evolutiva da massa ventricular foi observado nos subgrupos com insuficiência aórtica (264 ± 49 g versus 195 ± 62 , $p = 0,006$) e estenose aórtica (258 ± 60 g versus 165 ± 37 g, $p < 0,0001$) (Figura 19).

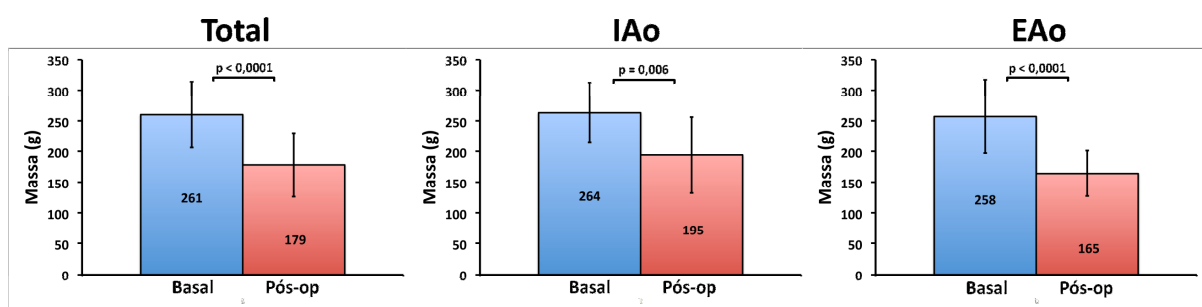


Figura 19 - Comparação das medidas de massa ventricular esquerda na avaliação basal (pré-operatória) e na avaliação 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica (pós-operatória).

O percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética não apresentou alteração significativa entre os dois exames ($3,13 \pm 2,18\%$ versus $3,10 \pm 2,63\%$, $p = 0,93$). Por outro lado, o conteúdo total de fibrose miocárdica do VE, definido como o produto da massa ventricular e do percentual de fibrose miocárdica, apresentou redução evolutiva significativa entre os dois exames ($8,90 \pm 8,00$ g versus $5,80 \pm 6,73$ g, $p = 0,005$) (Figura 20).

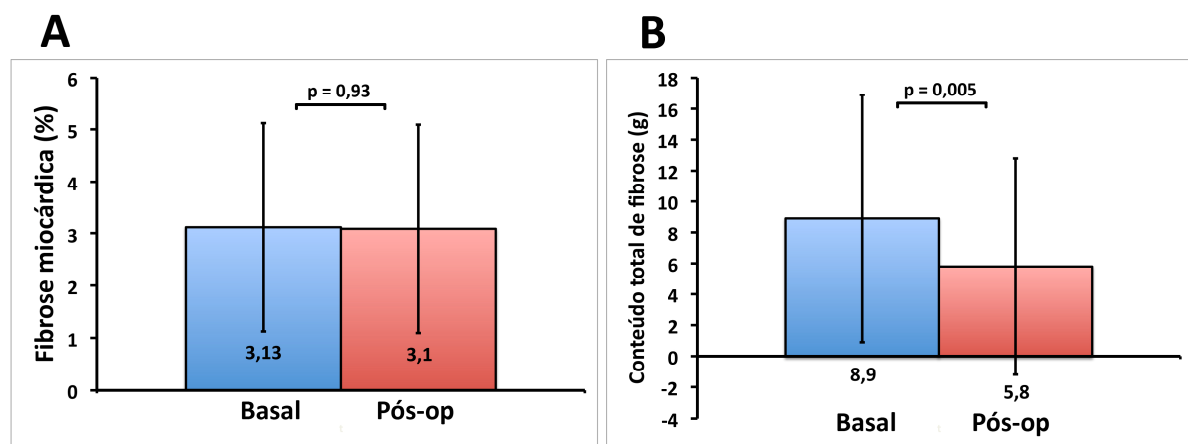


Figura 20 - Comparação do percentual de fibrose miocárdica (A) e do conteúdo total de fibrose miocárdica (B) medidos pela ressonância magnética na avaliação basal (pré-operatória) e na avaliação 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica (pós-operatória).

4.6.2 Fibrose miocárdica e recuperação funcional do VE

De uma forma geral, os pacientes apresentaram um aumento significativo da FE do VE entre os dois exames ($54 \pm 10\%$ versus $59 \pm 14\%$, $p = 0,02$). A mesma tendência de melhora evolutiva foi observada nos subgrupos com insuficiência aórtica ($52 \pm 12\%$ versus $58 \pm 18\%$, $p = 0,09$) e estenose aórtica ($56 \pm 8\%$ versus $60 \pm 10\%$, $p = 0,11$), embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas (Figura 21).

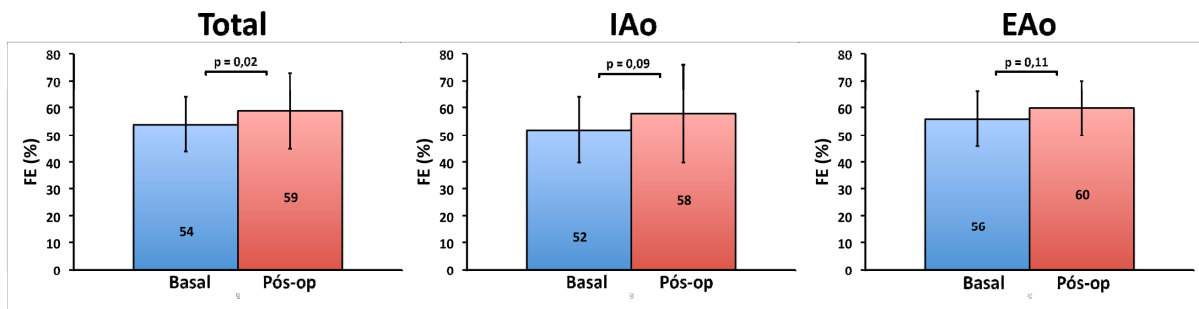


Figura 21 - Comparação da função ventricular esquerda basal e 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica.

4.6.2.1 Histopatologia

Levando-se em consideração os resultados da análise quantitativa da fibrose intersticial pela histopatologia, os pacientes do grupo 1 (fibrose intersticial < 20%) apresentaram melhora significativa da FE do VE entre os dois exames (59 ± 8% versus 67 ± 11%, $p = 0,02$). Os pacientes do grupo 2 (fibrose intersticial entre 20% e 30%) apresentaram discreta tendência de melhora da FE, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (50 ± 8% versus 54 ± 12%, $p = 0,25$). Já os pacientes do grupo 3 (fibrose intersticial > 30%) apresentaram uma pequena tendência de piora da FE, mas novamente a diferença não foi estatisticamente significativa (42 ± 11% versus 39 ± 10%, $p = 0,17$) (Figura 22).

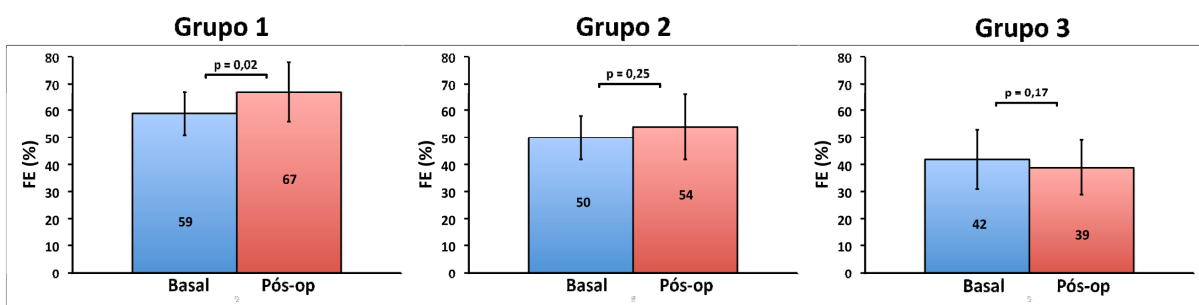


Figura 22 - Comparação da função ventricular esquerda basal e 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia.

Avaliando os 25 pacientes como um todo, o percentual de fibrose intersticial apresentou correlação inversa moderada com a diferença da FE medida entre os dois exames ($r = -0,42$; $p = 0,036$) (Figura 23A). Em outras palavras, quanto maior o percentual de fibrose intersticial, menor o grau de melhora evolutiva da FE do VE. Por outro lado, quando comparamos o grau de melhora da FE nos 3 grupos com magnitudes crescentes de fibrose intersticial, a diferença observada não foi estatisticamente significativa ($p = 0,10$) (Figura 23B).

