JOSÉ DE ARIMATÉIA BATISTA ARAÚJO FILHO

**Quantificação do mapa T1 e do volume extracelular
miocárdico por ressonância magnética em pacientes
com miocardiopatia não compactada**

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

Programa: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues Parga Filho

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo Filho, José de Arimatéia Batista
Quantificação do mapa T1 e do volume extracelular
miocárdico por ressonância magnética em pacientes
com miocardiopatia não compactada / José de
Arimatéia Batista Araújo Filho. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: José Rodrigues Parga Filho.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética
2.Cardiomopatias 3.Miocárdio ventricular não
compactado isolado 4.Função ventricular 5.Arritmias
cardíacas 6.Fibrose

USP/FM/DBD-378/17

“Afinal, digam-me os senhores com suas luzes e sua experiência, onde está a verdade, a completa verdade? Está a verdade naquilo que sucede todos os dias, nos quotidianos acontecimentos, na mesquinhez e chatice da vida da imensa maioria dos homens ou reside a verdade no sonho que nos é dado sonhar para fugir de nossa triste condição? Quem levou Vasco da Gama e Colombo ao convés das caravelas? Quem dirige as mãos dos sábios a mover as alavancas na partida dos esputiniques, criando novas estrelas e uma lua nova no céu desse subúrbio do universo? Onde está a verdade, respondam-me por favor: na pequena realidade de cada um ou no imenso sonho humano? Quem a conduz pelo mundo afora, iluminando o caminho do homem?”

Jorge Amado, em *Os Velhos Marinheiros* (1961).

Dedicatória

À memória de Geraldo Francisco de Souza, que deixou saudades aquém e além de quaisquer palavras, pelo amor singelo e incondicional.

Às mulheres de minha vida: Virgínia Helena, Socorro e Glória Araújo, Socorro e Givanilda Souza, pelos valiosos e desmedidos esforços que me fizeram o homem que um dia sonhei ser.

À onipresença de Raimundo Antônio Batista, pela Medicina, por Saramago, Tom Jobim e João Cabral, mas também pelo “pé no mundo” e por todas as coisas que nos irmanam e transcendem à genética.

À memória de Donaldo Garcia, por sua nobreza e generosidade, pois “o que tem de ser tem muita força”.

Agradecimentos

Nunca me convenci pelos argumentos daqueles que se escusam pela natureza solitária de suas conquistas. Não há lutas solitárias. Toda conquista é um concurso de múltiplos esforços, inúmeras pessoas e instituições, nomeáveis ou não. Hoje, a gratidão por todos aqueles que fizeram parte desta jornada não é somente um sentimento, mas um prazeroso dever que se impõe.

Agradeço de modo especial a meu orientador José Rodrigues Parga Filho, pela inarredável confiança, pelos valiosos ensinamentos e conselhos sempre oportunos. Maior do que o orgulho de ter sido seu aluno, levo no peito a alegria de ser seu amigo, de conhecer – e estimar – sua família e poder partilhar tantas paixões e alegrias. A arte, a música clássica e os corações trabeculados foram apenas as primeiras delas.

Ao extraordinário apoio de César Higa Nomura, por ter acreditado e investido naquele residente de sotaque acentuado, pelo exemplo de liderança e pela força motriz que tem viabilizado inestimáveis avanços no Diagnóstico por Imagem do InCor.

A meu querido amigo Antonildes Assunção pela essencial parceria desde a idealização até a consecução deste trabalho, mas, sobretudo, pela valorosa e duradoura amizade que construímos. A meus amigos e parceiros de Doutorado Roberto Nery, Marcelo Dantas e Camila Rocon, por serem as raízes desta pesquisa, mesmo quando o tempo de colheita estava longe e os frutos tardavam a chegar. A minha querida amiga Carolina Reiser, que tanto me ensinou sobre vinhos e mapeamento T1.

A Dra Vera Salemi, não só pela oportunidade e confiança, mas pelo exemplo de dedicação à pesquisa, humanidade e atenção aos pacientes.

A todo o Diagnóstico por Imagem do InCor, especialmente representados pela Dra. Kiyomi Uezumi, por toda sua generosidade, desde meus primeiros passos na radiologia. A todos os outros médicos assistentes da Radiologia do InCor, pela compreensão e apoio. À equipe de biomédicos e tecnólogos, especialmente pela colaboração dos queridos Katia, Júlio, Edilene e Jacqueline na elaboração deste protocolo. À equipe de enfermagem, pelo carinho com que vocês me recebem todos os dias e pela paciência e compreensão a cada encaixe ou atraso durante esses anos. Aos profissionais da limpeza que cruzaram comigo por tantas noites e finais de semana em seu discreto e valioso ofício. Aos demais colaboradores do CDI InCor, especialmente, às queridas Renata do Val, Rute Ribeiro, Sandra Scaramuzzo e Elma Alves.

A Lia Melo, não apenas pelo seu relevante trabalho, mas pela paciência, dedicação e sorriso constantes.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Professores Doutores Gilberto Szarf e Luiz Ávila, pelas preciosas sugestões oferecidas.

Aos colegas da Radiologia do Hospital Sírio-Libanês, especialmente a Antônio Sérgio Marcelino, Regiany Jureidini e Dra. Luciana Cerri, por toda compreensão e liberdade que me foram tão valiosas nesses anos de pós-graduação.

A Fatima Targino e Marta Albuquerque, por terem me inoculado o vírus do estudo e da pesquisa, quando a USP era apenas um sonho impossível.

A meu pai Arimatéia e meus irmãos Hermano, Neto e Amanda, pelos laços que nos unem, apesar da distância. A meu amado avô Nane Joca, pelos maravilhosos genes da leveza e pelo carinho em forma de bolos de macaxeira. À família que me adotou e me ensinou que o amor prescinde de laços genéticos: meus irmãos de alma Genilza, Genalva e Geraldez.

A meu grande amigo Caio Borges, pela imensidão do que vivemos juntos em mais de uma década de amizade, pelas lições cotidianas de convivência, pela inteligência inspiradora e pela paciência. A Ricardo Pastorello, pelo presente e pelo futuro, com sinceras desculpas pelos atrasos e ausências do passado. A Fernanda Ximenes, Maíra Borges, Mateus Celino e Jeam Queiroga, pelos primeiros e difíceis anos em São Paulo. A Natally e João Horvat, pela amizade genuína que me traz tanta alegria e pelo pequeno Lucas, que veio iluminar nossos dias.

A todos aqueles que acreditaram que este sonho, algum dia, tornar-se-ia realidade.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Sumário

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Miocardiopatia Não Compactada: Definições, Classificação e Controvérsias	2
1.2 Ressonância Magnética na Miocardiopatia Não Compactada: Presente e Futuro.....	4
1.3 Motivação e Originalidade	5
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Principal	7
2.2 Objetivo Secundário	7
3 MÉTODOS.....	8
3.1 Amostra e Desenho do Estudo.....	9
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	9
3.3 Considerações Éticas.....	10
3.4 Diagnóstico da Miocardiopatia Não Compactada no InCor: A Importância da Probabilidade Pré-teste.....	10
3.5 Ressonância Magnética Cardiovascular: Aspectos Técnicos	12
3.6 Análise das Imagens	14
3.7 Holter 24 h.....	16
3.8 Análise Estatística	16
4 RESULTADOS	18
4.1 Características Clínicas.....	19
4.2 Parâmetros Morfofuncionais e Fibrose Miocárdica Focal pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	22
4.3 Mapeamento T1 e Fibrose Miocárdica Intersticial Difusa pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	24
4.4 Correlações entre Mapa T1 e Características Clínicas em Pacientes com Miocardiopatia Não Compactada	29

