

**Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite:
Um Estudo de Caso-controle**

Dissertação de Mestrado

Tiago Bartzen Pereira

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite:
Um Estudo de Caso-controle

Autor: Tiago Bartzen Pereira
Orientador: Dr. Luís Beck da Silva Neto
Coorientador: Dr. Paulo Roberto Schwartzman

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre
2020

Pereira, Tiago Bartzen

Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite: Um
Estudo de Caso-controle / Tiago Bartzen Pereira. --
2020.

85 f.

Orientador: Luís Beck da Silva Neto.

Coorientador: Paulo Roberto Schvartzman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Miocardite. 2. Ressonância Magnética Cardíaca.
3. Mapa T1. 4. Mapa T2. 5. Caso-controle. I. Beck da
Silva Neto, Luís, orient. II. Schvartzman, Paulo
Roberto, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, *Maria Lourdes e Carlos Alberto*, meus grandes exemplos de amor e dedicação. Meus eternos professores que ensinaram que o estudo vem sempre em primeiro lugar. Obrigado por tudo.

Às minhas irmãs *Renata e Gabriela*, pelo eterno apoio nos desafios da vida. A *Gabriela* um agradecimento especial pela ajuda na revisão e elaboração do trabalho.

À minha noiva *Thaís*, pelo amor, carinho, apoio e incentivo para encarar de frente essa jornada. A tua participação na minha vida estimulou muito meu crescimento pessoal e profissional. Essa conquista foi nossa.

Ao meu orientador *Prof Dr Luís Beck da Silva Neto* pela amizade, paciência, dedicação e por ensinar a arte de passar a mensagem de forma clara e objetiva. Sem dúvidas esse trabalho contribuiu muito para meu enriquecimento acadêmico.

Ao meu coorientador *Dr Paulo Roberto Schvartzmann* pela amizade, disponibilidade para a análise dos exames, ajuda nos momentos de dúvidas e estímulo ao estudo dessa promissora área da imagem cardiovascular.

Aos meus colegas e amigos *Maurício Balk, Luciano Giordani e Victória Ramos* pela colaboração e ajuda na coleta dos dados e elaboração do trabalho.

A toda a equipe de professores e funcionários do *Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul* e a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização desse trabalho.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos”.

Friedrich Nietzsche

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
RESUMO	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. Miocardite.....	14
2.1.1. Definição	14
2.1.2. Fisiopatologia	14
2.1.3. Etiologia	15
2.1.4. Epidemiologia	15
2.1.5. Apresentação Clínica.....	16
2.1.6. Diagnóstico	17
2.1.7. Biópsia.....	19
2.1.8. Tratamento.....	20
3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.....	20
3.2.1 T2 Ponderado.....	21
3.2.2 Realce Precoce.....	22
3.2.3 Realce Tardio.....	22
3.2.4 Limitações do Realce Tardio	23

4. MAPAS PARAMÉTRICOS.....	25
4.3.1 Mapa T1.....	24
4.3.2 T1 pós contraste.....	27
4.3.3 Volume Extracelular.....	27
4.3.4 Mapa T2.....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	30
6. ARTIGO EM INGLÊS	36
7. ARTIGO EM PORTUGUÊS	55
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
9. ANEXOS.....	73
ANEXO A.....	73
ANEXO B.....	74
ANEXO C.....	75
ANEXO D	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASC	Autoanticorpos séricos cardíacos
AINES	Anti-inflamatório não esteroide
BEM	Biópsia endomiocárdica
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
CLL	Critérios de Lake Louise
CMD	Cardiomiopatia dilatada
DAC	Doença arterial coronariana
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
ESC	Sociedade Européia de Cardiologia
GRE	Eco gradiente
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
INRA	Inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina

MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
PET-CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RT	Realce tardio
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery
SARS-Cov-2	Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2
SASHA	Saturation Recovery Single-shot Acquisition
ShMOLLI	Modified-Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery
TSE	Turbo Spin Echo
VEC	Volume extracelular

RESUMO

Miocardite aguda é uma doença comum e de difícil diagnóstico. Realce tardio com gadolínio (RT) tem sido o método mais utilizado para o diagnóstico por ressonância magnética cardíaca. Entretanto, esse método utiliza contraste e não avalia adequadamente o envolvimento difuso do miocárdio; apenas regional. O objetivo principal do estudo é comparar paredes do miocárdio não afetadas por RT dos casos com controles, usando Mapa T1 (MT1) e Mapa T2 (MT2). Foram estudados 22 casos e 18 controles. Análise incluiu: RT, MT1, MT2 e Relação T2/Músculo esquelético. As paredes não afetadas dos casos apresentaram média do MT1 significativamente diferente das paredes afetadas desses mesmos casos. As médias do MT1 em todas as paredes não afetadas dos casos foram significativamente diferentes dos controles. Esta diferença não foi observada no MT2. Nosso estudo sugere que o miocárdio supostamente normal avaliado por RT em pacientes com miocardite é provavelmente anormal quando avaliado por MT1.

Palavras chaves: Mapa T1, Mapa T2, Realce tardio com gadolínio, ShMOLLI, Miocardite, Ressonância magnética cardíaca.

ABSTRACT

Acute myocarditis is a common disease and difficult to diagnose. Late gadolinium enhancement (LGE) has been the most used method for diagnosis by Cardiac Magnetic Resonance. However, this method uses contrast and does not adequately assess diffuse myocardial involvement, only regional. The aim of the study is to compare unaffected myocardium walls of patients with myocarditis with controls using T1 mapping (T1M) and T2 mapping (T2M). We studied 22 cases with acute myocarditis and 18 controls. Assessment included: LGE, T1M, T2M and T2/Skeleton muscle ratio. On within-group comparison, ventricular walls without evidence of LGE in cases showed a mean T1 value significantly different from that of LGE affected ventricular walls. Means of T1M in all unaffected walls of cases were significantly different from controls. This difference was not observed in T2M. Our study suggest that the supposedly normal myocardium evaluated by LGE in patients with myocarditis is probably abnormal when T1M is performed.

Key words: T1 mapping, T2 mapping, Late gadolinium enhancement, ShMOLLI, Myocarditis, Cardiovascular magnetic resonance.