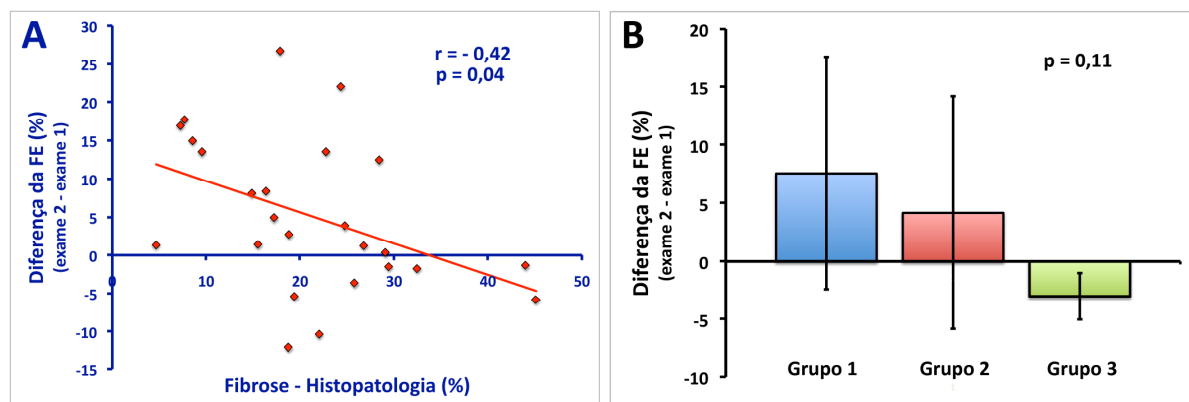


Figura 23 - A. Correlação entre o percentual de fibrose intersticial pela histopatologia e o grau de melhora da FE 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica. B. Comparação das magnitudes de melhora da FE nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia.

4.6.2.2 Ressonância magnética

Levando-se em consideração os resultados da análise quantitativa da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, os pacientes do grupo 1 (fibrose miocárdica < 2,5%) apresentaram melhora significativa da FE do VE entre os dois exames ($57 \pm 10\%$ versus $68 \pm 8\%$, $p < 0,001$). Os pacientes do grupo 2 (fibrose miocárdica entre 2,5% e 5,0%) apresentaram valores semelhantes de FE em ambos os exames ($54 \pm 8\%$ versus $56 \pm 13\%$, $p = 0,55$). Já os

pacientes do grupo 3 (fibrose miocárdica > 5,0%) apresentaram uma pequena tendência de piora da FE, mas a diferença observada não foi estatisticamente significativa ($42 \pm 11\%$ versus $37 \pm 10\%$, $p = 0,26$) (Figura 24).

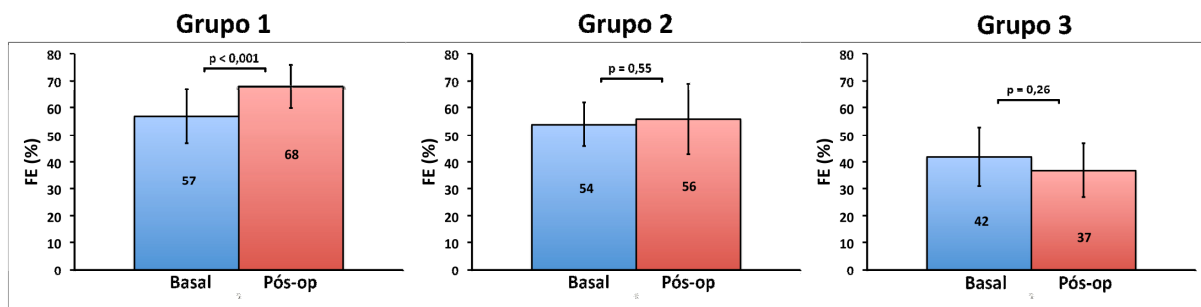


Figura 24 - Comparação da função ventricular esquerda basal e 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética.

Considerando os 25 pacientes como um todo, o percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética apresentou correlação inversa moderada com a diferença da FE entre os dois exames ($r = -0,47$; $p = 0,017$) (Figura 25A). Em outras palavras, quanto maior o percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética, menor foi a melhora evolutiva da FE do VE. De fato, os graus de melhora da FE observados nos 3 grupos com magnitudes crescentes de fibrose miocárdica foram significativamente diferentes entre si ($p = 0,02$) (Figura 25B).

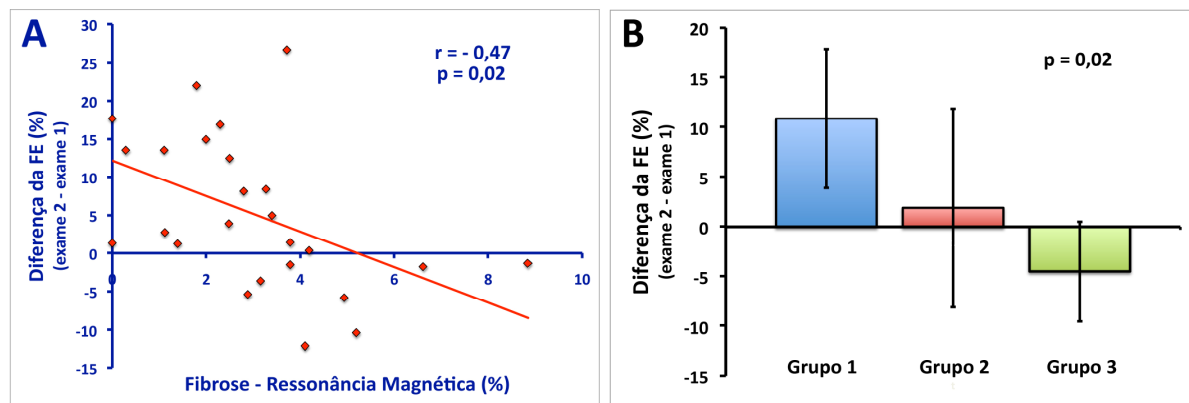


Figura 25 - A. Correlação entre o percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética e o grau de melhora da FE 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar aórtica. B. Comparação das magnitudes de melhora da FE nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética.

4.7 Avaliação prognóstica

Todos os pacientes foram avaliados quanto a sobrevida após a cirurgia de troca valvar aórtica por um período de pelo menos 24 meses (média de 52 ± 17 meses; mediana de 57 meses; mínimo de 10 meses e máximo de 72 meses). Dois pacientes (3,7%) foram perdidos durante o acompanhamento e não completaram o seguimento mínimo de dois anos. Dos 54 pacientes, dezesseis foram à óbito 21 ± 21 meses após a cirurgia (mediana de 13 meses; mínimo de 4 dias; máximo de 62 meses). Desses dezesseis, três não chegaram a ter alta do hospital após a cirurgia de troca valvar. Não houve óbitos intra-operatórios. Os óbitos foram causados por insuficiência cardíaca congestiva progressiva ($n = 6$), morte súbita ($n = 5$), complicações pós-operatórias ($n = 3$), endocardite infecciosa ($n = 1$) e acidente vascular encefálico hemorrágico ($n = 1$). Os dados clínico-laboratoriais dos pacientes que foram ou não à óbito estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados clínico-laboratoriais dos pacientes que foram à óbito e dos sobreviventes.

	Óbito (n = 16)	Sobreviventes (n = 38)	P
Sexo			
• Masculino	10 (62%)	32 (84%)	0,15
• Feminino	6 (38%)	6 (16%)	
Idade (anos)	51,1 ± 14,9	45,0 ± 13,0	0,14
Diagnóstico			
• Insuficiência aórtica	10 (62%)	16 (42%)	0,23
• Estenose aórtica	6 (38%)	22 (58%)	
Classe funcional			
• NYHA I	1 (6%)	2 (5%)	0,02
• NYHA II	2 (13%)	20 (53%)	
• NYHA III	13 (81%)	16 (42%)	
VDF basal (ml)	280 ± 92	229 ± 88	0,06
VSF basal (ml)	156 ± 76	111 ± 59	0,02
Massa do VE basal (g)	285 ± 45	267 ± 48	0,20
FE do VE basal (%)	46 ± 12	53 ± 9	0,01
Fibrose intersticial - Histologia (%)	29,5 ± 7,6	22,5 ± 9,9	0,01
Fibrose miocárdica - Ressonância Magnética (%)	4,93 ± 2,16	3,22 ± 1,98	< 0,01

4.7.1 Análise de Kaplan-Meier

Dos pacientes que foram à óbito, 10 apresentavam insuficiência aórtica predominante e 6 estenose aórtica predominante ($p = 0,17$). A sobrevida dos pacientes foi semelhante nos dois subgrupos ($p = 0,23$; Figura 26).