5 DISCUSSÃO	32
5.1 Limitações	36
6 CONCLUSÃO	39
7 REFERÊNCIAS	41
8 APÊNDICE	49

Listas

ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AV	Arritmias ventriculares
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FE	Fração de ejeção
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HT	Hematócrito
IECA	Inibidores de enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MNC	Miocardiopatia não compactada
NC	Não compactada(o)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NC/C	Espessura não compactada/compactada
RMC	Ressonância magnética cardiovascular
ROI	Region of interest
RT	Realce tardio
SC	Segmentos compactados
SNC	Segmentos não compactados
TI	Tempo de inversão
TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VEC	Volume extracelular
Vs	Versus
VSF	Volume sistólico final

SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
≥	maior que ou igual a
≤	menor que ou igual a
g/m ²	grama por metro quadrado
g/ml	grama por mililitro
h	horas
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
ml/m ²	mililitro por metro quadrado
ml/s/min	mililitro por segundo por minuto
mm	milímetro
mmol/kg	milimol por quilo
ms	milisegundos
T	Tesla

Figuras

- Figura 1 -** Paciente do sexo masculino, 54 anos, com antecedentes familiares de miocardiopatia não compactada (MNC), apresentando arritmias ventriculares no Holter e fração de ejeção (FE) de 45% pela ressonância magnética. Cine-ressonância em duas câmaras (à esquerda) e quatro câmaras (à direita) evidenciam hipertrabeculação ventricular, com relação da espessura miocárdica não compactada (NC) sobre a espessura compactada (C) do ventrículo esquerdo, medindo 2,7 no eixo quatro câmaras, compatível com MNC, segundo critérios definidos por Petersen et al (2005).....11
- Figura 2 -** Mapeamento T1 em um paciente com miocardiopatia não compactada (MNC). (a) Mapa colorido (MOLLI) do T1 nativo (pré-contraste) de um corte médio ventricular do coração em eixo curto. (b) Traçados manuais epicárdico (linha verde) e endocárdico (linha vermelha) da camada compactada do ventrículo esquerdo, delimitando o ROI (region of interest) da análise realizada no eixo curto ventricular (as trabeculações não foram incluídas na análise). Cine-ressonância em quatro câmaras (c) e via de saída ventrículo esquerdo (d) ilustram a excelente resolução espacial do método na caracterização das trabeculações ventriculares do caso..13
- Figura 3 -** Boxplot mostrando as diferenças nos valores de T1 nativo entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) e controles24

- Figura 4 -** Boxplot mostrando as diferenças na fração do volume extracelular (VEC) entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) e controles.25
- Figura 5 -** Representações dos segmentos cardíacos (bullseye plot) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC) mostram em escala de cores: (a) médias de valores do T1 nativo (ms); (b) fração do volume extracelular (VEC) em porcentagem (%); (c) relação não compactada/compactada (NC/C) máxima e (d) porcentagem de segmentos com relação NC/C superior a 2,3 (%).26
- Figura 6 -** Boxplot mostrando as diferenças na fração do volume extracelular (VEC) entre controles e pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) com (fração de ejeção inferior a 50%) e sem (fração de ejeção igual ou superior a 50%) disfunção ventricular esquerda.28
- Figura 7-** Gráfico ilustrando as correlações entre o volume extracelular (VEC) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) sem (linha azul) e com (linha amarela) terapia betabloqueadora.30
- Figura 8 -** Gráfico ilustrando as diferenças no volume extracelular (VEC) entre indivíduos controle e pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC) e realce tardio positivo (RT+) e negativo (RT-) em relação à presença (AV+) ou ausência (AV-) de arritmias ventriculares (AV) pelo Holter de 24h.31

Tabelas

Tabela 1 - Dados demográficos, fatores de risco, sintomas e antecedentes significativos em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC).	20
Tabela 2 - Medicações em uso atual na ocasião do exame de ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC).	21
Tabela 3 - Principais achados na ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC).	23
Tabela 4 - Análise univariada dos determinantes da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC)	29

Resumo

Araújo Filho JAB. *Quantificação do mapa T1 e do volume extracelular miocárdico por ressonância magnética em pacientes com miocardiopatia não compactada* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Dos mecanismos fisiopatológicos à estratificação de risco e manejo, ainda persistem hoje muitas lacunas e debates sobre a miocardiopatia não compactada (MNC). Recentemente, a ressonância magnética cardiovascular (RMC) vem sendo amplamente utilizada para aumentar a precisão do diagnóstico de MNC em pacientes com alta probabilidade clínica pré-teste, com valor prognóstico e alta relevância na tomada de decisões clínicas. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo caracterizar o mapeamento T1 e o volume extracelular (VEC) miocárdico por RMC em pacientes com MNC e investigar como esses marcadores teciduais relacionam-se com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e arritmias ventriculares (AV). **Métodos:** Foram recrutados prospectivamente 36 pacientes com MNC e 18 controles saudáveis para realizarem uma RMC com mapeamento T1 entre julho de 2013 e setembro de 2016. O VEC foi avaliado apenas para os segmentos do ventrículo esquerdo sem áreas de fibrose macroscópica pela técnica do realce tardio (RT), objetivando-se investigar a presença de fibrose miocárdica intersticial difusa. Para avaliar as diferenças entre os parâmetros de RMC nos pacientes e controles, foram usados o teste t entre as amostras pareadas (Wilcoxon) e um modelo de regressão linear foi construído para investigar a relação entre a FEVE e os achados clínicos e de imagem (inclusive o VEC). **Resultados:** Os pacientes com MNC apresentaram maiores valores de T1 nativo ($1.024 \pm 43\text{ms}$ versus $995 \pm 22\text{ms}$, $p = 0,01$) e VEC ($28,0 \pm 4,5\%$ vs. $23,5 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) em relação aos controles. Apenas o VEC foi associado independentemente com a FEVE ($\beta = -1,3$, $p = 0,003$) na regressão multivariada. Houve uma interessante tendência para a terapia betabloqueadora modificar positivamente a relação entre ECV e LVEF ($\beta = 4,1$, intervalo de confiança de 95%, $-0,6$ a $8,8$), porém com p alto (0,08). Além disso, entre pacientes com MNC e RT ausente (negativo), AV foram associadas com maior VEC (27,7% em pacientes com AV vs 25,8% em pacientes sem AV, $p = 0,002$). **Conclusão:** Nos pacientes com MNC, a caracterização tecidual miocárdica por mapeamento T1 sugere uma expansão extracelular por fibrose intersticial difusa no miocárdio sem fibrose focal pelo RT, o que foi associada à disfunção ventricular e AV. Tais achados podem dar suporte a um potencial valor do mapeamento T1 no refino da estratificação de risco de pacientes com MNC.