1. INTRODUÇÃO

A real incidência da miocardite é desconhecida.¹ A epidemiologia é pouco documentada devido a heterogeneidade da apresentação clínica e da investigação diagnóstica. Histologicamente é definida pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, em conjunto com alterações degenerativas e/ou necróticas dos cardiomiócitos adjacentes, não características do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² Pode ser secundária a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a principal causa é a infecção viral,³ enquanto na América do Sul a miocardite chagásica é a forma mais prevalente.⁴

Dentre os métodos diagnósticos, a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o método não invasivo que melhor caracteriza o miocárdio inflamado, identificando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise (CLL), atualmente utilizados para o diagnóstico de miocardite por RMC são úteis e extensamente utilizados, entretanto parecem apresentar algumas limitações como incapacidade de identificar fibrose difusa e necessidade de uso de contraste com gadolínio. Dessa forma emergiram pesquisas nos últimos anos com diferentes técnicas de imagem, especialmente o Mapa T1 (T1 nativo, T1-pós contraste e volume extracelular) e o Mapa T2 (T2 nativo e T2 ponderado), os quais demonstraram melhor acurácia diagnóstica em relação aos CLL. Além disso, o T1 e T2 nativos não utilizam contraste com gadolínio.⁵ Para ratificar a necessidade de mudança nesses critérios diagnósticos, uma nova proposta de atualização dos CLL foi publicada em dezembro de 2018.⁶ Diante das limitações dos critérios atuais para o diagnóstico de miocardite por RMC; diante das emergentes publicações sobre a melhor acurácia dos Mapas de T1 e T2; diante da vantagem dessa nova técnica dispensar contraste com gadolínio (T1 e T2 nativos); diante dos poucos trabalhos com valores normais bem definidos para o método e diante da escassez de publicações nacionais sobre o assunto relacionado a miocardites, tornam-se necessárias novas pesquisas envolvendo o tema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. MIOCARDITE

A miocardite é a inflamação do músculo cardíaco que ocorre por múltiplas etiologias infecciosas e não infecciosas. O diagnóstico torna-se difícil devido a sua manifestação clínica diversa, levando a uma prevalência incerta na literatura. Sua relevância clínica passa pelo subdiagnóstico que pode ocorrer principalmente nos casos assintomáticos, e sua possibilidade de evoluir com cardiomiopatia dilatada ou morte súbita.

2.1.1. Definição:

A miocardite é definida histologicamente pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, em conjunto com alterações degenerativas e/ou necróticas dos cardiomiócitos adjacentes, não características do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² O infiltrado inflamatório pode ser subclassificado como neutrofílico, granulomatoso, eosinofílico, células gigantes, linfocítico ou misto e a distribuição pode ser classificada como difusa, focal ou confluenta. Além disso, com base na biópsia pode-se interpretar a miocardite como ativa, crônica ou ausente.

2.1.2. Fisiopatologia:

A fisiopatologia mais conhecida é de etiologia viral, na qual é composta por três fases: A fase *aguda* (até 4 dias) ocorre toxicidade viral direta por tropismo dos vírus aos miócitos, invasão celular e replicação. A fase *subaguda* (4°-14° dia) inicia reação auto-imune com migração de macrófagos e células *natural killer* para área de edema, perpetuando e ampliando as lesões nas células cardíacas. É também nesta fase que ocorre clareamento viral. A fase *crônica* (após 14 dias) é marcada pela deposição de colágeno no interstício, evoluindo com fibrose, remodelamento cardíaco e insuficiência cardíaca em alguns casos.

2.1.3. Etiologia

A miocardite pode ser secundária a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a principal causa é a infecção viral. Nos países em desenvolvimento a cardite reumática, a doença Chagas e a doença relacionada ao HIV são as causas mais encontradas. Existem pelo menos três grandes grupos etiológicos: *miocardite infecciosa* (ex. vírus, bactéria, protozoário e espiroqueta), *miocardite por intoxicações* (ex. metais pesados, radiação) e *miocardite imuno-mediada* (ex. algumas drogas e doenças auto-imunes).⁷ Dentre as causas identificadas, a maioria dos casos agudos apresenta envolvimento cardíaco secundário a doença viral sistêmica.⁸ A etiologia da miocardite está expressa de forma completa no Anexo A deste trabalho.

2.1.4. Epidemiologia:

A miocardite tem um impacto global significativo, com uma prevalência anual estimada em 22 casos para cada 100.000 indivíduos.⁹ É causa importante de morte súbita cardíaca e cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica; e dados sugerem que até 20-40% dos casos de morte súbita cardíaca em adultos jovens sejam secundários a miocardite.^{10,11} O curso da miocardite é sujeito a variações individuais substanciais e o manejo clínico persiste um desafio. A alta taxa de alterações eletrocardiográficas e elevação de biomarcadores de necrose miocárdica durante epidemias de influenza viral, por exemplo, podem sugerir miocardite em uma porcentagem variável de pacientes infectados. Entretanto essa informação não foi validada prospectivamente por biópsia endomiocárdica ou por exame de imagem cardiovascular não invasiva.¹² Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2020 avaliou 75 trabalhos sobre a etiologia viral relacionada a miocardite. Esse trabalho identificou o Parvovírus B19 (25%) e o enterovírus não-polio (18%) com as maiores taxas de incidência de miocardite e o Influenza com a menor taxa (2%).¹³ Dados atuais relacionados ao novo coronavírus (SARS-Cov-2) revelam dano miocárdico e insuficiência cardíaca isolados em 7% dos casos, podendo, inclusive, haver evolução para miocardite fulminante. Esse comprometimento em associação com a síndrome respiratória aguda poderia chegar a 40%.¹⁴

2.1.5. Apresentação Clínica

Os sintomas compatíveis com miocardite são frequentes causas de visitas médicas, especialmente em jovens e pacientes de meia idade. A apresentação clínica é variável, podendo apresentar-se desde formas oligo/assintomáticas até sintomatologia clínica variada, com desconforto torácico, palpitações, dispnéia, síncope e cansaço. A inespecificidade do quadro clínico, torna-a diagnóstico diferencial com outras patologias cardíacas (ex. a miocardite foi a doença mais frequente entre pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda que apresentaram-se com artérias coronárias normais).¹⁵ Da mesma forma, sua evolução não apresenta um padrão característico, manifestando-se desde quadros brandos, com total recuperação da lesão cardíaca até quadros graves, com insuficiência cardíaca progressiva, arritmias e morte súbita. Arritmia é uma entidade frequente na miocardite aguda e sua ocorrência está associada a piores desfechos. Dentre as arritmias descritas, as mais comuns são fibrilação atrial e taquicardia ventricular.¹⁶