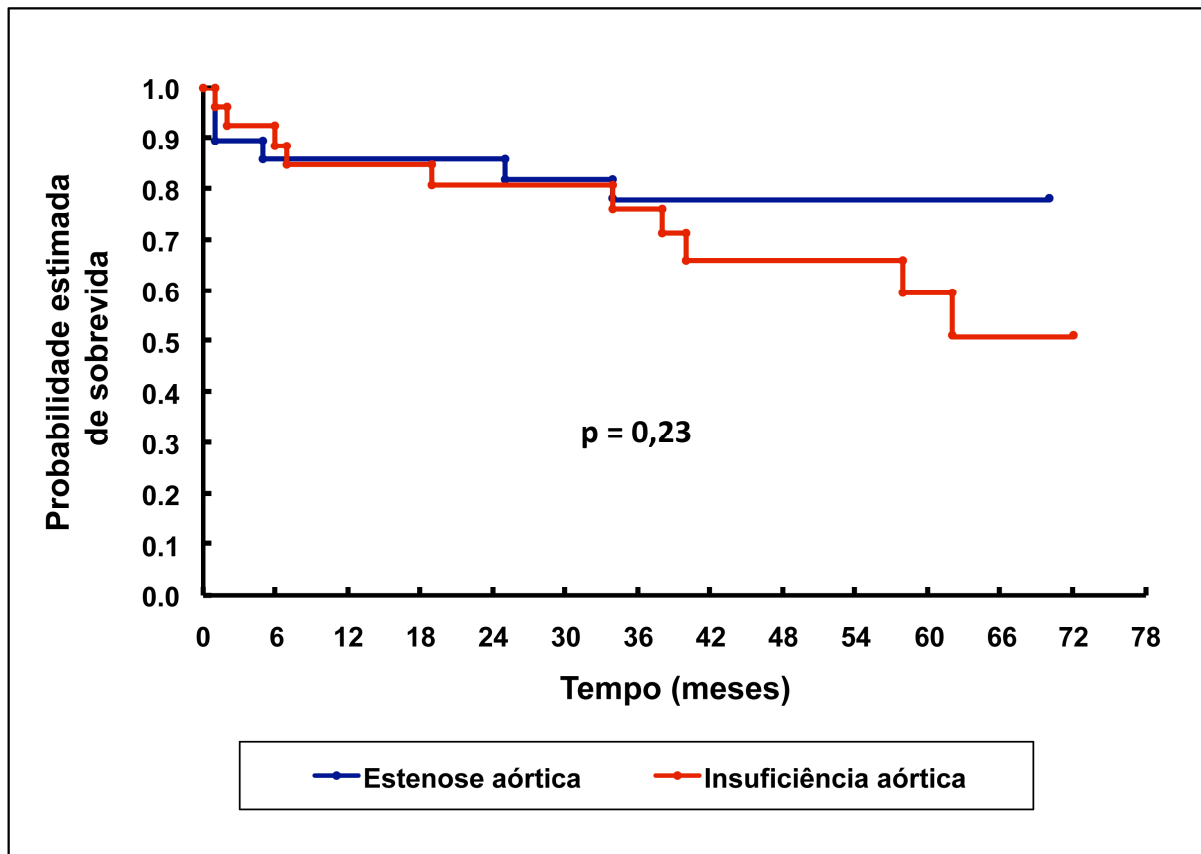


Figura 26 - Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas.

4.7.1.1 Histopatologia

O percentual de fibrose intersticial medido pela histopatologia foi significativamente maior nos pacientes que foram à óbito do que nos demais ($29,5 \pm 7,6\%$ versus $22,5 \pm 9,9\%$, $p = 0,01$). Dentre os pacientes do grupo 1 (fibrose intersticial $< 20\%$) ocorreram 2 óbitos (mortalidade de $10,5\%$), dentre os pacientes do grupo 2 (fibrose intersticial de 20% a 30%) ocorreram 7 óbitos (mortalidade de $33,3\%$), e dentre os pacientes do grupo 3 (fibrose intersticial $> 30\%$) ocorreram 7 óbitos (mortalidade de 50%). A análise de Kaplan-Meier demonstrou que o grau de acúmulo de fibrose intersticial pela histopatologia apresentou associação significativa com a mortalidade dos pacientes (teste *log-rank* $\chi^2 = 6,32$; $p = 0,01$) (Figura 27).

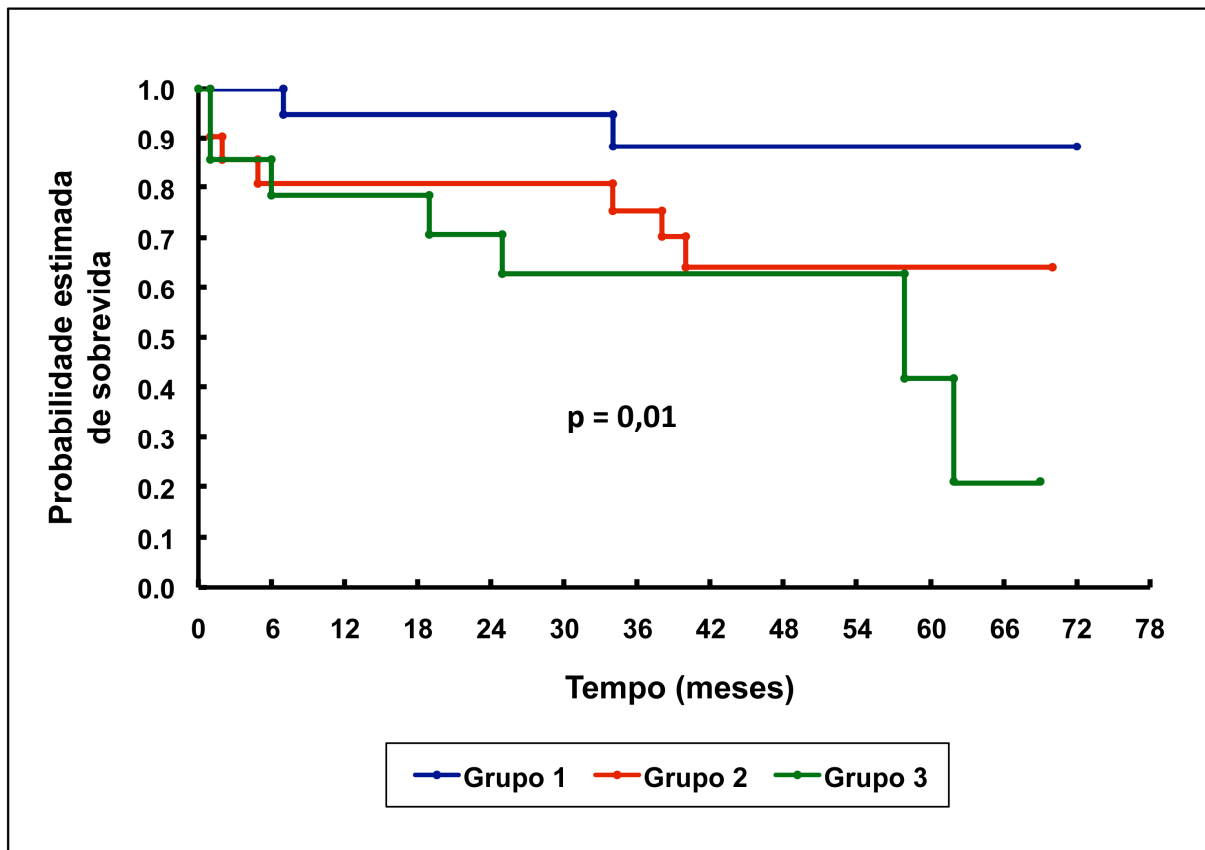


Figura 27 - Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose intersticial pela histopatologia.

4.7.1.2 Ressonância magnética

A exemplo do que ocorreu na análise histopatológica, o percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética também foi significativamente maior nos pacientes que foram à óbito do que nos demais ($4,93 \pm 2,16\%$ versus $3,22 \pm 1,98\%$, $p < 0,01$). Dentre os pacientes do grupo 1 (fibrose miocárdica $< 2,5\%$) ocorreram 2 óbitos (mortalidade de 11,8%), dentre os pacientes do grupo 2 (fibrose miocárdica de 2,5% a 5,0%) ocorreram 6 óbitos (mortalidade de 27,3%), e dentre os pacientes do grupo 3 (fibrose miocárdica $> 5,0\%$) ocorreram 8 óbitos (mortalidade de 53,3%). A análise de Kaplan-Meier demonstrou que o

grau de acúmulo de fibrose miocárdica pela ressonância magnética apresentou associação significativa com a mortalidade dos pacientes (teste *log-rank* $\chi^2 = 5,85$; $p = 0,02$) (Figura 28).