Descritores: imagem por ressonância magnética; cardiomiopatias; miocárdio ventricular não compactado isolado; função ventricular; arritmias cardíacas; fibrose

Abstract

Araújo Filho JAB. *Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with non-compaction cardiomyopathy* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: From pathophysiological mechanisms to risk stratification and management, much debate and discussion persist regarding non-compaction cardiomyopathy (NCC). Recently, cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging has been widely used to more accurately diagnose NCC in patients with high clinical pre-test probability, with prognostic value and high relevance in the clinical decision making process. **Purpose:** This study aimed to characterize myocardial T1 mapping and extracellular volume (ECV) fraction by cardiovascular magnetic resonance (CMR), as well as investigate how these tissue markers relate to left ventricular ejection fraction (LVEF) and ventricular arrhythmias (VA) in patients with NCC. **Methods:** We prospectively recruited 36 patients with NCC and 18 controls to perform a cardiovascular magnetic resonance (CMR) with T1 mapping between July 2013 and September 2016. ECV was quantified in LV segments without late gadolinium enhancement (LGE) areas to investigate diffuse myocardial fibrosis. Differences in CMR parameters between patients and controls were assessed using t-test or Wilcoxon rank-sum test, and a linear regression model was built for LVEF to test the association with ECV and clinical characteristics. **Results:** Patients with NCC had higher native T1 (1024 ± 43 ms vs. 995 ± 22 ms, $p=0.01$) and expanded ECV ($28.0 \pm 4.5\%$ vs. $23.5 \pm 2.2\%$, $p<0.001$) compared to controls. ECV was independently associated with LVEF ($\beta=-1.3$, $p=0.003$). There was a trend for beta-blocker therapy to modify the relationship between ECV and LVEF ($\beta=4.1$, 95% confidence interval, 0.6 to 8.8, $p=0.08$). Moreover, among patients without LGE, VA were associated with higher ECV (27.7% with VA vs 25.8% without VA, $p=0.002$). **Conclusion:** In NCC patients, tissue characterization by T1 mapping suggests an extracellular expansion by diffuse fibrosis in myocardium without LGE, which was associated with myocardial dysfunction and VA. These findings lend support to the potential role of T1 mapping in refining NCC risk stratification.

Descriptors: magnetic resonance imaging; cardiomyopathies; isolated noncompaction of the ventricular myocardium; ventricular function; arrhythmias, cardiac; fibrosis

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Miocardiopatia Não Compactada: Definições, Classificação e Controvérsias

A miocardiopatia não compactada (MNC) é uma forma especial e rara de miocardiopatia cujo primeiro relato de imagem em sua forma isolada remonta à década de 1980 ⁽¹⁾, tendo sido descrita como entidade nosológica independente apenas na década seguinte. Em pouco mais de 30 anos, essa condição vem despertando crescente interesse na comunidade científica em virtude das inúmeras lacunas sobre sua etiopatogenia, diagnóstico, prognóstico e tratamento ⁽²⁻⁴⁾.

Enquanto condição isolada, a MNC é caracterizada pela proeminência das trabeculações da parede miocárdica ventricular e pela formação de recessos intertrabeculares profundos, achados que inicialmente foram relacionados a falhas na compactação miocárdica intrauterina nas primeiras semanas do desenvolvimento fetal ⁽⁵⁾. Foram ainda identificados alguns genes implicados nesse fenômeno, com a conseguinte inclusão desta doença na categoria das cardiomiopatias primárias genéticas pela *American Heart Association* (AHA), em 2006 ⁽⁶⁾. Na contramão de tal entendimento, a presença de hipertrabeculação miocárdica associada a outras cardiopatias e a grande variabilidade prognóstica de tal achado em seus diferentes espectros clínicos fundamentaram a contestação de que outros fatores poderiam contribuir para um desarranjo estrutural miocárdico,

dentre as quais condições que cursem com dano microcirculatório, induzindo microinfartos e hipertrabeculação compensatória ⁽⁵⁾.

O fato é que a apresentação clínica da MNC varia desde casos assintomáticos até pacientes com insuficiência cardíaca grave, eventos tromboembólicos e arritmias ventriculares (AV) que, geralmente, estão associados a pior prognóstico ^(3,7). Tal miríade de cenários levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *European Society of Cardiology* (ESC) tratarem a MNC como uma miocardiopatia não classificada⁽⁶⁾. No entanto, para alguns pesquisadores em estudos mais recentes, ainda não está claro se a MNC é uma cardiomiopatia separada ou simplesmente um traço fenotípico compartilhado por diferentes cardiomiopatias ^(2,3).

Não obstante todas as controvérsias, a maior conscientização da comunidade médica aliada à triagem familiar realizada em alguns centros e às vertiginosas melhorias nas técnicas de imagem cardiovascular nos últimos anos ^(8,9) tornaram o reconhecimento clínico da MNC mais frequente, com uma atual preocupante tendência para o “overdiagnosis”. Por outro lado, a baixa prevalência da MNC isolada e as dificuldades relacionadas a seu diagnóstico definitivo dificultam sobremaneira a realização de grandes estudos prospectivos, o que tem limitado a elucidação das referidas lacunas ainda persistentes sobre o tema.

1.2 Ressonância Magnética Cardiovascular na Miocardiopatia não Compactada: Presente e Futuro

Embora a análise morfológica cardíaca isolada por qualquer método de imagem seja insuficiente para o diagnóstico de MNC, a Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) é considerada a melhor a modalidade diagnóstica diante da suspeita de MNC ao refinar a probabilidade pós-teste em pacientes com alta probabilidade clínica pré-teste da doença, aumentando a precisão desse diagnóstico ⁽¹⁰⁾.

Com esse intuito, a RMC permite avaliar com maior resolução espacial a estrutura miocárdica, bem como quantificar com reprodutibilidade confiável o grau de compactação por meio da relação entre a espessura diastólica final da camada não compactada (NC) em relação à compactada (positiva se $> 2,3$) ⁽¹¹⁾ ou pela estimativa da massa de miocárdio não compactado em relação à massa ventricular global (alterada se $> 20\%$) ⁽¹²⁾. A RMC é ainda especialmente importante no diagnóstico diferencial com casos de hipertrabeculação ventricular associada a diferentes cardiopatias ou mesmo observada em indivíduos normais ⁽⁴⁾, bem como é capaz de detectar a presença de fibrose miocárdica focal pela técnica do realce tardio (RT) ⁽¹³⁾, geralmente relacionada à menor fração de ejeção, arritmias ventriculares e pior prognóstico ⁽¹⁴⁾.

Mais recentemente, novas sequências de RMC vêm permitindo a caracterização tecidual além do nível macroscópico (fibrose focal) mediante a avaliação não invasiva das anormalidades difusas da estrutura miocárdica

pelo mapeamento T1 e quantificação do volume extracelular (VEC), sobretudo na detecção de edema e fibrose intersticial ^(15,16). Ao longo da última década, esses novos parâmetros vêm criando novas fronteiras sobre a patogênese de muitas cardiomiopatias, com potencial impacto no manejo clínico de tais condições ⁽¹⁷⁾.

1.3 Motivação e Originalidade

Poucos estudos na literatura têm contemplado a caracterização tecidual miocárdica das camadas compactadas na MNC, em sua maioria apenas com avaliação de fibrose macroscópica pelo realce tardio (RT), com casuística inferior a este estudo e sem uma detalhada correlação clínica. Nenhum estudo até o presente momento avaliou a presença de fibrose intersticial por meio da quantificação do volume extracelular e mapeamento T1 nessa população. Assim como tem acontecido em diferentes doenças do miocárdio, tais marcadores teciduais podem lançar novas perspectivas na fisiopatologia da MNC, sendo uma estratégia com potencial impacto no diagnóstico e estratificação de risco dessa ainda controversa miocardiopatia.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Este estudo objetivou, primariamente, avaliar o mapa T1 e a presença de fibrose intersticial pela quantificação do volume extracelular (VEC) miocárdico por ressonância magnética cardíaca em pacientes com diagnóstico de miocardiopatia não compactada, em comparação com um grupo de voluntários saudáveis (sem hipertensão ou doença cardiovascular conhecida).