A apresentação e o prognóstico dependem da etiologia, mecanismo patogênico, grau de severidade (extensão do processo inflamatório) e estratégia terapêutica. Estudos com o objetivo de identificar correlações entre fenótipos clínicos, características de imagem e substratos patológicos ou moleculares não produziram conclusões uniformes. Um dos motivos é o baixo uso da verificação histológica por biópsia endomiocárdica (BEM).¹⁷

Nesse contexto, foram observados quatro perfis comuns de apresentação clínica conforme documento da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) de 2013.¹⁸

- (1) Miocardite tipo síndrome coronariana aguda ("infarct-like myocarditis");
- (2) Novo início ou piora da insuficiência cardíaca (IC) na ausência de doença arterial coronariana (DAC) e causas conhecidas de IC ("heart failure-like myocarditis");
- (3) IC crônica (>3 meses) na ausência de DAC e causas conhecidas de IC;

- (4) Condição ameaçadora a vida (choque cardiogênico, arritmia/morte súbita abortada e função ventricular esquerda severamente comprometida) na ausência de DAC e causas conhecidas de IC ("Fulminante")

2.1.6. Diagnóstico

Os métodos diagnósticos frequentemente utilizados incluem Eletrocardiograma/ Holter de 24h, biomarcadores cardíacos e exames de imagem cardíaca. *Os métodos eletrocardiográficos* podem demonstrar bradi-taquiarritmias (com possibilidade de quantificação da carga arritmica), bloqueios de condução, infra ou supradesnível do segmento ST. Os *biomarcadores cardíacos* utilizados incluem a troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) e não são específicos para o diagnóstico. Em relação aos métodos de imagem cardíaca, sua importância reside na possibilidade de exclusão de diagnósticos alternativos. O *ecocardiograma* apresenta valor substancial na possibilidade de detecção de alterações isquêmicas e/ou valvares, além de contribuir no monitoramento da função ventricular esquerda. A *angiotomografia de coronárias e angiografia coronariana* são métodos bastante úteis na exclusão de coronariopatia associada em pacientes jovens, especialmente na apresentação clínica que mimetiza infarto agudo do miocárdio.^{19,20} A *angiografia* pode ser recomendada em pacientes que evoluem para forma dilatada de insuficiência cardíaca, para exclusão de diagnósticos alternativos como causa da disfunção miocárdica. Em relação a *Medicina Nuclear*, a cintilografia com tálio e tecnécio mostraram baixa acurácia para o diagnóstico de miocardite. O PET-CT com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG) apresenta melhor sensibilidade, sendo útil na sarcoidose cardíaca, com valor diagnóstico principalmente na fase aguda e na possibilidade de monitoramento de progressão da doença.²¹

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o método não invasivo que melhor caracteriza o miocárdio inflamado, identificando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise, atualmente utilizados para o diagnóstico de miocardite por RMC são úteis e extensamente utilizados, entretanto parecem apresentar algumas limitações. Dessa forma emergiram pesquisas

nos últimos anos com diferentes técnicas de imagem, especialmente os mapas de T1 e T2, os quais demonstraram melhor acurácia diagnóstica em relação aos CLL sem a necessidade de uso de contraste com gadolínio.⁵ Essa técnica avaliou com melhor precisão o edema miocárdico e identificou, além da fibrose focal, a fibrose difusa que não é visualizada pelo realce tardio. As evidências clínicas atuais tem demonstrando a excelente capacidade dos mapas (Mapa T1 e Mapa T2) em detectar miocardite aguda, miocardite crônica e até mesmo miocardite subclínica assintomática como parte de doenças sistêmicas. Muitos desses estudos iniciais demonstram superioridade em relação às técnicas convencionais de RMC (T2 ponderado, realce precoce e realce tardio), aumentando a possibilidade de protocolos sem uso do gadolínio no futuro.

Em relação a outros métodos, os *Autoanticorpos séricos cardíacos (AASC)* são encontrados nos pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada. A detecção dos AASC na ausência do genoma viral na biópsia (BEM) sugere CMD ou miocardite imunomediada. Alguns desses AASC tem sido descritos como preditores negativos na miocardite. Nenhum foi validado com os resultados obtidos em laboratório. Entretanto, parece ser uma área que poderá trazer dados relevantes ao tratamento;

Em 2013, com o objetivo de padronizar o diagnóstico de miocardite clinicamente suspeita e de miocardite definida por biópsia (padrão ouro para o diagnóstico definitivo), a Sociedade Europeia de Cardiologia definiu a presença da doença em pacientes com pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério diagnóstico (ou dois ou mais critérios diagnósticos em pacientes assintomáticos).¹⁸ O Anexo B demonstra esses critérios de forma detalhada.

2.1.7. Biópsia

A BEM é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da doença, apresentando indicação Classe I (nível de evidência B) nas seguintes situações: insuficiência cardíaca de início recente (< 2 semanas de duração) associada a ventrículo esquerdo normal ou dilatado, e comprometimento hemodinâmico; e insuficiência cardíaca de início recente (2 semanas a 3 meses de duração) associada a dilatação do ventrículo esquerdo, novas arritmias ventriculares, bloqueios atrioventriculares do 2° e 3° graus ou falha na resposta ao tratamento usual dentro de 1–2 semanas. E apresenta indicação Classe IIa (nível de evidência C): insuficiência cardíaca com mais de 3 meses de duração associada a dilatação do ventrículo esquerdo, novas arritmias ventriculares, bloqueios atrioventriculares do 2° e 3° graus ou falha na resposta ao tratamento usual dentro de 1–2 semanas.²² Esses critérios diagnósticos são baseados nos critérios de Dallas (histopatológicos) e não incluíam critérios imuno-histoquímicos e análise do genoma viral (biologia molecular). Dessa forma, uma nova abordagem com internação hospitalar, realização de angiografia coronariana e posterior BEM foi sugerida diante do diagnóstico de miocardite clinicamente suspeita. Essa conduta se baseia na ausência de dados prospectivos que definam o diagnóstico de miocardite no contexto da apresentação clínica que mimetiza infarto agudo mas apresenta coronárias normais à angiografia. A BEM confirma o diagnóstico e identifica a causa e o tipo de inflamação, o que determina um tratamento e um prognóstico diferentes. A BEM é base para tratamento imunossupressor ou antiviral e a taxa de complicação em equipes experiente é baixa (0-0.8).^{23,24} Espera-se que essa abordagem, mais invasiva, possa contribuir para um entendimento melhor da doença, da epidemiologia, da fisiopatologia, da etiologia, da estratificação de risco e do tratamento direcionado.⁷