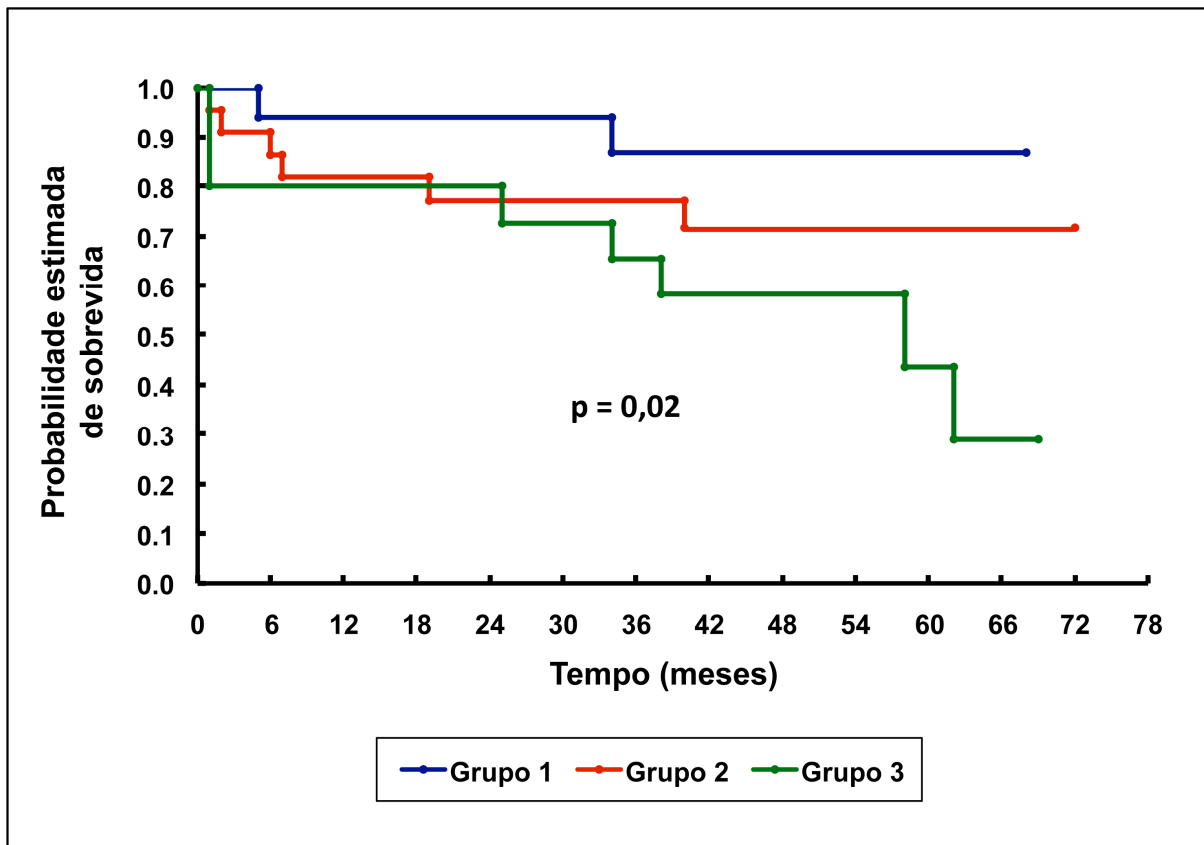


Figura 28 - Gráfico de Kaplan-Meier comparando a sobrevida dos pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica nos subgrupos com graus crescentes de fibrose miocárdica pela ressonância magnética.

4.7.2 Análise de regressão de Cox

A análise de regressão de Cox revelou que, quando avaliadas isoladamente, a fibrose intersticial pela histopatologia, a fibrose miocárdica pela ressonância magnética e a FE do VE basal apresentaram associação significativa com a mortalidade do pacientes após a cirurgia de troca valvar aórtica ($p = 0,023$, $p = 0,027$ e $p = 0,023$, respectivamente). Embora não tenham atingido significância estatística, a idade dos pacientes e a classe funcional pela *New York*

Heart Association também apresentaram tendência de associação quando avaliadas separadamente ($p = 0,07$ e $p = 0,06$, respectivamente) (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados das análises de regressão de Cox univariadas.

	Análise univariada	P
Idade	1,03	0,07
Diagnóstico	1,82	0,24
FE do VE	0,95	0,02
Classe funcional (NYHA)	2,76	0,06
Fibrose intersticial - Histologia	1,06	0,02
Fibrose miocárdica - Ressonância Magnética	1,24	0,03

4.7.2.1 Histopatologia

Na análise multivariada, cujo modelo incluiu a medida da fibrose intersticial pela histopatologia, a idade dos pacientes, a classe funcional pela *New York Heart Association*, a FE do VE basal e o diagnóstico do paciente (insuficiência ou estenose aórtica), a única variável que revelou ser preditora independente da mortalidade foi a idade ($p = 0,04$) (Tabela 8). Nenhuma das demais variáveis apresentou associação significativa com a mortalidade ($p = 0,29$ para a fibrose intersticial, $p = 0,49$ para a classe funcional, $p = 0,75$ para a FE do VE e $p = 0,35$ para o diagnóstico). Importante, quando aplicamos o processo de seleção de variáveis *stepwise* ao modelo acima, as duas únicas variáveis mantidas no modelo final foram a medida da fibrose intersticial ($P = 0,02$) e a idade dos pacientes ($p = 0,04$).

Tabela 8 - Resultados das análises de regressão de Cox multivariadas - Histopatologia.

	Análise multivariada sem seleção <i>stepwise</i>	P	Análise multivariada com seleção <i>stepwise</i>	P
Idade	1,04	0,04	1,04	0,04
Diagnóstico	1,65	0,35	-	-
FE do VE	0,99	0,75	-	-
Classe funcional (NYHA)	1,62	0,49	-	-
Fibrose intersticial - Histologia	1,04	0,29	1,07	0,02

4.7.2.2 Ressonância magnética

A análise multivariada utilizando a medida da fibrose miocárdica pela ressonância magnética apresentou o mesmo padrão observado na análise com as medidas da histopatologia (Tabela 9). Neste caso o modelo incluiu a medida da fibrose miocárdica pela ressonância magnética, a idade, a classe funcional pela *New York Heart Association*, a FE do VE basal e o diagnóstico do paciente (insuficiência ou estenose aórtica) e, novamente, a única variável que revelou ser preditora independente da mortalidade foi a idade ($p = 0,05$). Nenhuma das demais variáveis apresentou associação significativa com a mortalidade ($p = 0,51$ para a fibrose miocárdica, $p = 0,39$ para a classe funcional, $p = 0,68$ para a FE do VE e $p = 0,47$ para o diagnóstico). Assim como na análise da histopatologia, quando aplicamos o processo de seleção de variáveis *stepwise* ao modelo acima, as duas únicas variáveis mantidas no modelo final foram a medida da fibrose miocárdica pela ressonância magnética ($P = 0,02$) e a idade dos pacientes ($p = 0,05$).

Tabela 9 - Resultados das análises de regressão de Cox multivariadas - Ressonância magnética.

	Análise multivariada sem seleção <i>stepwise</i>	P	Análise multivariada com seleção <i>stepwise</i>	P
Idade	1,04	0,05	1,04	0,05
Diagnóstico	1,51	0,47	-	-
FE do VE	0,98	0,68	-	-
Classe funcional (NYHA)	1,84	0,39	-	-
Fibrose intersticial - Ressonância magnética	1,10	0,51	1,26	0,02

Discussão

5. DISCUSSÃO:

No presente estudo nós utilizamos o estado da arte em termos de técnicas de análise histopatológica e de imagem por ressonância magnética e demonstramos que é possível quantificar de forma não-invasiva a fibrose miocárdica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave utilizando a ressonância magnética com técnica de realce tardio. Demonstramos ainda que os valores obtidos pela ressonância magnética apresentaram boa correlação com as medidas verificadas na histopatologia com coloração pelo *picrosírius*. Ao incorporarmos às análises os dados da avaliação funcional do VE, evidenciamos correlação significativa entre o percentual de fibrose miocárdica, tanto pela histopatologia como pela ressonância magnética, e o grau de recuperação da função ventricular esquerda após a cirurgia de troca valvar aórtica. Finalmente, este foi o primeiro estudo a demonstrar que a avaliação quantitativa da fibrose miocárdica proporciona informações prognósticas importantes nessa população de pacientes portadores de doença valvar aórtica grave.

5.1 Doença valvar aórtica e fibrose miocárdica

Diversos estudos prévios investigaram o processo de injúria miocárdica crônica que ocorre no ventrículo esquerdo dos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Os estudos incluíram pacientes com insuficiência aórtica (24;33), estenose aórtica (19;30;31) ou ambas (20;26;27), e demonstraram que esse processo é caracterizado pelo acúmulo progressivo de fibrose miocárdica intersticial e por graus variáveis de degeneração da ultra-estrutura miocitária. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem a ativação excessiva do sistema renina-angiotensina cardíaco (28), a inibição do sistema kaliceína-cinina pela

super-expressão da endopeptidase neutra miocárdica (29), e o aumento da expressão cardíaca dos fatores de inibição das metaloproteinases 1 e 2 (30).