2.2 Objetivo secundário

O objetivo secundário incluiu avaliar como tais marcadores teciduais (T1 nativo e VEC) relacionam-se com a função ventricular esquerda e potenciais arritmias ventriculares, comparando os resultados obtidos em subgrupos de pacientes sem e com disfunção ventricular esquerda pela ressonância magnética; além de sem e com arritmias ventriculares pela monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) de 24 h.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Amostra e Desenho do Estudo

Neste estudo observacional transversal, foram avaliados 36 pacientes com MNC seguidos no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e 18 controles pareados com idade e sexo ⁽¹⁸⁾ recrutados prospectivamente entre voluntários saudáveis e sem doença ou fatores de risco cardiovasculares, entre julho de 2013 e setembro de 2016.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, gravidez, presença de marcapasso ou algum outro dispositivo não compatível com RMC, contraindicações para administração de contraste (alergia ou taxa de filtração glomerular <30 ml/s/min), diagnóstico de outra miocardiopatia associada (apenas casos de MNC isolada foram estudados), hipertensão arterial em estágio 2 ou 3 (evitando-se eventuais vieses de seleção ou fatores de confusão), presença de fibrilação atrial (potencialmente associada a estimativas incorretas dos tempos de relaxamento T1 ⁽¹⁹⁾) ou recusa em participar do protocolo. Por se tratar de uma subanálise do Projeto de Pesquisa “Avaliação da perfusão miocárdica e do metabolismo glicolítico na

miocardiopatia não-compactada isolada”, registrado e aprovado no Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) com número de Protocolo 0103/09, todos os pacientes incluídos obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do projeto-mãe, que já previa a realização de RMC em caráter diagnóstico.

3.3 Considerações Éticas

Este subprojeto foi aprovado *Ad Referendum* pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 23/07/2015. Todos os pacientes incluídos, bem como os voluntários saudáveis do grupo controle, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide Anexos) quando de sua inclusão no presente estudo.

3.4 Diagnóstico da MNC no InCor: A Importância da Probabilidade Pré-teste

Diante da suspeita clínica de MNC, a ecocardiografia geralmente é o primeiro exame de imagem preconizado pelo fluxograma diagnóstico do ambulatório específico de nosso hospital terciário, sendo considerado positivo quando obedecidos os critérios definidos por Jenni et al. em 2001⁽²⁰⁾. Os casos positivos são, então, submetidos à RMC para confirmar a extensão das trabeculações ventriculares, sendo utilizados os critérios diagnósticos definidos por Petersen et al. em 2005⁽¹¹⁾: leia-se uma relação

da espessura miocárdica não compactada sobre a compactada superior a 2,3 (Figura 1).

Figura 1 - Paciente do sexo masculino, 54 anos, com antecedentes familiares de miocardiopatia não compactada (MNC), apresentando arritmias ventriculares no Holter e fração de ejeção (FE) de 45% pela ressonância magnética. Cine-ressonância em duas câmaras (à esquerda) e quatro câmaras (à direita) evidenciam hipertrabeculação ventricular, com relação da espessura miocárdica não compactada (NC) sobre a espessura compactada (C) do ventrículo esquerdo, medindo 2,7 no eixo quatro câmaras, compatível com MNC, segundo critérios definidos por Petersen et al. (2005)¹¹

É importante salientar que o diagnóstico por imagem da MNC só é considerado diante de uma alta probabilidade clínica pré-teste da doença. Nessa análise, são considerados a presença de sintomas classicamente relacionados à MNC (por exemplo, síncope, arritmias e eventos tromboembólicos), disfunção ventricular esquerda, ausência de outra cardiopatia estrutural ou funcional conhecida, distúrbio neuromuscular coexistente e / ou história familiar de MNC.

3.5 Ressonância Magnética Cardíaca: Aspectos técnicos

Todos os estudos foram realizados em equipamento de RMC com 1,5 T (Philips Achieva, Best, Holanda). As imagens de cine-ressonância e RT foram obtidas conforme protocolo-padrão descrito em estudos anteriores (21,22). O mapeamento T1 foi realizado usando uma sequência conhecida como Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI), com padrão de amostragem 3(3)3(3)5, ou seja, os pulsos de inversão da magnetização longitudinal foram aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos, seguindo a sequência: três imagens adquiridas, três batimentos de pausa (sem imagens), mais três imagens adquiridas, mais três batimentos de pausa e cinco imagens adquiridas ao final. Os seguintes parâmetros foram utilizados: espessura de 10 mm, campo de visão 300x300mm, matriz 152x150, flip angle 40, tempo de inversão (TI) mínimo de 60 ms e incremento de TI 150 ms.

Para o mapeamento T1, inicialmente as imagens foram adquiridas no eixo curto (segmentos basal, médio e apical), sem contraste paramagnético (T1 nativo ou pré-contraste), seguidas de uma segunda aquisição (T1 pós-contraste) 15 minutos após injeção de um bolus intravenoso (0,2 mmol/kg de peso corporal) de contraste baseado em gadolínio (Dotarem®, Guerbet Aulnay-Sous-Bois - França). A aquisição do segmento basal foi cuidadosamente planejada para evitar a via de saída do ventrículo esquerdo (VE). Embora a excelente resolução espacial do método permita uma adequada caracterização das trabéculas, um cuidado

semelhante foi realizado para o desenho dos contornos miocárdicos e delimitação do ROI (region of interest) na avaliação das imagens, a fim de evitar a contaminação do contraste na cavidade entre as trabéculas, especialmente nas camadas miocárdicas mais finas (Figura 2).

VD: Ventrículo direito. VE: Ventrículo esquerdo. AD: Átrio direito. AE: Átrio esquerdo. Ao: Aorta.

Figura 2 - Mapeamento T1 em um paciente com miocardiopatia não compactada (MNC). (a) Mapa colorido (MOLLI) do T1 nativo (pré-contraste) de um corte médio ventricular do coração em eixo curto. (b) Traçados manuais epicárdico (linha verde) e endocárdico (linha vermelha) da camada compactada do ventrículo esquerdo, delimitando o ROI (region of interest) da análise realizada no eixo curto ventricular (as trabeculações não foram incluídas na análise). Cine-ressonância em quatro câmaras (c) e via de saída do ventrículo esquerdo (d) ilustram a excelente resolução espacial do método na caracterização das trabeculações ventriculares do caso

3.6 Análise das Imagens

Todas as imagens de RMC foram analisadas utilizando-se o software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, Canadá) pelo pesquisador responsável e revisadas pelo orientador da pesquisa. Os volumes sistólico e diastólico finais (VSF e VDF), massa e fração de ejeção (FE) do VE foram medidos por métodos padrão ⁽²³⁾. O padrão de realce tardio foi classificado como subendocárdico, mesocárdico, subepicárdico ou transmural. O mapeamento T1 foi realizado por ajuste de curva não linear, utilizando-se a intensidade do sinal e o tempo após a inversão para cada imagem, conforme descrito em publicações anteriores ^(21,24). O VEC foi então calculado, utilizando-se o coeficiente de partição (λ) e o hematócrito (HT) do paciente (colhido em até 15 dias antes ou depois da RMC) da seguinte maneira:

$$(1) \quad R1 = 1/T1$$

$$(2) \quad \Delta R1 = R1_{\text{pós}} - R1_{\text{pré}}$$

$$(3) \quad \lambda = \Delta R1_{\text{miocárdio}} / \Delta R1_{\text{sangue}}$$

$$(4) \quad \text{VEC} = \lambda \cdot (100 - \text{HT})$$

É de cabal importância afirmar aqui que apenas a camada compactada (ou espessura compactada) foi incluída na delimitação do ROI para análise, sendo as trabeculações (ou seja, a camada ou espessura não compactada) excluídas da avaliação (Figura 2b). Outrossim, o mapeamento T1 nativo (sem contraste paramagnético) e a quantificação do VEC foram

apenas analisados nos segmentos sem fibrose macroscópica detectada pela técnica de realce tardio. Para tal fim, as imagens do realce e do mapa T1 em eixo curto foram segmentadas conforme o modelo de segmentação da *American Heart Association* (AHA), sendo os segmentos com qualquer realce positivo excluídos da análise. Conforme recomendado ⁽¹¹⁾, o ápice (segmento 17) foi excluído de nossa análise, haja vista que seja habitualmente muito fino em pacientes com MNC ⁽¹⁵⁾.