2.1.8. Tratamento:

O desfecho e o prognóstico da miocardite dependem da etiologia, da apresentação clínica e do estágio da doença.⁸ A base do tratamento passa pelo cuidado com as arritmias e com a insuficiência cardíaca. Quando apoiado pela evidência da BEM, a terapia etiológica direcionada com terapia imuno-moduladora e terapia imunossupressora devem ser realizadas. Pacientes com instabilidade hemodinâmica devem ser tratados em unidade de terapia intensiva conforme diretrizes de insuficiência cardíaca. Casos que evoluem com IC aguda/fulminante são elegíveis para implante de dispositivos de assistência ventricular ou ECMO como ponte para transplante ou recuperação. Paciente com estabilidade hemodinâmica devem permanecer monitorizados, receber IECA/BRA ou INRA, betabloqueador, antagonista da aldosterona e diurético (se necessário). Anti-inflamatório não hormonal (AINES) não devem ser administrados no contexto de miocardite devido a dados inconclusivos na literatura. Atividade física deve ser suspensa por pelo menos 6 meses em atletas e não atletas até a completa resolução do quadro. A miocardite aguda resolve em 2-4 semanas, mas em torno de 25% desenvolverá disfunção cardíaca persistente e 12-25% podem deteriorar agudamente, morrer ou progredir para CMD com necessidade de transplante cardíaco.¹⁸ No acompanhamento desses casos é recomendável avaliação clínica, ECG e imagem não invasiva (ecocardiograma ou RMC) em 4 a 6 semanas após a fase aguda.

3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A inflamação miocárdica pode ser causada por resposta imune a vírus, injúria isquêmica, injúria por agentes tóxicos e doença auto imune, e é uma importante causa de dor torácica e outros sintomas. A imagem cardiovascular no contexto agudo pode trazer informação valiosa dessa etiologia, especialmente diferenciando causas isquêmicas de não isquêmicas. Apesar da confirmação definitiva da causa específica da miocardite requerer uma avaliação por histopatologia e por biologia molecular das amostras de tecido miocárdico, a RMC tem papel importante na

exclusão de inflamação miocárdica. À vista disso, esse método é considerado Classe I de indicação para avaliação de miocardite e doenças de depósito (diretriz da ESC de IC aguda e crônica). A importância da RMC também foi ratificada na elaboração dos critérios de miocardite clinicamente suspeita da ESC de 2013, no qual o critério por RMC aparece em dois dos quatro possíveis critérios diagnósticos.¹⁸

Historicamente, os primeiros critérios diagnósticos para miocardite por RMC surgiram em 2009 com os Critérios de Lake Louise (CLL). Os CLL definem que, na presença de dois de três critérios, o exame de RMC teria alta probabilidade de miocardite ativa. Os critérios são: o *T2 ponderado* (avalia edema), o *realce precoce* (avalia atividade inflamatória = hiperemia e permeabilidade vascular) e o *realce tardio* (avalia necrose/fibrose). A alteração de pelo menos duas das três técnicas descritas, refletiria uma acurácia diagnóstica do método de 78% (sensibilidade 67%, especificidade 91%).²⁵

3.2.1. T2 Ponderado

O edema miocárdico é detectado pelo T2 ponderado e é resultado da inflamação aguda que ocorre nas fases iniciais da miocardite. O edema é mais frequentemente visualizado no septo e na parede lateral mas qualquer parede pode ser afetada. O envolvimento predominante é subepicárdico e mesocárdico.

A relação da intensidade do sinal em T2 no músculo cardíaco comparado com o músculo esquelético (Relação T2/ME) também detecta edema quando maior ou igual a 2.0 (pode variar entre 1.8 - 2.2). Esse método é limitado quando há inflamação sistêmica. Nesse caso há elevação da intensidade do sinal tanto do miocárdio quanto do músculo esquelético; ou quando o edema é restrito a uma pequena porção do miocárdio. Em casos agudos, a presença de edema miocárdico (sem realce tardio) tem sido associado a melhora na recuperação e nos desfechos,²⁶ enquanto a presença de necrose não isquêmica do realce tardio com gadolínio é considerada preditor independente de mortalidade cardíaca e de mortalidade por todas as causas.²⁷

3.2.2. Realce Precoce

O realce precoce representa hiperemia no contexto de inflamação aguda. É determinado pela razão entre o miocárdio e o músculo esquelético maior ou igual a 4.0, ou pelo aumento absoluto no realce miocárdico $\geq 45\%$. É obtido antes da administração do contraste e repetido no mesmo plano 3 min após o contraste para se obter essa razão. Tem as mesmas limitações do T2 ponderado em relação a inflamação sistêmica. Um trabalho demonstrou que a omissão desse método nos CLL aparentemente não modificou a acurácia diagnóstica de miocardite.²⁸

3.2.3. Realce Tardio

A técnica de realce tardio (RT) se baseia numa sequência de pulsos do tipo Eco Gradiente (EGR) rápida ponderada em T1, com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão ajustado para anular o sinal do miocárdio normal, após a infusão do contraste com Gadolínio. O Gadolínio tem distribuição extracelular e a sua saída das áreas de necrose/fibrose ocorre mais lentamente (*delayed washout*). Esses fatores fazem a concentração do contraste, cerca de 10 a 20 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal (miocárdio íntegro aparece escuro e área de infarto aparece branca).²⁹ Como o gadolínio localiza o espaço extracelular, o realce tardio corresponde a necrose na fase aguda e fibrose na fase crônica. É mais comumente visualizado nos segmentos ínferolateral e anterosseptal, mas pode estar presente em qualquer parede do miocárdio. Raramente tem apresentação transmural, aparecendo mais frequentemente no subepicárdio e mesocárdio. Esse método tem o melhor valor prognóstico dentre as técnicas citadas no CLL. A sua presença no seguimento é preditor de disfunção/dilatação ventricular e pior desfecho, incluindo morte. A localização ventricular direita e padrão de distribuição desigual foram preditores independentes de eventos adversos. As localizações mesocárdica e anterosseptal também se mostraram preditores de eventos adversos cardíacos.³⁰ Apesar de serem muito sensíveis a pequenas áreas de fibrose regional, as técnicas de RT dependem principalmente da comparação com áreas de referência supostamente normais do

miocárdio. Portanto, não é capaz de representar doenças mais difusas. A fibrose intersticial do miocárdio, com um aumento difuso do conteúdo de colágeno no volume miocárdico, se desenvolve como resultado de muitos estímulos diferentes, incluindo sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume, envelhecimento, estresse oxidativo e ativação do sistema simpático, renina-angiotensina-aldosterona.⁵ Difere da fibrose de substituição, no qual os depósitos regionais de colágeno aparecem nas áreas de lesão do miócito. O RT tem uma sensibilidade limitada à fibrose difusa intersticial.⁶ Para esse fim,^{7,8} a caracterização do tecido miocárdico é definitivamente uma área em que a RMC desempenha um grande papel. A seguir, serão descritos os desenvolvimentos na área do mapa T1, bem como seus possíveis usos atuais e futuros.