Em 1989, Krayenbuehl et al. estudaram 44 pacientes portadores de doença valvar aórtica grave (27 com estenose aórtica e 17 com insuficiência aórtica) e demonstraram que, quando comparados aos indivíduos do grupo controle, os pacientes apresentaram importante aumento do diâmetro das fibras musculares cardíacas e do percentual de fibrose miocárdica intersticial (20). A magnitude das alterações observadas foi semelhante nos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas. É importante ressaltar, entretanto, que naquele estudo o percentual de fibrose intersticial foi calculado utilizando-se a técnica morfométrica de contagem de pontos, que define como sendo fibrose intersticial todo o volume de tecido não-muscular do miocárdio.

No presente estudo foi utilizada a coloração do *picrosírius* nas análises histopatológicas de quantificação da fibrose miocárdica intersticial (padrão-ouro atual). Utilizando essa metodologia, demonstrou-se que o percentual de fibrose intersticial observado nos pacientes portadores de doença valvar aórtica (24,6%) foi significativamente superior ao observado no grupo controle (6,0%). Esse achado está de acordo com os resultados obtidos por Hein et al., que também utilizaram a coloração do *picrosírius* em 34 pacientes portadores de doença valvar aórtica e demonstraram valores de fibrose intersticial muito maiores nos pacientes (31%) do que no grupo controle (11%) (19). Concordam também com os resultados reportados por Heymans et al., que estudaram 37 pacientes com estenose aórtica e também obtiveram valores mais elevados de fibrose miocárdica nos pacientes (16%) do que nos controles (7%) (30).

5.2 Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética

Como já mencionado anteriormente, a ressonância magnética cardíaca utilizando a técnica do realce tardio proporciona caracterização detalhada e precisa das regiões de necrose e/ou fibrose do miocárdio. Inicialmente descrita em modelos experimentais e clínicos de infarto agudo miocárdio(36;37;39-46;56), posteriormente revelou-se extremamente útil na avaliação de uma grande variedade de patologias cardiovasculares não-isquêmicas (47-55). No presente estudo, utilizou-se a ressonância magnética com técnica do realce tardio para avaliar as regiões de acúmulo de fibrose miocárdica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Os resultados dessa análise foram comparados aos dados da histopatologia.

Embora haja referência às regiões de realce tardio como se elas fossem compostas exclusivamente pelo acúmulo focal de fibrose intersticial, é importante ressaltar que outros substratos histopatológicos, tais como a formação de tecido de granulação e o desenvolvimento de neo-vascularização, também podem resultar em realce tardio. De fato, qualquer processo histopatológico que leve ao aumento regional do espaço extra-celular pode levar ao aumento local da concentração do gadolínio e, conseqüentemente, resultar em aumento focal da intensidade da sinal nas imagens de realce tardio. Acreditamos, inclusive, que a regressão desses outros substratos histopatológicos, em especial das regiões de tecido de granulação, pode representar um papel importante no processo de diminuição do conteúdo total de fibrose miocárdica após a cirurgia de troca valvar aórtica observado em estudos prévios e no presente estudo. Entretanto, cabe ressaltar que, no contexto da doença valvar aórtica grave, diversos estudos prévios confirmaram que a fibrose miocárdica intersticial é, de fato, o principal componente do espaço extra-celular (19;20;26).

O único outro estudo que comparou a avaliação da fibrose miocárdica pelo realce tardio com a análise quantitativa da fibrose intersticial utilizando a coloração do *picrossírius*

foi publicado por Moon et al. em 2004 (52). Naquele estudo, eles avaliaram o coração de um único paciente portador de cardiomiopatia hipertrófica avançada que necessitou ser submetido a um transplante cardíaco. O principal achado do estudo foi o de que quanto maior o percentual de fibrose intersticial pela histopatologia, maior a chance de se identificarem regiões de realce tardio pela ressonância magnética. Segundo os autores, segmentos com 15% ou mais de fibrose intersticial apresentaram probabilidade significativa de exibir realce tardio visualmente identificável em uma análise subjetiva. Sobretudo, a avaliação quantitativa revelou uma correlação significativa entre o percentual de fibrose intersticial pela histopatologia e a medida de fibrose miocárdica pela ressonância magnética (52). No presente estudo, regiões de fibrose miocárdica foram identificadas pela ressonância magnética na grande maioria dos pacientes (96%). Este achado está de acordo com os resultados de Moon et al., já que o percentual médio de fibrose intersticial medido pela histopatologia em nosso estudo foi de 24,6%. Entretanto, enquanto o presente estudo avaliou uma série de 54 pacientes diferentes com biópsia, Moon et al. avaliaram o coração inteiro de um único indivíduo transplantado. De fato, este é o primeiro estudo a comparar a avaliação da fibrose miocárdica pela histopatologia utilizando o *picrosírius* e pela ressonância magnética utilizando a técnica do realce tardio em uma série de pacientes.

Um estudo recente, desenvolvido por Nigri et al. no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi o primeiro a demonstrar que a ressonância magnética cardíaca, utilizando a técnica do realce tardio, permite identificar as regiões de fibrose miocárdica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave (62). Utilizando uma análise visual qualitativa das imagens de realce tardio, foi possível identificar os pacientes com aumento da fibrose intersticial com boa acurácia quando comparado aos resultados da histopatologia. Nesse estudo inicial, entretanto, a coloração utilizada nas análises histopatológicas foi tricrômio de Masson. Embora apresente maior especificidade

para as fibras de colágeno, o tricrômio de Masson pode subestimar o percentual de fibrose intersticial, já que não cora outros importantes componentes da matriz fibrótica extracelular, como as fibras de fibronectina, por exemplo. Além disso, naquele primeiro estudo, a avaliação pela ressonância magnética cardíaca foi apenas subjetiva, e não quantitativa. No presente estudo, nós desenvolvemos e empregamos um novo algoritmo de quantificação semi-automático do percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética. Mais importante, demonstramos que os valores obtidos com o emprego desse novo algoritmo apresentaram boa correlação com os percentuais de fibrose intersticial medidos pela histologia com coloração do *picrosírius*. Um aspecto importante que merece ser novamente mencionado é o fato de que o presente estudo utilizou a mesma população de pacientes incluídos no estudo inicial de Nigri et al. De fato, ambos fazem parte da mesma linha de pesquisa desenvolvida para avaliar as regiões de fibrose miocárdica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave.

5.3 Percentual de fibrose miocárdica e parâmetros funcionais do VE

De acordo com o conceito de que o percentual de fibrose miocárdica representa um marcador de injúria miocárdica crônica, diversos estudos prévios avaliando outras cardiomiopatias não-isquêmicas demonstraram que, quanto maior o grau de acúmulo de fibrose intersticial, maior seria o comprometimento da função ventricular (47;54;70). No contexto da doença valvar aórtica grave, entretanto, os estudos iniciais que avaliaram essa relação não comprovaram a hipótese em questão. Em 1978, Schwarz et al. estudaram 21 pacientes com doença valvar aórtica grave e não verificaram nenhuma correlação entre o percentual de fibrose intersticial e a FE do VE medida na avaliação pré-operatória (27). De forma semelhante, Krayenbuehl et al. também não observaram nenhum tipo de correlação entre fibrose intersticial e função ventricular esquerda basal (20).

Por outro lado, mais recentemente, Hein et al. obtiveram uma correlação inversa significativa entre o percentual de fibrose intersticial e a FE do VE ($r = -0,57$, $p < 0,001$) (19). Verificaram, também, boa correlação direta com a pressão diastólica final do VE ($r = 0,65$, $p < 0,001$). Os resultados do presente estudo estão de acordo com os achados de Hein e cols. O percentual de fibrose intersticial pela histopatologia apresentou correlação inversa significativa com a FE do VE e boa correlação direta com os valores de VDF, VSF e massa ventricular esquerda. Além disso, este foi o primeiro estudo a demonstrar que o percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética também apresentou importante correlação com os parâmetros funcionais do VE nessa população.

Resta, entretanto, a seguinte questão: como explicar a aparente discrepância entre os resultados dos estudos mais recentes (Hein et al. (19) e o presente estudo) e aqueles reportados nos estudos iniciais de Schwarz et al. (27) e Krayenbuehl et al. (20)? Um importante fator que pode ter contribuído para esses resultados conflitantes foi o fato de que a metodologia utilizada para se medir os parâmetros funcionais do VE foram bastante diferentes. Nos estudos de Schwarz et al. e Krayenbuehl et al., os volumes, massa e FE do VE foram avaliados pela cineventriculografia utilizando o método de área-comprimento. Já no estudo de Hein et al., que empregou a ecocardiografia, e no presente estudo, que empregou a ressonância magnética, os parâmetros funcionais do VE foram medidos pelo método volumétrico de Simpson. Pode-se dizer, portanto, que os estudos mais recentes utilizaram metodologias mais acuradas e reprodutíveis de medida dos parâmetros funcionais do VE. Outra importante diferença diz respeito ao método utilizado para quantificar o percentual de fibrose intersticial. Enquanto os estudos iniciais utilizaram a técnica morfométrica de *contagem de pontos* (técnica mais antiga), os dois estudos mais recentes utilizaram a histopatologia com coloração pelo *picrosírius* e quantificação por videomorfometria baseada em cores (padrão-ouro atual). É possível, portanto, que os avanços tecnológicos verificados

nos métodos de imagem que medem a função do VE e nos métodos histopatológicos que medem a fibrose intersticial possam ter facilitado a identificação da correlação entre fibrose miocárdica e função ventricular esquerda nos estudos mais recentes.