Na avaliação subjetiva, as camadas miocárdicas compactadas do VE localizadas em regiões com trabéculas proeminentes e recessos intertrabeculares profundos foram chamadas de segmentos miocárdicos não compactados (SNC) e, inversamente, segmentos miocárdicos localizados em regiões sem trabeculações significativas (geralmente com menos da metade de seu maior eixo com trabéculas visíveis) foram classificados como segmentos miocárdicos compactados (SC). Tencionando-se avaliar objetivamente a eventual associação entre os marcadores teciduais e o grau de trabeculação ventricular, a relação entre as espessuras não compacta e compactada (relação NC/C) no final da diástole foi medida para cada um dos 16 segmentos, sendo a maior relação NC/C (superior a 2,3) utilizada como critério diagnóstico positivo para MNC ⁽¹¹⁾.

3.7 Holter 24h

A monitoração ambulatorial do eletrocardiograma (Holter) de 24 horas foi a estratégia utilizada para investigar a presença de arritmias ventriculares (AV) em todos os pacientes selecionados. Para análise dos subgrupos, os pacientes foram classificados como positivos para AV quando apresentaram taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ou taquicardia ventricular sustentada (TVS).

3.8 Análise Estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão e frequência (porcentagem).

A normalidade foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações foram feitas usando teste t entre duas amostras pareadas (teste de Wilcoxon) e teste Qui-quadrado (ou teste exato de Fisher) para dados contínuos e categóricos, respectivamente.

As associações entre FE do VE, características clínicas e parâmetros da RMC foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A análise de regressão linear foi utilizada para investigar a relação entre a FE do VE e as seguintes variáveis: idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), risco cardiovascular (pontuação de risco de Framingham), medicações em uso, relação NC:C máxima, presença de realce tardio, mapa

T1 nativo e VEC. Para evitar superposição, apenas variáveis significativas ($p < 0,05$) em modelos de regressão univariada foram incluídas no modelo de regressão multivariada.

Subgrupos de pacientes com realce tardio positivo e negativo também foram criados para investigar a relação da fibrose intersticial difusa do miocárdio e AV. As diferenças desses subgrupos foram examinadas usando análise de variância (ANOVA) unidirecional com testes de Bonferroni (post-hoc), conforme necessário, corrigindo-se valores de p para comparações múltiplas.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico R (www.r-project.org) e um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características Clínicas

As características clínicas dos pacientes com MNC ($n = 36$) e controles saudáveis ($n = 18$) estão resumidas na Tabela 1. Estão expressos, em valores absolutos e proporcionais, o número de indivíduos de cada grupo cujos principais sintomas, fatores de risco cardiovasculares e antecedentes patológicos constavam no prontuário médico até a última consulta prévia à realização do exame de RMC.

Os dois grupos foram pareados por idade e sexo (41 ± 13 anos para o controle *versus* 41 ± 16 anos para o grupo doente, com 61% de homens para ambos os grupos). Dos 36 pacientes, 16 (44%) tinham antecedente familiar positivo para MNC, 11 tiveram AV (31%) durante o monitoramento Holter 24h e 3 (8%) apresentaram evento tromboembólico prévio.

Tabela 1 - Dados demográficos, fatores de risco, sintomas e antecedentes significativos em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC)

	Controles (n=18)	Pacientes com MNC (n=36)	Valor-p
Idade em anos	41 ± 13	41 ± 16	0,95
Sexo masculino, n (%)	11 (61)	22 (61)	-
IMC, kg/m ²	25 ± 3	27 ± 5	0,09
Hipertensão estágio 1, n (%)	-	17 (47)	-
Diabetes mellitus tipo II, n (%)	-	4 (7)	-
Dislipidemia, n (%)	-	12 (33)	-
Tabagismo, n (%)	-	7 (19)	-
Dispneia, n (%)	-	8 (22)	-
Palpitações, n (%)	-	12 (33)	-
Precordialgia, n (%)	-	10 (28)	-
Síncope, n (%)	-	5 (14)	-
AF + para MNC, n (%)	-	16 (44)	-
Evento tromboembólico, n (%)	-	3 (8)	-
CF NYHA I, n (%)	-	26 (72)	-
AV no Holter 24h, n (%)	-	11 (31)	-
Internação* por ICC, n (%)	-	8 (22)	-

Valores são expressos como n(%) e média ± desvio-padrão, conforme indicado.

*Internação nos últimos 12 meses prévios à RMC.

IMC: Índice de massa corpórea. MNC: Miocardiopatia não compactada. AF: Antecedente familiar. CF: Classe funcional. NYHA: New York Heart Association. AV: arritmia ventricular.

Conforme demonstrado, a maioria dos pacientes foi classificada como classe funcional NYHA I (72%) e estava recebendo terapia médica otimizada, seguindo os protocolos do ambulatório de insuficiência cardíaca da instituição. As principais medicações em uso pelos pacientes na ocasião do exame de RMC estão citadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Medicações em uso atual na ocasião do exame de ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC)

	Controles (n=18)	Pacientes com MNC (n=36)	Valor-p
Betabloqueador, n (%)	-	27 (75)	-
IECA ou BRA, n (%)	-	32 (89)	-
Diurético, n (%)	-	16 (44)	-
Anticoagulante oral, n (%)	-	20 (56)	-

Valores são expressos como n(%) e média $\pm$ desvio-padrão, conforme indicado.

RMC: Ressonância magnética cardiovascular. MNC: Miocardiopatia não compactada. IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: Bloqueador dos receptores de angiotensina II.

4.2 Parâmetros Morfofuncionais e Fibrose Miocárdica Focal pela RMC

Os pacientes com MNC apresentaram valores significativamente maiores de VSF e VDF do VE ($p < 0,001$) e menores índices de FE do VE ($42 \pm 10\%$ vs $63 \pm 5\%$, $p < 0,001$) e do VD ($49 \pm 12\%$ vs $60 \pm 4\%$, $p < 0,001$) em comparação com o grupo controle (Tabela 2). A morfologia do VE nos pacientes com MNC foi mais excêntrica e dilatada do que no grupo controle, expressa pelas baixas espessura relativa da parede ($0,22 \pm 0,07$) e relação massa / volume do VE ($0,58 \pm 0,14$ g/ml). O número de segmentos do VE com relação NC/C > 2,3 e a média da relação NC:C máxima foram $8,8 \pm 2,3$ e $5,7 \pm 1,4$, respectivamente.