3.2.4. Limitações do Realce Tardio

Uma metanálise de 2017 incluiu nove trabalhos com casos de miocardite aguda e crônica comprovados por biópsia e encontrou que a RMC baseada nos CLL ou nos seus critérios individuais apresentou acurácia apenas moderada.³¹ A performance dos CLL também tem se mostrado altamente dependente da apresentação clínica. Boa sensibilidade é obtida em casos de miocardite aguda que se apresentam com dor torácica, supradesnível do segmento ST no ECG e alteração de troponina em oposição as apresentações primariamente caracterizadas por arritmia ou cardiomiopatia.³² E parece ter baixa acurácia diagnóstica para detectar inflamação miocárdica nos subtipos de miocardite e nos estágios crônicos.¹⁷ Esse aspecto pode ser prejudicial, tendo em vista que a persistência da inflamação miocárdica nas fases crônicas é considerada um fator chave para a progressão para a cardiomiopatia dilatada e poderia ser um momento de potencial intervenção. Outra limitação é a fibrose difusa, a qual pode não ser detectada na imagem desse método devido à ausência de um miocárdio de referência normal. Além disso, a identificação da fibrose intersticial microscópica é limitada pela resolução espacial das imagens do realce tardio.³³ Essa limitação diminui a qualidade do método na detecção da carga de fibrose envolvida na doença. Apesar da acurácia diagnóstica ser de 78%, o CLL tem baixo valor preditivo negativo (70%).

4. MAPAS PARAMÉTRICOS

Devido a essas limitações, novas técnicas de RMC emergiram com excelente acurácia. Elas compreendem o Mapa T1, o T1-pós contraste, o Volume Extracelular (VEC) e o Mapa T2. Nos pacientes com miocardite, essas técnicas parecem sobrepor as limitações do CLL. O T2 nativo, por exemplo, se mostrou sensível na avaliação da inflamação miocárdica e lesão reversível, permitindo avaliação da inflamação aguda/ativa sem uso do contraste com gadolínio. A combinação do Mapa T1 pré e pós contraste também pode ser usada para quantificar o volume extracelular nas fases aguda e crônica da miocardite.

Para tanto, uma nova proposta de atualização dos CLL foi publicada em dezembro de 2018.⁶ Essa atualização dos Critérios de Lake Louise excluiu a aplicação do realce precoce e determinou uma abordagem "2 em 2", com um critério positivo baseado em T2 (Mapa T2 ou T2-ponderado) e um critério baseado em T1 (mapa T1, VEC ou T1 ponderado realce tardio) para aumentar a especificidade na detecção de inflamação aguda do miocárdio. A atualização dos CLL está expressa no Anexo C deste trabalho.

4.3.1. Mapa T1

O tempo de relaxamento magnético longitudinal do miocárdio (T1), abreviado como mapa T1 miocárdico, mede o tempo de relaxamento longitudinal ou "spin-lattice", o qual é determinado pela rapidez na qual os prótons reequilibram sua órbita após serem excitados pelo pulso de radiofrequência. É um método da RMC que fornece um mapa paramétrico em que o valor T1 é codificado em cada pixel.³⁴ Muitas técnicas tem sido introduzidas para a geração de mapas T1 cardíacos, cada um possui vantagens e desvantagens específicas com relação a aquisição de tempo, resolução espacial, acurácia e precisão (erro aleatório de estimativa de T1 devido ao ruído). As imagens brutas usadas no mapeamento T1 precisam ser adquiridas em momentos idênticos no ciclo cardíaco. Dessa forma o primeiro passo é a aquisição eletrocardiográfica seriada limitada a imagens na mesma fase cardíaca, mas com intervalos de tempo variáveis entre magnetização longitudinal,

preparando pulsos e leitura de imagens. O método de avaliação mais comum é o *Modified Look-Locker Inversion recovery* (MOLLI) que permite a medida do tempo de T1 numa única apnéia com avaliação em 17 batimentos. A qualidade da imagem tem relação direta com o adequado tempo de apnéia. O esquema MOLLI 3 (3) 3 (3) 5 introduzido originalmente exibe seis batimentos cardíacos entre pulsos de inversão. Como esse período de recuperação é curto, especialmente para altas frequências cardíacas, o esquema de aquisição revela uma dependência significativa da frequência cardíaca das estimativas do Mapa T1 do miocárdio normal com tempos de interesse T1 na ordem de 1000ms. No presente trabalho o mapa T1 do miocárdio foi realizado usando a sequência Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) da Siemens antes da administração do contraste com o protocolo 5 (3) 3. Esse protocolo foi utilizado para garantir uma recuperação mais completa do pulso de inversão em frequências cardíacas mais altas, adquirindo um conjunto de imagens por pelo menos 5 segundos após o primeiro pulso de inversão, seguido de 3 segundos de pausa e, em seguida, a aquisição de um conjunto de imagens após o segundo pulso de inversão por pelo menos mais 3 segundos.³⁵ Outros métodos de avaliação são o *saturation recovery single-shot acquisition* (SASHA) e o *saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery* (SAPPHIRE). O mapa T1 tem o potencial de detectar alterações estruturais difusas do miocárdio não avaliáveis por outros métodos não invasivos, incluindo o realce tardio. Os valores absolutos de T1 somente podem ser comparados quando forem obtidos sob o mesmo esquema de aquisição, no mesmo campo magnético (1.5T vs 3.0T) e usando o mesmo método de processamento.