5.4 Percentual de fibrose miocárdica e recuperação funcional do VE

O alívio hemodinâmico trazido pela cirurgia de troca valvar aórtica apresenta efeito marcante não apenas sobre a sintomatologia dos pacientes, mas também sobre os parâmetros morfológicos e funcionais do VE (71;72). A grande maioria dos pacientes apresenta melhora dos sintomas de angina e de dispnéia aos esforços logo após a cirurgia de correção da lesão valvar. Nos pacientes com estenose aórtica, a diminuição da pós-carga causa uma redução significativa da pressão diastólica final e rápida melhora da função sistólica do VE em repouso. Ocorre também regressão gradual da hipertrofia ventricular esquerda e uma melhora progressiva da função diastólica do VE. Nos pacientes com insuficiência aórtica, a diminuição combinada da pré-carga e da pós-carga levam aos mesmos efeitos benéficos descritos acima, além de diminuição significativa dos diâmetros cavitários do VE.

Entretanto, nem todos os pacientes evoluem da mesma forma após a cirurgia de troca valvar aórtica. Mesmo após o implante bem sucedido da prótese valvar, uma pequena porém significativa parcela dos pacientes não apresenta melhora dos parâmetros morfológicos e funcionais do VE e, não surpreendentemente, evoluem com prognóstico mais reservado. Estudos prévios demonstraram que o melhor preditor de disfunção ventricular esquerda persistente após a cirurgia de troca valvar é a presença de disfunção ventricular esquerda pré-operatória (1;73). Esses estudos demonstraram que, quanto mais prolongada a disfunção do VE antes da cirurgia, pior a recuperação funcional após a correção valvar. Acredita-se que esses pacientes já tenham sofrido grau significativo de injúria miocárdica irreversível, com comprometimento direto da contratilidade ventricular. Como já mencionado, existe uma

relação entre a magnitude de acúmulo de fibrose intersticial e o comprometimento da função ventricular esquerda basal. Entretanto, nos poucos estudos que avaliaram a relação entre o acúmulo de fibrose no tecido miocárdico e o grau de recuperação funcional após a cirurgia de troca valvar aórtica, os resultados foram conflitantes.

No estudo de Krayenbuehl et al., a diminuição da FE do VE basal, mas não a quantidade de fibrose intersticial, foi preditora de disfunção ventricular esquerda na avaliação pós-operatória (20). Entretanto, essas conclusões basearam-se na avaliação de um subgrupo com apenas 7 pacientes que apresentavam diminuição da função ventricular esquerda antes da cirurgia. Já Hein et al. dividiram os pacientes em 3 subgrupos de acordo com os valores de FE do VE medidos na avaliação pré-operatória (19). Os pacientes do grupo 1, caracterizados por FE basal preservada, mantiveram valores de FE do VE dentro dos limites da normalidade $2,6 \pm 1,4$ anos após a cirurgia. Os pacientes do grupo 2, caracterizados por disfunção ventricular esquerda basal de grau leve, evoluíram com melhora significativa da FE do VE e passaram a apresentar função ventricular esquerda normal na avaliação pós-operatória. Por outro lado, embora tenham apresentado pequeno aumento da FE do VE, os pacientes do grupo 3, caracterizados por disfunção ventricular esquerda basal de grau importante, mantiveram grave comprometimento da função sistólica do VE após a cirurgia de troca valvar. É importante ressaltar que a quantidade de fibrose intersticial observada nos pacientes do grupo 3 foi significativamente maior do que aquela dos grupos 1 e 2.

No presente estudo os pacientes foram classificados em 3 grupos de acordo com o grau de acúmulo de fibrose miocárdica, tanto pela histopatologia como pela ressonância magnética. Enquanto os pacientes do grupo 1 apresentaram melhora significativa da FE do VE 27 ± 22 meses após a cirurgia de troca valvar, pacientes dos grupos 2 e 3 não apresentaram alteração significativa da função ventricular esquerda entre os dois exames. De fato, os pacientes do grupo 3, caracterizados pelo acúmulo acentuado de fibrose miocárdica,

exibiram inclusive uma pequena tendência de piora da FE do VE no exame evolutivo. Cabe ressaltar que, enquanto Hein et al. classificaram os pacientes de acordo com a FE basal, no presente estudo os pacientes foram classificados de acordo com a quantidade de fibrose no tecido miocárdico. Portanto, em contraste com Hein et al., que avaliaram indiretamente o efeito da fibrose intersticial sobre a recuperação funcional do VE (19), no presente estudo essa avaliação foi realizada de forma direta.

Adicionalmente, nossa avaliação incluiu também a análise dos pacientes globalmente, sem categorizá-los. Nessa análise demonstramos que existe uma correlação inversa significativa entre a quantidade de fibrose miocárdica e o grau de recuperação funcional do VE após a cirurgia de troca valvar aórtica. É importante ressaltar, entretanto, que essa correlação foi apenas moderada, tanto para a análise histopatológica como para a análise pela ressonância magnética. Acreditamos que a razão seja simples: a resposta do VE em termos de recuperação funcional após a correção da lesão valvar deve ser multifatorial, i.e., não deve depender apenas da magnitude de acúmulo de fibrose no tecido miocárdico. Como já mencionado, fatores como o grau e duração da disfunção ventricular esquerda basal também apresentam influência significativa na resposta do VE após a cirurgia de troca valvar (1;74).

5.5 Valor prognóstico da avaliação quantitativa da fibrose miocárdica

Segundo dados da literatura, a mortalidade hospitalar da cirurgia de troca valvar aórtica nos pacientes com estenose aórtica grave é da ordem de 2% a 5% na maioria dos centros (75). Já a taxa de sobrevida dos remanescentes 10 anos após a intervenção cirúrgica é da ordem de 85% (76). No presente estudo a mortalidade hospitalar dos pacientes com estenose aórtica foi de 7% e a taxa de sobrevida dos remanescentes 4,4 ± 1,3 anos após a cirurgia foi de 85%. Já com relação aos pacientes com insuficiência aórtica, dados da literatura reportam taxas de mortalidade hospitalar após a cirurgia de troca valvar aórtica da

ordem de 3% a 8% na maioria dos centros (75;77). Já a mortalidade tardia pode chegar a 5% a 10% por ano nos pacientes com dilatação acentuada e/ou disfunção ventricular esquerda prolongada antes da cirurgia (8;76). No presente estudo, a mortalidade hospitalar desses pacientes foi de 4% e a taxa de sobrevida dos remanescentes $4,3 \pm 1,5$ anos após a cirurgia foi de 64%. Como podemos observar, os resultados do presente estudo estão de acordo com os dados da literatura, especialmente considerando-se que todos os pacientes incluídos eram sintomáticos e que boa parte deles apresentava disfunção ventricular esquerda em repouso antes da cirurgia. É importante ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade tardia dos subgrupos com insuficiência e estenose aórticas.

Diversos estudos prévios demonstraram que os principais fatores de risco para morte tardia após cirurgia de troca valvar aórtica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave são a presença de disfunção ventricular esquerda pré-operatória, classe funcional da *New York Heart Association* elevada, idade avançada e doença obstrutiva coronariana significativa concomitante não tratada (1;75-77). Este foi o primeiro estudo a demonstrar que a quantidade de fibrose no tecido miocárdico também é preditora de morte tardia nessa população. Mais especificamente, demonstramos que pacientes com graus mais acentuados de acúmulo de fibrose miocárdica apresentam menor sobrevida $4,4 \pm 1,4$ anos após a cirurgia de troca valvar aórtica. Ainda mais importante, o valor prognóstico da avaliação quantitativa da fibrose miocárdica mostrou-se presente tanto nas análises baseadas nos resultados da histopatologia, como nas análises dos resultados da ressonância magnética cardíaca.