Tabela 3 - Principais achados na ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC)

	Controles (n=18)	Pacientes com MNC (n=36)	Valor-p
DDFVE (ml/m ²)	71 ± 11	115 ± 42	<0,001
DSFVE (ml/m ²)	26 ± 5	64 ± 31	<0,001
FEVE (%)	63 ± 5	42 ± 11	<0,001
Índice de massa VE (g/m ²)	56 ± 10	65 ± 22	0,17
Massa VE / VDFVE (g/ml)	0,79 ± 0.13	0,58 ± 0.14	<0,001
ERP	0,33 ± 0.07	0,22 ± 0.07	<0,001
DDFVD (ml/m ²)	78 ± 13	84 ± 28	0,85
DSFVD (ml/m ²)	32 ± 8	44 ± 22	0,02
FEVD (%)	60 ± 4	49 ± 12	<0,001
Relação NC/C máxima	-	5.7 ± 1.4	-
Nº segmentos NC/C>2,3	-	8.8 ± 2.3	-
Realce tardio +	-	12 (33)	-
Nº segmentos com RT +	-	78 (14)	-

Valores são expressos como n(%) e média ± desvio-padrão.

RMC: Ressonância magnética cardiovascular. MNC: Miocardiopatia não compactada. DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (indexado). DSFVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (indexado). FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: Ventrículo esquerdo. VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo. ERP: Espessura relativa de parede do VE. DDFVD: Diâmetro diastólico final do ventrículo direito (indexado). DSFVD: Diâmetro sistólico final do ventrículo direito (indexado). FEVD: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. NC/C: relação das espessuras não compactada/compactada do ventrículo esquerdo. RT: Realce tardio.

Doze pacientes (33%) apresentaram fibrose miocárdica focal (realce tardio positivo), que esteve presente em 78 dos 576 segmentos ventriculares avaliados (14%). Os padrões de realce tardio observados incluíram padrão mesocárdico (54% dos 78 segmentos com RT positivo), epicárdico (36%) e transmural (10%), predominando nos segmentos septais (40% do total de segmentos com RT positivo).

4.3 Mapeamento T1 e Fibrose Miocárdica Intersticial Difusa pela RMC

Os pacientes com MNC apresentaram valores de T1 nativo (prévio à injeção de contraste) discretamente superiores aos controles ($1.024 \pm 43\text{ms}$ vs $995 \pm 22\text{ms}$, $p = 0,01$), conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Boxplot mostrando as diferenças nos valores de T1 nativo entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) e controles

Para a estimativa da fração de VEC, esta diferença mostrou-se substancialmente superior ($28,0 \pm 4,5\%$ vs. $23,5 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$), conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Boxplot mostrando as diferenças na fração do volume extracelular (VEC) entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) e controles

Tais diferenças entre os valores de mapa T1 nativo e VEC nos pacientes com MNC em comparação com controles saudáveis foram encontradas sobretudo nos segmentos apicais, na parede inferior e no septo (Figura 5).

Figura 5 - Representações dos segmentos cardíacos (bullseye plot) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC) mostram em escala de cores: (a) médias de valores do T1 nativo (ms); (b) fração do volume extracelular (VEC) em porcentagem (%); (c) relação não compactada/compactada (NC/C) máxima e (d) porcentagem de segmentos com relação NC/C superior a 2,3 (%)

Também foi observado um VEC significativamente aumentado ao se comparar apenas os segmentos não compactados dos pacientes com os segmentos correspondentes em indivíduos do grupo controle (26,9% vs. 23,4%, $p < 0,001$). Destaca-se ainda que, em pacientes com MNC, nem os valores de mapa T1 nativo nem de VEC foram significativamente diferentes ao se comparar entre si segmentos não compactados (SNC) e compactados (SC) ($1.021,3 \pm 61,8\text{ms}$ vs. $1.020,8 \pm 75,5\text{ ms}$, $p = 0,9$; $28,2 \pm 4,9\%$ vs. $27,8 \pm 4,9\%$, $p = 0,39$), não havendo também associação significativa entre o grau das trabeculações (pela relação NC/C) e os valores de mapa T1 obtidos (Figura 4).

Em comparação com os controles, tanto pacientes com RT positivo como sem realce tardio evidente (RT negativo) apresentaram VEC significativamente aumentado: $31,6\% \pm 5,0$ para o grupo com RT positivo e $26,2\% \pm 3,0$ para o grupo com RT negativo, ambos com $p < 0,05$.

Em relação à função ventricular esquerda, 12 (33%) dos 36 pacientes com MNC apresentaram função ventricular esquerda preservada ($FE \geq 50\%$); sendo que, nesse subgrupo de pacientes, o VEC não foi significativamente diferente quando comparado aos controles ($p=0,55$), ao contrário do observado no subgrupo com disfunção ventricular ($FE < 50\%$) em relação aos mesmos controles ($p=0,006$), conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 - Boxplot mostrando as diferenças na fração do volume extracelular (VEC) entre controles e pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) com (fração de ejeção inferior a 50%) e sem (fração de ejeção igual ou superior a 50%) disfunção ventricular esquerda

4.4 Correlações entre Mapa T1 e Características Clínicas em Pacientes com MNC

Tanto os valores de mapa T1 nativo como de VEC correlacionaram-se significativamente com a FE do VE ($r = -0,38$, $p = 0,02$ e $r = -0,67$, $p < 0,001$, respectivamente) em pacientes com MNC. O uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e a presença/extensão de realce tardio (expressa pela porcentagem de massa de fibrose em relação à massa total do VE) também foram associados à FE do VE em modelos de regressão linear univariada (Tabela 4). Em tal análise, somente o VEC permaneceu um preditor significativo para as diferenças de FE em pacientes com MNC ($\beta = -1,3$, $p = 0,003$).

Tabela 4 - Análise univariada dos determinantes da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC)

Variáveis	Análise Univariada	
	Coefficiente β	Valor-p
Idade, anos	-0,2	0,13
Sexo masculino	2,4	0,51
IMC, kg/m ²	0,2	0,58
ERF	-0,2	0,13
Betabloqueador	-12,1	0,002
IECA ou BRA	-14,4	0,009
Relação NC/C máxima	-2,2	0,09
RT+ (% massa VE)	-0,9	0,04
T1 Nativo	-0,08	0,09
VEC	-1,8	<0,001

MNC: Miocardiopatia não compactada. VE: Ventrículo esquerdo. IMC: Índice de massa corpórea. ERF: Escore de risco de Framingham. IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: Bloqueador dos receptores de angiotensina II. NC/C: não compactada/compactada. RT: Realce tardio. VEC: Volume extracelular.

Houve também uma interessante tendência para que a terapia betabloqueadora fosse um modificador de efeito sobre a associação entre VEC e FEVE ($\beta = 4,1$, intervalo de confiança de 95%, -0,6 a 8,8), porém com valor p alto (0,08) (Figura 7).

Figura 7 - Gráfico ilustrando as correlações entre o volume extracelular (VEC) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre pacientes com MNC (miocardiopatia não compactada) sem (linha azul) e com (linha ameixa) terapia betabloqueadora

É importante salientar que não houve correlações significativas entre os valores de mapa T1 nativo ou VEC com a relação NC/C para cada segmento ($r = 0,26$ e $p = 0,12$ para ambos).

Arritmias ventriculares (AV) foram encontradas em 11 pacientes (cinco com FE preservada e seis pacientes com disfunção do VE). Curiosamente, não foi detectada fibrose macroscópica pelo RT em cinco pacientes (45%) com AV detectadas. Por outro lado, o VEC médio em pacientes com AV foi significativamente maior quando comparado com pacientes com MNC sem AV, independente da presença de RT (27,7% vs 25,8%, $p = 0,002$ para realce tardio negativo, 33,9% vs 28,8%, $p < 0,001$ para realce positivo) (Figura 8).

Nota: As correlações entre os cinco subgrupos representados mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), entre todos os estratos entre si.