O Mapa T1 é baseado em pulsos de inversão da magnetização longitudinal que são aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos numa sequência que pode variar dependendo da técnica de obtenção. Esta sequência permitiu pela primeira vez a obtenção de um Mapa T1 miocárdico com dezessete batimentos (MOLLI), sendo a imagem gerada na mesma fase do ciclo cardíaco. Refere-se à análise do Mapa quando nenhum agente de contraste foi administrado. Mapa T1 é, por isso, também chamado de T1 nativo. Essa técnica permite a detecção não invasiva de processos importantes: diagnóstico, avaliação da gravidade e prognóstico de

doenças. Evidências sugerem que o Mapa T1 poderia revelar patologias até então não suspeitas como miocardite (sem realce tardio) ou doenças em fase pré-clínica (ex. amiloidose, doença do ferro, doença de Fabry).³⁵ O Mapa T1, medido em milisegundos (ms), se prolonga onde o compartimento extracelular está aumentado. Os dois determinantes biológicos mais importantes para a sua elevação são: o *edema* (ex. aumento da água tissular na inflamação do infarto agudo) e o *aumento do espaço intersticial* (ex. fibrose cicatricial do infarto / cardiomiopatia e depósito amilóide). Enquanto os dois determinantes mais importantes para a sua queda são: *a sobrecarga de lipídios* (ex. Doença de Anderson-Fabry, metaplasia lipomatosa no infarto crônico do miocárdio) e *a sobrecarga de ferro*.³⁶

Uma meta-análise comparando a precisão diagnóstica dos Critérios de Lake Louise com Mapa T1, Mapa T2 e Volume Extracelular em 17 estudos demonstrou desempenho diagnóstico comparável aos CLL. Com o Mapa T1 demonstrando sensibilidade significativamente melhor do que o CLL (85% versus 74%) e oferecendo especificidade semelhante (86% para ambos).³⁶ As evidências disponíveis sugerem que o Mapa T1 possui a maior precisão diagnóstica entre os testes de RMC disponíveis clinicamente. No entanto, não existe consenso sobre o valor de referência ideal do T1 para o diagnóstico de miocardite, uma vez que os valores absolutos de T1 dependem da sequência da RMC, do algoritmo para o cálculo de T1,³⁷ do campo de força utilizado (T1 nativo é mais elevado em 3 Tesla do que em 1.5 Tesla), da fase cardíaca e da região mensurada. Dessa forma, o Mapa T1 geralmente é usado com valores de referência específicos do local, comparados aos valores publicados na literatura, até 990 ms.³⁸ Cabe ressaltar que o método detecta alterações associadas à miocardite aguda e crônica, portanto, não é específico para miocardite aguda. Tem grande vantagem em relação a outros métodos pelo fato de não utilizar contraste de Gadolínio, podendo ser utilizado em pacientes com insuficiência renal ou histórico de alergias.

4.3.2 T1 Pós Contraste

O T1 pós contraste é usado principalmente para calcular o Volume Extracelular em combinação com o Mapa T1. O tempo T1 sem contraste no miocárdio normal é maior em comparação com o tempo T1 pós contraste. Isso ocorre devido à pequena quantidade de gadolínio residual no interstício, que tem um efeito relaxante e é amplificado pelo aumento do volume de gadolínio retido em pacientes com fibrose difusa e ainda mais em pacientes com cicatrizes regionais. Em controles, os tempos T1 normal do miocárdio pós-contraste tem sido descrito entre 340 - 579 ms. Foi reportado que o Mapa T1 pós-contraste, com valor de referência de 392 ms ou menos, apresenta sensibilidade e especificidade de 100 e 95%, respectivamente, em pacientes com infarto do miocárdio crônico.³⁹

4.3.3 Volume Extracelular

A medição do volume extracelular é uma técnica derivada de uma combinação de mapa T1 e administração de contraste à base de gadolínio. O valor T1 é calculado antes e após a administração do contraste. O hematócrito do paciente é utilizado como padrão de referência. Estimativa do VEC (matrix intersticial e extracelular) requer medida do T1 do miocárdico e do sangue, antes e após a administração dos agentes de contraste. Os valores normais de VEC são $25.3 \pm 3.5\%$ [1.5 T]. Está aumentado no excesso de depósito de colágeno e baixo na metaplasia lipomatosa. Pode ser calculado em regiões miocárdicas de interesse ou visualizada em Mapas VEC. Os valores do T1 pós contraste variam e dependem da dose do agente, do tempo entre administração e a medida do T1 e do *clearance* renal.⁴⁰

Estas novas técnicas, Mapa T1 e VEC, demonstraram melhor acurácia diagnóstica, permitindo maior sensibilidade na identificação e quantificação da fibrose miocárdica difusa e do edema em relação ao uso do realce tardio isolado. Alto desempenho diagnóstico (aproximadamente 90% de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica) foi reportado na detecção de miocardite usando um valor de referência absoluto de 990ms.⁴¹

4.3.4 Mapa T2

Esse método é útil para detectar edema do miocárdio devido a infarto agudo do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia por estresse, sarcoidose e rejeição de aloenxertos cardíacos. Os valores normais de T2 no miocárdio foram relatados como $52,18 \pm 3,4$ ms em 1,5 Tesla e 45,1 ms em 3 Tesla. O Mapa T2 consegue localizar as áreas envolvidas na miocardite com melhor sensibilidade do que imagens ponderadas em T2 apenas, sendo o uso de valores > 59 ms em 1.5T tendo sensibilidade e especificidade de 94% e 97%, respectivamente, para identificação dessas áreas.⁴² A técnica de mapa T2 pode detectar com precisão e confiabilidade áreas de edema do miocárdio sem as limitações da qualidade de imagem de Turbo Spin Echo (TSE) ponderado em T2, a qual é a técnica de avaliação atual. O Mapa T2 é considerado superior em comparação com os parâmetros padrão da RMC como o Mapa T1 e o VEC para avaliação da atividade da miocardite em pacientes com insuficiência cardíaca de início recente e função ventricular esquerda reduzida.⁵ O mapa T2 foi a única técnica com desempenho diagnóstico aceitável em pacientes com sintomas crônicos de miocardite conforme publicado no estudo MyoRacer.⁴³ Também pode, eventualmente, ser útil para monitorar a resposta ao tratamento.⁴⁴ Quando comparado com o T2 ponderado, tem algumas vantagens como maior relação sinal-ruído, menor tempo necessário de apnéia (o que diminui artefatos de movimento respiratório) e quantificação direta, o que melhora a variabilidade intra e interobservador. Com valores acima de 52.3 ms tem acurácia diagnóstica de 86% para descartar inflamação aguda.⁴⁵ O anexo D deste material expressa, em forma de tabela, o comportamento dos métodos diagnósticos por RMC frente as alterações histológicas específicas.