É importante reconhecer, entretanto, que o número de pacientes incluídos no presente estudo ainda foi pequeno para permitir uma caracterização mais detalhada do valor prognóstico da medida da fibrose miocárdica nessa população. De fato, enquanto na avaliação univariada o percentual de fibrose miocárdica, tanto pela histopatologia como pela ressonância magnética, e a FE do VE apresentaram associação significativa com a taxa de

sobrevida dos pacientes, na avaliação multivariada apenas a idade foi preditora independente de morte tardia após a cirurgia de troca valvar aórtica. O motivo é que, como existe uma correlação significativa entre o percentual de fibrose miocárdica e a FE do VE basal, quando incluídos no mesmo modelo de regressão de Cox, um diminui a significância estatística do outro. Não obstante, cabe ressaltar que, na análise multivariada com processo de seleção de variáveis *stepwise*, apenas a quantidade de fibrose miocárdica e a idade dos pacientes permaneceram como preditores independentes de mortalidade após a cirurgia de troca valvar aórtica. Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que a avaliação quantitativa da fibrose miocárdica pode, juntamente com os demais parâmetros já mencionados, contribuir de forma significativa na avaliação prognóstica dos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Este marcador de injúria miocárdica crônica que, como demonstrado, pode ser medido de forma não-invasiva pela ressonância magnética, tem o potencial de auxiliar na decisão quanto ao melhor momento de se indicar a cirurgia de troca valvar aórtica nessa população. Estudos futuros serão necessários para explorar ainda mais essas possibilidades.

5.6 Limitações

Embora tenha apresentado grande desenvolvimento nos últimos anos e, atualmente, seja capaz de gerar imagens cardiológicas de excelente qualidade, a ressonância magnética apresenta limitações em termos de resolução espacial. Tipicamente nas sequências de realce tardio, a unidade tridimensional básica da imagem, chamada voxel, mede aproximadamente 1,4 x 1,9 x 8,0 mm. Esse nível de resolução espacial, ainda que muito bom quando comparado aos demais métodos de imagem cardiológica disponíveis atualmente, não permite que a ressonância magnética avalie o acúmulo de fibrose intersticial na escala microscópica como faz a análise histopatológica. Se o padrão de distribuição da fibrose intersticial nos pacientes com doença valvar aórtica grave fosse totalmente difuso e uniforme, a ressonância magnética

não seria capaz de identificar os diferentes graus de acúmulo de fibrose miocárdica. Entretanto, já foi demonstrado que o padrão de distribuição da fibrose nesses pacientes é heterogêneo e que o processo que leva ao acúmulo de fibrose intersticial apresenta acentuação regional (27). O que a ressonância magnética faz é identificar e quantificar essas regiões de acúmulo focal de fibrose miocárdica. Portanto, embora a ressonância magnética e histopatologia avaliem o mesmo processo fisiopatológico, os dois métodos medem parâmetros bastante diferentes. Enquanto a histopatologia quantifica diretamente a fração de tecido miocárdico ocupado pela fibrose intersticial, a ressonância magnética mede apenas as regiões do VE nas quais existe um acúmulo focal de fibrose miocárdica. É importante ressaltar, contudo, que a análise histopatológica apresenta a limitação de avaliar apenas uma pequena amostra do tecido miocárdico total (alguns poucos fragmentos miocárdicos obtidos por biópsia ou miectomia). Já a ressonância magnética apresenta a vantagem de proporcionar uma avaliação completa de todo o tecido miocárdico do VE. O mais importante, entretanto, é que a despeito de todos esses fatores, os valores percentuais de fibrose miocárdica medidos pelos dois métodos apresentaram boa correlação, e ambos demonstraram importante valor prognóstico na avaliação dos pacientes com doença valvar aórtica grave.

Outra potencial limitação está relacionada ao fato de que, no presente estudo, foi avaliada apenas a função sistólica do VE. Como já demonstrado em estudos prévios, o acúmulo de fibrose intersticial em pacientes com doença valvar aórtica grave está relacionado não apenas ao comprometimento da função sistólica, mas também à deterioração da função diastólica do VE (30;31). Villari et al. demonstraram ainda que a melhora do relaxamento e da complacência do VE tardiamente após a cirurgia de troca valvar aórtica estão diretamente relacionadas à diminuição do conteúdo total de fibrose intersticial no tecido miocárdico (31). Dado que, no presente estudo, apenas a função sistólica foi avaliada, não foi possível investigar a relação entre o percentual de fibrose miocárdica e os parâmetros de função

diastólica do VE, e nem como esses parâmetros poderiam influenciar o prognóstico dos pacientes. Novos estudos serão necessários para esclarecer essas questões.

Outra limitação que merece ser mencionada é o fato de que apenas 25 pacientes foram submetidos ao segundo exame de ressonância magnética. As razões que fizeram com que os demais pacientes não fossem submetidos ao exame de ressonância magnética evolutivo incluíram: a recusa do paciente em se submeter ao segundo exame, perda de contato com o paciente, local da residência muito distante, óbito e implante de marca-passo definitivo. É possível que o menor número de pacientes submetidos à segunda avaliação pela ressonância magnética possa ter diminuído o poder estatístico de algumas das análises evolutivas que examinaram as alterações morfológicas e funcionais do VE após a cirurgia de troca valvar aórtica. É importante ressaltar, entretanto, que a despeito dessa limitação, fomos capazes de identificar uma relação moderada, porém estatisticamente significativa, entre o percentual de fibrose miocárdica e o grau de recuperação funcional do VE.

5.7 Considerações finais

A doença valvar aórtica grave é caracterizada por um processo de injúria miocárdica crônica que leva ao acúmulo progressivo de fibrose intersticial no tecido miocárdico. Nessa patologia, a gravidade da injúria miocárdica está diretamente relacionada ao comprometimento da função ventricular esquerda. De fato, no contexto da sobrecarga mecânica crônica do VE presente nesses casos, a quantidade de fibrose intersticial pode exercer um papel importante na indesejável transição entre hipertrofia ventricular esquerda compensada e insuficiência cardíaca congestiva clinicamente manifesta. Entretanto, a avaliação quantitativa da fibrose intersticial só tem sido possível através da análise histopatológica de fragmentos miocárdicos obtidos por biópsia endomiocárdica, um procedimento complexo e invasivo e, portanto, de aplicabilidade clínica limitada.

No presente estudo, nós empregamos um novo algoritmo de quantificação da fibrose miocárdica e demonstramos que é possível avaliar de forma não-invasiva o grau de acúmulo de fibrose miocárdica no tecido miocárdico utilizando a ressonância magnética com técnica do realce tardio. Sobretudo, as medidas obtidas pela ressonância magnética apresentaram boa correlação com os valores obtidos pela análise histopatológica tradicional. Adicionalmente, o percentual de fibrose miocárdica medido pela ressonância magnética associou-se a menor recuperação tardia da função ventricular esquerda após a cirurgia de troca valvar aórtica. Ainda mais importante, nós demonstramos que a avaliação quantitativa da fibrose miocárdica, tanto pela ressonância magnética como pela histopatologia, proporcionou informações prognósticas importantes nos pacientes com doença valvar aórtica grave. Os pacientes com maior quantidade de fibrose miocárdica apresentaram menor sobrevida após a cirurgia de troca valvar aórtica do que aqueles com menor acúmulo de fibrose no tecido miocárdico.

Esses achados atestam o potencial de aplicação clínica da quantificação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca em pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Particularmente, sugerem que a abordagem diagnóstica descrita no presente estudo tem o potencial de auxiliar na difícil decisão clínica quanto ao melhor momento de se indicar a cirurgia de troca valvar nessa população. É possível que pacientes assintomáticos e com função ventricular preservada mas com aumento importante da fibrose miocárdica se beneficiem de uma intervenção cirúrgica mais precoce. Da mesma forma, é possível que pacientes com sintomas discretos e/ou disfunção ventricular esquerda leve possam ter a indicação da intervenção cirúrgica adiada caso a quantidade de fibrose miocárdica seja pequena. Estudos futuros avaliando sub-grupos específicos poderão definir melhor o papel desse novo método na prática clínica cotidiana. Assim como o desenvolvimento do presente estudo só foi possível graças ao conhecimento acumulado em diversos estudos prévios, esperamos que ele possa representar uma ferramenta útil aos futuros pesquisadores que

trabalharem com o objetivo de traduzir esse esforço conjunto em eventual benefício dos pacientes.

Conclusões

6. CONCLUSÕES:

1. A ressonância magnética cardíaca com técnica de realce tardio permite quantificar de forma não-invasiva as regiões de fibrose miocárdica nos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave. Os valores obtidos pela ressonância magnética apresentaram boa correlação com as medidas de fibrose intersticial obtidas pela análise histopatológica.
2. Os percentuais de fibrose miocárdica medidos pela ressonância magnética e pela histopatologia apresentaram correlação inversa significativa com a FE do VE e boa correlação direta com os valores de VDF, VSF e massa ventricular esquerda antes da cirurgia de troca valvar aórtica.
3. Maior acúmulo de fibrose miocárdica associou-se a pior recuperação funcional tardia do VE após a cirurgia de troca valvar aórtica.
4. Maior quantidade de fibrose miocárdica, tanto pela ressonância magnética como pela histopatologia, associou-se a menor sobrevida dos pacientes portadores de doença valvar aórtica grave após a cirurgia de troca valvar aórtica.