Figura 8 - Gráfico ilustrando as diferenças no volume extracelular (VEC) entre indivíduos controle e pacientes com miocardiopatia não compactada (MNC) e realce tardio positivo (RT+) e negativo (RT-) em relação à presença (AV+) ou ausência (AV-) de arritmias ventriculares (AV) pelo Holter de 24h

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a demonstrar alterações difusas nas características teciduais miocárdicas pelo mapeamento T1 pré e pós-contraste em pacientes com MNC, incluindo alterações no VEC em regiões miocárdicas sem fibrose focal pela técnica de realce tardio. Os principais achados incluíram: (1) pacientes com MNC apresentaram maiores valores de T1 nativo e VEC em comparação com os controles, salientando-se que as alterações no T1 nativo foram relativamente menores em comparação às do VEC; (2) em relação ao VEC das regiões avaliadas (sem fibrose macroscópica), o aumento observado é válido tanto para pacientes que apresentaram outras áreas com realce positivo como para aqueles com miocárdio normal pela técnica de realce tardio; (3) um VEC expandido foi associado com disfunção ventricular e arritmias ventriculares na MNC.

Tendo em vista que o aumento do VEC nos pacientes com MNC (cerca de 20% em relação aos controles) foi significativamente mais proeminente em relação ao aumento dos valores de T1 nativo (cerca de 3% em relação aos normais), dados da literatura recente sugerem que esse perfil de aumento está mais provavelmente associado a uma expansão da matriz extracelular por fibrose intersticial do que por edema miocárdico, nos quais as alterações do T1 nativas são geralmente maiores que as do VEC^(16,25). É importante salientar que tais resultados estão alinhados com

estudos anatomopatológicos anteriores que documentaram alterações intersticiais difusas (fibrose microscópica) em corações com MNC ^(20,26).

Na mesma linha de envolvimento miocárdico difuso, também foram encontradas alterações do T1 nativo e do VEC em pacientes com e sem fibrose focal (macroscópica). Dados de um estudo recente com mapeamento T1 em pacientes com MNC ⁽²⁷⁾, avaliando apenas o T1 nativo, também descreveram alterações semelhantes em pacientes sem fibrose focal pela técnica de realce tardio. No entanto, no referido estudo, tais alterações não foram relacionadas à fibrose intersticial difusa, tendo em vista a ausência de medidas de VEC.

Em relação aos achados de fibrose miocárdica focal, os dados observados no presente estudo estão em consonância com a literatura atual quanto à prevalência de RT positivo em pacientes com MNC, com predomínio mesocárdico e septal ^(14,28). Histologicamente, o realce tardio macroscópico geralmente está relacionado à fibrose de reposição (depósito de tecido fibrótico substituindo miócitos que sofreram miocitólise) em diversas miocardiopatias ^(29,30), o que é tido como algo irreversível mesmo após o tratamento. Por outro lado, o mapeamento T1 desempenha um importante papel no reconhecimento de alterações miocárdicas difusas subclínicas ^(31–33), potencialmente tratáveis. Destarte, os dados aqui descritos lançam novas perspectivas sobre alguns aspectos da fisiopatologia pouco conhecida da MNC e reforçam o papel potencial do mapeamento T1 no diagnóstico precoce da atividade fibrótica incipiente na MNC, com

importância incremental à difundida técnica de realce tardio que, geralmente, é um marcador de dano irreversível e doença avançada.

Também foi demonstrado que o VEC na MNC esteve fortemente associado à função sistólica do VE, sendo o único preditor independente de disfunção sistólica na análise multivariada. Esses achados estão de acordo com aqueles encontrados em outras cardiomiopatias, nas quais foi demonstrada uma forte relação entre mapeamento T1 anormal, remodelamento ventricular e piores desfechos clínicos ^(34–36).

Não obstante o presente estudo não ter sido desenhado para tal análise, foi encontrado uma interessante associação entre a terapia com betabloqueadores e relação entre o VEC expandido e a disfunção sistólica do VE: pequenas alterações no ECV foram associadas à maior disfunção sistólica do VE em pacientes com MNC sem uso de betabloqueadores em relação àqueles que faziam uso dessas drogas. Embora apenas uma tendência (sem relevância estatística, mas sugerida por um efeito marginal) tenha sido observada, esses dados dialogam com outros estudos (com pequena casuística) anteriormente publicados que relacionaram o efeito benéfico da terapia betabloqueadora em pacientes com MNC na limitação do remodelamento ventricular adverso do VE ⁽³⁷⁾ e na modulação positiva do metabolismo cardíaco ⁽³⁸⁾.

Outro ponto de central importância dos resultados descritos refere-se à associação encontrada entre VEC aumentado e arritmias ventriculares em pacientes com MNC, de forma independente da fibrose focal pela técnica de RT, classicamente descrita como substrato arritmogênico. Alinhado com

esse mesmo entendimento, um estudo recente ⁽³⁹⁾ avaliou o impacto eletrocardiográfico da fibrose intersticial difusa do miocárdio (aferida pelo mapeamento T1) e da fibrose macroscópica (pelo RT) e descreveu a existência de complexos QRS com menor voltagem e duração em pacientes com ECV expandido (por fibrose intersticial) e intervalos QT mais longos em pacientes com fibrose focal pelo RT positivo. Do mesmo modo, em uma pequena coorte de nove pacientes com MNC ⁽⁴⁰⁾, na qual foram avaliados aspectos eletrofisiológicos e resultados de ablação por cateter, um paciente (sem fibrose macroscópica pelo realce tardio) apresentou índices anormais de mapeamento T1 sugestivos de fibrose intersticial em segmentos miocárdicos com baixa tensão unipolar no estudo eletrofisiológico. Na prática clínica, tais anormalidades eletrofisiológicas vêm sendo associadas a piores resultados adversos e, portanto, tais descobertas podem dar suporte a um potencial valor da fibrose intersticial (avaliada pelo mapeamento T1) na patogênese das arritmias ventriculares em pacientes com MNC, de forma incremental ao realce tardio na estratificação de risco desses pacientes.

5.1 Limitações

Algumas limitações do presente estudo merecem citação. Em primeiro lugar, embora o ROI tenha sido cuidadosamente desenhado na análise das imagens no mapeamento T1, a avaliação dos segmentos apicais (com extensa trabeculação e camadas compactadas mais finas) pode sofrer alguma contaminação do sangue em razão da resolução espacial limitada

do método, com maiores valores de VEC nessas áreas. No entanto, a relação média NC/C nesses segmentos foi razoável (3,8 mm) em comparação com a resolução espacial da RMC (cerca de 2,0 mm ⁽⁴¹⁾) e, além disso, não houve associação entre os valores do mapeamento T1 e o grau de trabeculação medido pela relação NC:C para cada segmento. Em segundo lugar, a amostra relativamente pequena é uma limitação real, embora seja a MNC isolada uma condição descrita como rara. Em relação ao efeito modificador da terapia com betabloqueadores na relação entre VEC e disfunção ventricular, apesar do grande intervalo de confiança do termo de interação na análise de variância, a evidência do estudo é limitada e não foi estatisticamente significativa ($p = 0,08$), sendo penalizada pelo tamanho da amostra. Tais achados devem ser encarados com extrema cautela, haja vista que o presente estudo não tenha sido desenhado para tal e, por conseguinte, não tem poder suficiente para tal análise. Da mesma forma, impõe-se o reconhecimento de que os resultados da análise multivariada devem ser interpretados como uma análise exploratória dos dados, prestando-se à geração de hipóteses, e não ao teste ou confirmações dos mesmos (como em outras técnicas estatísticas confirmatórias).