Um dos principais obstáculos para o uso clínico desses novos métodos de imagem por RMC é a variação nos valores nativos de T1 e T2 relacionados ao equipamento de imagem e à sequência utilizada. É necessária uma investigação mais aprofundada para estabelecer valores de referência normais para os valores de relaxamento T1 e T2 nativos. Também existe variação entre fabricantes, forças do campo magnético e parâmetros clínicos.

Em suma, o Mapa T1, o T1 pós contraste, o Mapa T2 e o VEC fornecem informações importantes sobre o dano miocárdico em diversas patologias, inclusive a miocardite. Entretanto, para a tomada de decisão clínica, ainda faltam estudos multicêntricos e uma padronização nos métodos de implementação, valores de referência entre aparelhos de ressonância magnética, softwares, fabricantes de agentes de contraste, entre outras variáveis.

Diante das limitações dos critérios usados atualmente para diagnosticar miocardite por RMC, as emergentes publicações sobre a melhor acurácia dos Mapas T1 e T2, a vantagem dessa nova técnica em não usar contraste com gadolínio, os poucos trabalhos com valores de referência bem definidos e a escassez de publicações, particularmente nacionais, sobre o assunto relacionado a miocardite, faz-se necessário novos trabalhos explorando esta lacuna do conhecimento.

O presente estudo tem como objetivo avaliar se o Mapa T1 e o Mapa T2 detectam áreas adicionais de fibrose e edema miocárdico além do identificado pelo realce tardio. Espera-se visualizar maior quantidade de fibrose intersticial no miocárdio nos casos de miocardite aguda devido ao comprometimento difuso não ser diagnosticado pelo método atual.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- [1] M. W. Montera *et al.*, “I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites”, *Arq. Bras. Cardiol.*, 2013; 100: 1.
- [2] H. T. Aretz *et al.*, “Myocarditis. A histopathologic definition and classification.”, *Am. J. Cardiovasc. Pathol.*, 1987; 4.
- [3] H. Mahrholdt *et al.*, “Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis”, *Circulation*, 2006; 1581.
- [4] Andrade JP *et al.*, “I Diretriz Latino Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica”, *Arq Bras Cardiol.*, 2011; 97:1-47.
- [5] S. Bohnen *et al.*, “Performance of T1 and T2 Mapping Cardiovascular Magnetic Resonance to Detect Active Myocarditis in Patients with Recent-Onset Heart Failure”, *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2015; 2.
- [6] V. M. Ferreira *et al.*, “Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations”, *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 3167-69.
- [7] A. L. P. Caforio *et al.*, “Myocarditis: A Clinical Overview”, *Current Cardiology Reports*. 2017;19: 63; 2-3.
- [8] I. Kindermann *et al.*, “Update on myocarditis”, *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59: 779-780
- [9] T. Vos *et al.*, “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013”, *Lancet*, 2015; 13.
- [10] M. Phillips *et al.*, “Sudden Cardiac Death in Air Force Recruits: A 20-Year Review”, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 1986; 256: 2697.

- [11] R. E. Eckart *et al.*, "Sudden death in young adults: A 25-year review of autopsies in military recruits", *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141: 829,832.
- [12] K. Greaves *et al.*, "The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: Measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection", *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 165-166.
- [13] M. Dadashi *et al.*, "Global study of viral myocarditis: A systematic review and meta-analysis", *J. Acute Dis.*, 2020; 1-10
- [14] Ruan, Qiurong, *et al.*, "Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China." *Intensive care medicine* 46.5 (2020): 846-848.
- [15] R. G. Assomull *et al.*, "The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries", *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 1243-45.
- [16] O. Adegbala *et al.*, "Predictors, Burden, and the Impact of Arrhythmia on Patients Admitted for Acute Myocarditis", *Am. J. Cardiol.*, 2019; 141.
- [17] P. Lurz *et al.*, "Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis", *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2012;5:513–24
- [18] A. L. P. Caforio *et al.*, "Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases", *Eur. Heart J.*, 2013; 34, 2636–2648.
- [19] Y. M. Pinto *et al.*, "Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases", *Eur. Heart J.*, 2016; 37:1850–58.
- [20] S. Agewall *et al.*, "ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries", *European Heart Journal*. 2017; 38:143–53.
- [21] H. Ohira *et al.*, "18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011; 38:1773–83.

- [22] L. T. Cooper *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”, *Circulation*. 2007;50:1918.
- [23] A. Yilmaz *et al.*, “Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: Differences in complication rate and diagnostic performance”, *Circulation*, 2010;122: 900-09.
- [24] M. Holzmann *et al.*, “Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period”, *Circulation*, 2008;118:1722-28.
- [25] L. Sara *et al.*, “II diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia e do colégio brasileiro de radiologia”, *Arq. Bras. Cardiol.*, 2014; 103:16-17.
- [26] E. Vermes *et al.*, “Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis”, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2014; 15: 1140-44.
- [27] S. Grn *et al.*, “Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: Predictors of mortality and incomplete recovery”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 59: 1604-15.
- [28] G. C. W. Chu, *et al.*, “Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: Diagnostic performance of shortened protocols”, *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2013;29:1077-83.
- [29] O. P. Simonetti *et al.*, “An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction”, *Radiology*, 2001;218(1):215-23.
- [30] C. Gräni *et al.*, “Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017;70:1964–76.
- [31] S. Wei *et al.*, “Performance of cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of myocarditis compared with endomyocardial biopsy: A meta-analysis”, *Med. Sci. Monit.*, 2017;23:3687–96.

- [32] M. Francone *et al.*, “CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis”, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2014;7:254–63.
- [33] P. Haaf *et al.*, “Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016; 18:89.
- [34] Fernandes, Juliano Lara. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Perspectives-T1 and T2 Maps: Fundamentals and Clinical Utility. *Arq Bras Cardiol-Imagem Cardiovasc*. 2015;28:175-84.
- [35] Reiter G *et al.*, “Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation”. *European journal of radiology*. 2018 Dec 1;109:223-34.
- [36] J. A. Pan *et al.*, “Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis”, *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2018; 11(7):4.
- [37] D. R. Messroghli *et al.*, “Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagin”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):75.
- [38] V. M. Ferreira *et al.*, “T1 Mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: Comparison to T2-Weighted and late gadolinium enhanced imaging”, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2013;6:1048–58.
- [39] Messroghli DR *et al.*, “Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction”. *Magn Reson Med* 2007;58:34–40].
- [40] Haaf, Philip *et al.* "Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18.1 (2017): 1-12.
- [41] Ferreira, Vanessa M., et al. "T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging." *JACC: Cardiovascular Imaging* 6.10 (2013): 1048-1058.