Referências

7. REFERÊNCIAS:

- (1) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de LA, Jr., Faxon DP, Freed MD et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):e1-148.
- (2) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(2):230-268.
- (3) Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH, III. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation* 2006; 114(5):422-429.
- (4) Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL, Jones M, Maron BJ, Lan KK et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation* 1983; 68(3):509-517.
- (5) Bonow RO, Rosing DR, Kent KM, Epstein SE. Timing of operation for chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1982; 50(2):325-336.
- (6) Carabello BA, Williams H, Gash AK, Kent R, Belber D, Maurer A et al. Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement. *Circulation* 1986; 74(6):1309-1316.
- (7) Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11):2141-2151.
- (8) Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002; 106(21):2687-2693.
- (9) Bonow RO. Chronic aortic regurgitation. Role of medical therapy and optimal timing for surgery. *Cardiol Clin* 1998; 16(3):449-461.

-
- (10) Grinberg M, Tarasoutchi F, Bellotti G. [What does the "day before" mean in aortic insufficiency?]. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58(3):165-167.
 - (11) Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21(13):1099-1111.
 - (12) Tarasoutchi F, Grinberg M, Filho JP, Izaki M, Cardoso LF, Pomerantezef P et al. Symptoms, left ventricular function, and timing of valve replacement surgery in patients with aortic regurgitation. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 1):477-485.
 - (13) Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LF, Rossi EG et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1316-1324.
 - (14) Chen LJ, Colonna P, Cadeddu C, Selem AH, Montisci R, Caiati C et al. Quantification of left ventricular function with contrast-enhanced harmonic colour Doppler and a semiautomated boundary detection algorithm in technically difficult patients: feasibility, accuracy, and inter-observer variability. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2(4):253-261.
 - (15) Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J et al. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 1990; 174(3 Pt 1):763-768.
 - (16) Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Caputo G, O'Sullivan M et al. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle. *Am Heart J* 1990; 119(6):1367-1373.
 - (17) Goldman ME, Packer M, Horowitz SF, Meller J, Patterson RE, Kukin M et al. Relation between exercise-induced changes in ejection fraction and systolic loading conditions at rest in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(4):924-929.
 - (18) Shen WF, Fletcher PJ, Roubin GS, Harris PJ, Kelly DT. Relation between left ventricular functional reserve during exercise and resting systolic loading conditions in chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1986; 58(9):757-761.
 - (19) Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107(7):984-991.

-
- (20) Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79(4):744-755.
 - (21) Fuster V, Danielson MA, Robb RA, Broadbent JC, Brown AL, Jr., Elveback LR. Quantitation of left ventricular myocardial fiber hypertrophy and interstitial tissue in human hearts with chronically increased volume and pressure overload. *Circulation* 1977; 55(3):504-508.
 - (22) Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Martinez Ubago JL et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110(10):1263-1268.
 - (23) Weber KT, Sun Y, Guarda E, Katwa LC, Ratajska A, Cleutjens JP et al. Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl C:24-28.
 - (24) Borer JS, Truter S, Herrold EM, Falcone DJ, Pena M, Carter JN et al. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation* 2002; 105(15):1837-1842.
 - (25) Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999; 99(21):2750-2756.
 - (26) Maron BJ, Ferrans VJ, Roberts WC. Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1975; 35(5):725-739.
 - (27) Schwarz F, Flameng W, Schaper J, Langebartels F, Sesto M, Hehrlein F et al. Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol* 1978; 41(4):661-669.
 - (28) Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrugg HR, Warnecke C et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1443-1449.
 - (29) Fielitz J, Dendorfer A, Pregla R, Ehler E, Zurbrugg HR, Bartunek J et al. Neutral endopeptidase is activated in cardiomyocytes in human aortic valve stenosis and heart failure. *Circulation* 2002; 105(3):286-289.
 - (30) Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of

- metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005; 112(8):1136-1144.
- (31) Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995; 91(9):2353-2358.
- (32) Boluyt MO, O'Neill L, Meredith AL, Bing OH, Brooks WW, Conrad CH et al. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* 1994; 75(1):23-32.
- (33) Liu SK, Magid NR, Fox PR, Goldfine SM, Borer JS. Fibrosis, myocyte degeneration and heart failure in chronic experimental aortic regurgitation. *Cardiology* 1998; 90(2):101-109.
- (34) Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19):1914-1931.
- (35) Parrillo JE. Transvenous endomyocardial biopsy. Clinical indications, potential complications, and future applications. *Chest* 1986; 90(2):155-157.
- (36) Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(12):2383-2389.
- (37) Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Osman NF, Rochitte CE et al. Persistent diastolic dysfunction despite complete systolic functional recovery after reperfused acute myocardial infarction demonstrated by tagged magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2004; 25(16):1419-1427.
- (38) Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Edvardsen T, Osman NF et al. The effect of intra-aortic balloon counterpulsation on left ventricular functional recovery early after acute myocardial infarction: a randomized experimental magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2005; 26(12):1235-1241.
- (39) Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996; 94(12):3318-3326.

-
- (40) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100(19):1992-2002.
- (41) Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98(10):1006-1014.
- (42) Azevedo Filho CF, Hadlich M, Petriz JL, Mendonca LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantification of left ventricular infarcted mass on cardiac magnetic resonance imaging: comparison between planimetry and the semiquantitative visual scoring method. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(2):118-124.
- (43) Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1445-1453.
- (44) Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995; 92(5):1117-1125.
- (45) Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007; 115(15):2006-2014.
- (46) Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, Kuhl HP, Twisk JW, van Dockum WG et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7(2):481-485.
- (47) Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2156-2164.
- (48) Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111(2):186-193.
- (49) Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109(10):1250-1258.

-
- (50) Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26(15):1461-1474.
- (51) Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24(23):2151-2155.
- (52) Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):2260-2264.
- (53) Nigri M, Rochitte CE, Tarasoutchi F, Grinberg M. Magnetic resonance imaging is image diagnosis in heart valve disease. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(4):534-537.
- (54) Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8):1553-1558.
- (55) Silva MC, Meira ZM, Gurgel GJ, da Silva MM, Campos AF, Barbosa MM et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(18):1874-1879.
- (56) Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; 92(7):1902-1910.
- (57) Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218(1):215-223.
- (58) Diesbourg LD, Prato FS, Wisenberg G, Drost DJ, Marshall TP, Carroll SE et al. Quantification of myocardial blood flow and extracellular volumes using a bolus injection of Gd-DTPA: kinetic modeling in canine ischemic disease. *Magn Reson Med* 1992; 23(2):239-253.
- (59) Saeed M, Wendland MF, Masui T, Higgins CB. Reperfused myocardial infarctions on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence for loss of compartmentalization of contrast media. *Magn Reson Med* 1994; 31(1):31-39.

-
- (60) Schwitter J, Saeed M, Wendland MF, Derugin N, Canet E, Brasch RC et al. Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(4):1086-1094.
- (61) Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002; 105(2):224-229.
- (62) Nigri M. Fibrose miocárdica em valvopatia aórtica: estudo comparado entre ressonância magnética e biópsia intra-operatória miocárdica [dissertação]. São Paulo. Departamento de Cardio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004.
- (63) Junqueira LC, Bignolas G, Brentani RR. Picosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J* 1979; 11(4):447-455.
- (64) Vidal BC, Mello ML, Pimentel ER. Polarization microscopy and microspectrophotometry of Sirius Red, Picosirius and Chlorantine Fast Red aggregates and of their complexes with collagen. *Histochem J* 1982; 14(6):857-878.
- (65) Whittaker P, Kloner RA, Boughner DR, Pickering JG. Quantitative assessment of myocardial collagen with picosirius red staining and circularly polarized light. *Basic Res Cardiol* 1994; 89(5):397-410.
- (66) Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001; 219(3):828-834.
- (67) Haacke EM, Tkach JA. Fast MR imaging: techniques and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155(5):951-964.
- (68) Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology* 2002; 223(1):263-269.
- (69) Buser PT, Auffermann W, Holt WW, Wagner S, Kircher B, Wolfe C et al. Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(6):1294-1300.

-
- (70) Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1999; 84(3):354-6, A9.
- (71) Khan SS, Siegel RJ, DeRobertis MA, Blanche CE, Kass RM, Cheng W et al. Regression of hypertrophy after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(2):531-535.
- (72) Lamb HJ, Beyerbacht HP, de Roos A, van der LA, Vliegen HW, Leujes F et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2182-2188.
- (73) Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346(9):677-682.
- (74) Carabello BA. Ventricular function in aortic stenosis: how low can you go? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(8):1364-1365.
- (75) Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3):885-892.
- (76) Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):747-756.
- (77) Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4):943-951.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)