Por fim, embora a caracterização tecidual pelo mapeamento T1 possa dar suporte ao potencial valor dessa técnica no refino da estratificação de risco por imagem de pacientes com MNC, fornecendo novos conhecimentos sobre a fisiopatologia pouco conhecida da doença, os

achados aqui descritos deverão ser validados por futuros estudos prospectivos controlados com coortes de pacientes maiores.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, pacientes com diagnóstico de miocardiopatia não compactada apresentaram valores de T1 nativo e volume extracelular significativamente maiores em relação aos valores encontrados nos controles (voluntários saudáveis), o que sugere uma expansão miocárdica possivelmente relacionada a algum grau de fibrose intersticial difusa nesses pacientes.

Tais marcadores teciduais (T1 nativo e volume extracelular) relacionaram-se fortemente com a função ventricular esquerda (observada pela ressonância magnética) e com as arritmias ventriculares (registradas pelo Holter 24h) observadas nos pacientes avaliados, com valor incremental à técnica de realce tardio. Na análise de subgrupos de pacientes com miocardiopatia não compactada, aqueles com disfunção ventricular esquerda ou arritmias ventriculares apresentaram valores de volume extracelular significativamente superiores aos controles e àqueles sem disfunção ou arritmias ventriculares diagnosticadas.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol.* 1984;53(11):1733-4.
2. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(17):1840-50.
3. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: A distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J.* 2011;32(12):1446-56.
4. Kawel N, Nacif M, Arai AE, Gomes AS, Hundley WG, Johnson WC, et al. Trabeculated (Noncompacted) and compact myocardium in adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):357-66.
5. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction: Reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1266-75.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary

- Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
7. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitter J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(20):2166-81.
 8. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction: A 25-Year Odyssey. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):363-75.
 9. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, Van Der Smagt JJ, Phefferkorn JE, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(3):232-9.
 10. Petersen SE. CMR and LV noncompaction: does it matter how we measure trabeculations? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:941–943.
 11. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5.
 12. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104.

13. White JA, Patel MR. The Role of Cardiovascular MRI in Heart Failure and the Cardiomyopathies. *Cardiol Clin.* 2007;25(1):71-95.
14. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, Masci PG, Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):170-6.
15. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res.* 2016;119(2):277-99.
16. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(1):67-81.
17. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1268-78.
18. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah R V., Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: Relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):672-83.
19. Gai ND, Stehning C, Nacif M, Bluemke DA. Modified Look-Locker T 1 Evaluation Using Bloch Simulations : Human and Phantom Validation. 2013;69(2):329-36.

20. Jenni R. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* [Internet]. 2001;86(6):666-71.
21. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013;15(1):78.
22. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):475-84.
23. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013;15(1):35.
24. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):92.

25. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.
26. Ottaviani G, Maria A, Rajapreyar IN, Zhao B, Radovancevic R, Loyalka P, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in end-stage heart failure patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(4):293-9.
27. Zhou H, Lin X, Fang L, Zhao X, Ding H, Chen W, et al. Characterization of Compacted Myocardial Abnormalities by Cardiac Magnetic Resonance With Native T1 Mapping in Left Ventricular Non-Compaction Patients - A Comparison With Late Gadolinium Enhancement. *Circ J*. 2016;80(1):1210-6.
28. Wan J, Zhao S, Cheng H, Lu M, Jiang S, Yin G, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):20.
29. Moon JCC, 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):2260-4.
30. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.

31. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T_1 and T_2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):797-803.
32. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec; [Epub ahead of print]. Disponível em: <http://www.imaging.onlinejacc.org/content/early/2016/12/08/j.jcmg.2016.10.007>
33. Roux C, Kachenoura N, Raissuni Z, Mousseaux E, Young J, Graves MJ, et al. Effects of cortisol on the heart: characterization of myocardial involvement in cushing's disease by longitudinal cardiac MRI T_1 mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Jan;45(1):147-56.
34. Duca F, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Schwaiger ML, Marzluf BA, et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec; [Epub ahead of print]. Disponível em: <http://circimaging.ahajournals.org/content/9/12/e005277>
35. Nakamori S, Alakbarli J, Bellm S, Motiwala SR, Addae G, Manning WJ, et al. Native T_1 value in the remote myocardium is independently associated with left ventricular dysfunction in patients with prior myocardial infarction. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Feb; [Epub ahead of print]. Disponível em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.25652/pdf>

36. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu C-Y, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40-50.
37. Li J, Franke J, Pribe-Wolferts R, Meder B, Ehlermann P, Mereles D, et al. Effects of β -blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(3):241-9.
38. Tavares de Melo MD, Assuncao Jr AN, Dantas Jr RN, Araújo-Filho, JAB, et al. Decreased glycolytic metabolism in non-compaction cardiomyopathy by 18 F-fluoro- 2-deoxyglucose positron emission tomography: new insights into pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):915-21.
39. Inoue YY, Ambale-Venkatesh B, Mewton N, Volpe GJ, Ohyama Y, Sharma RK, et al. Electrocardiographic Impact of Myocardial Diffuse Fibrosis and Scar: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Radiology*. 2017;282(3):690-8.
40. Muser D, Liang JJ, Witschey WR, Pathak RK, Castro S, Magnani S, et al. Ventricular arrhythmias associated with left ventricular noncompaction: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Hear Rhythm [Internet]*. 2017;14(2):166-75.
41. Plein S, Schwitter J, Suerder D, Greenwood JP, Boesiger P. UKPMC Funders Group comparison with 1 . 5 Tesla. *Imaging*. 2008;249(2):493-500.

Apêndice

Apêndice

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA – QUANTIFICAÇÃO DO MAPA T1 E DO VOLUME EXTRACELULAR MIOCÁRDICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES COM MIOCÁRDIO NÃO COMPACTADO

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr José Rodrigues Parga Filho
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente - InCor-FMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36255
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Ressonância Magnética.

2.1 PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. José de Arimatéia Batista Araújo Filho
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente - InCor- HCFMUSP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 142388
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração-InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: O protocolo apresentará duração de 24 meses.

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

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) - Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que pretende avaliar o tecido cardíaco acometido pela miocardiopatia não-compactada.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados - Será realizado uma ressonância magnética, método sem uso de radiação. Durante o exame o paciente é deitado numa maca que desliza para dentro de um tubo. O paciente deve evitar fazer movimentos e manter a respiração conforme orientação do técnico que realizará o exame. Será realizada punção de uma veia para injetar contraste (gadolínio). É recomendado jejum prévio de 3h. O exame demorará em torno de 30 minutos.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados - A substância que será injetada na veia, poderá causar alguns efeitos colaterais em alguns pacientes, como dor de cabeça, enjoo e, mais raramente, provocar reação alérgica (urticária, edema, chiado). Pessoas com claustrofobia (medo de lugares pequenos) podem sentir desconforto dentro do aparelho de ressonância. O aparelho emite sons de batidas repetidas e rápidas, por isso você receberá protetores auditivos para amenizar o barulho.

5 – Benefícios para o participante - O paciente ajudará a realizar um estudo que investigará a sua doença e suas complicações.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar- Não se aplica.

7 – Garantia de acesso- em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Rodrigues Parga Filho, que pode ser encontrado no endereço Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Setor de Ressonância Magnética Telefone(s) 2661-5355 ou 2661-5604. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcfmusp.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações- não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “QUANTIFICAÇÃO DO MAPA T1 E DO VOLUME EXTRACELULAR MIOCÁRDICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES COM MIOCÁRDIO NÃO COMPACTADO”.

Eu discuti com o Dr. José de Arimatéia Batista Araújo Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____