- [42] Thavendiranathan, Paaladinesh, *et al.* "Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 5.1 (2012): 102-110.
- [43] P. Lurz *et al.*, "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Suspected Myocarditis the MyoRacer-Trial", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016;67:1800–11.
- [44] Abutaleb, Abdul Rahman A., *et al.* "Myocarditis in Duchenne muscular dystrophy after changing steroids." *JAMA cardiology* 3.10 (2018): 1006-1010.
- [45] F. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff *et al.*, "Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance", *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2017;10.

LEGENDA DOS ANEXOS

ANEXO A: Etiologia da miocardite.

ANEXO B: Critérios diagnósticos para miocardite clinicamente suspeita. Miocardite clinicamente suspeita se ≥ 1 critério de apresentação clínica e ≥ 1 critério diagnóstico de diferentes categorias, na ausência de: (1) doença arterial coronariana angiograficamente detectável (estenose coronária $\geq 50\%$); (2) doença cardiovascular preexistente conhecida ou causas extra-cardíacas que podem explicar a síndrome (por exemplo, doença valvar, doença cardíaca congênita, hipertireoidismo etc.). Se o paciente for assintomático, são necessários ≥ 2 critérios diagnósticos.

ANEXO C: Critérios de Lake Louise II atualizados. Essa atualização representa uma abordagem "2 em 2", com um critério positivo baseado em T2 e um critério positivo baseado em T1 para aumentar a especificidade na detecção da inflamação aguda do miocárdio.

ANEXO D: Comportamento dos métodos diagnósticos por RMC frente as alterações histológicas específicas. Adaptado de Valentina O. Puntmann, Andreas M. Zeiher & Eike Nagel (2018): T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise Criteria and histopathology, Expert Review of Cardiovascular Therapy.

ARTIGO EM INGLÊS

Myocarditis: A Whole Heart Involvement Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Mapping. A Case-control Study

Brief title: T1 and T2 Mapping of Walls in Myocarditis

Tiago Bartzen Pereira, MD,^{a, c} Maurício Balk, MD,^d Gabriela Bartzen Pereira, MD,^e
Victória Schmidt Ramos, MD,^c Luciano Giordani, MD,^f Paulo Roberto Schwartzman, MD, ScD,^f
Luís Beck-da-Silva, MD, ScD FESC.^{a, b, c}

^a Post-graduate Program in Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Cardiology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^c Cardiology Department, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

^d Cardiology Department, Instituto de Cardiologia de Porto Alegre (ICFUC), Porto Alegre, Brazil

^e Internal Medicine Department, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^f Cardiovascular Magnetic Resonance Department, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

Authors' current e-mail:

Tiago Bartzen Pereira: tiagobartzen@gmail.com

Maurício Balk: dr.mbalk@gmail.com

Gabriela Bartzen Pereira: gabibartzen@gmail.com

Victória Schmidt Ramos: vsrmed@gmail.com

Luciano Giordani: lucianogiordani@gmail.com

Paulo Roberto Schwartzman: paulos@terra.com.br

Luís Beck-da-Silva: lbneto@hcpa.edu.br

Correspondence:

Luís Beck-da-Silva MD, ScD, FESC

Cardiology Service,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-003,

Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone: +55 51 997330870

Office: +55 51 33465450

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X>

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br

Alternative e-mail: luisbeckdasilva@gmail.com

Total word count: 3.417

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

Objectives: To ascertain if differences in T1 and T2 mapping exist between ventricular wall segments with and without late gadolinium enhancement (LGE) in patients with myocarditis, and to compare these findings to those of control subjects.

Background: LGE on cardiac magnetic resonance (CMR) has become the most common method for diagnosis of myocarditis. However, this method only demonstrates regional abnormalities and does not adequately assess diffuse myocardial involvement.

Methods: In a case-control design, 22 patients with CMR evidence of myocarditis and 18 controls with normal CMR were assessed. All cases presented with chest pain and/or dyspnea, elevated troponin, and mesocardial/subepicardial LGE on CMR. Controls presented with chest pain, but normal troponin and no LGE on CMR. The workup included: (1) T1 mapping (ShMOLLI); (2) LGE; (3) T2 mapping (SSFP); and (4) the T2 signal intensity of the myocardium divided by that of skeletal muscle (T2 ratio). T1 and T2 mapping of affected (LGE+) and unaffected (LGE-) ventricular segments of cases were compared, as were those of controls versus cases.

Results: On within-group comparison, ventricular segments with evidence of late enhancement (LGE+) in cases showed a mean T1 value significantly different from that of unaffected (LGE-) ventricular walls (1057 ± 30 vs. 1028 ± 48 ; $p=0.0001$). On between-group comparison, the mean T1 value of LGE- segments in cases was significantly different from the mean of the corresponding walls in controls (1028 ± 48 vs. 996 ± 10 ; $p<0.0001$). The mean T2 maps of LGE- walls in cases were not statistically different from those of controls (49 ± 4 vs. 49 ± 1 ; $p=0.9229$).

Conclusions: This case-control study suggests that T1 mapping demonstrates significant alterations in the myocardium of patients with myocarditis even in the absence of late gadolinium enhancement. Specifically, T1 mapping revealed diffuse myocardial involvement not evidenced by LGE imaging. T2 mapping was noncontributory.

Keywords: T1 mapping; T2 mapping; Late gadolinium enhancement; ShMOLLI; Myocarditis; Cardiac magnetic resonance.

CONDENSED ABSTRACT

Acute myocarditis is a common disease and a challenging diagnosis. Late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance (CMR) is the most widely used method for diagnosis, but has limitations such as dependence on contrast medium and inadequate assessment of diffuse myocardial involvement. Among alternative techniques, T1 mapping stands out for the noncontrast evaluation of diffuse involvement in myocarditis. The present study evaluated cases with myocarditis and controls, and found that much supposedly normal myocardium as assessed by LGE is abnormal when assessed by T1 mapping. This method could be used to improve CMR accuracy for the diagnosis of myocarditis.

ABBREVIATIONS

CMR, cardiac magnetic resonance

ECV, extracellular volume

EGE, early gadolinium enhancement

ESC, European Society of Cardiology

LGE, late gadolinium enhancement

LLC, Lake Louise Criteria

LVEF, lower left ventricular ejection fraction

PSIR, phase-sensitive inversion recovery

ShMOLLI, shortened modified Look-Locker Inversion recovery

SI, signal intensity

STIR, short tau inversion recovery

TSE, turbo spin-echo

INTRODUCTION

The current incidence of myocarditis is unknown. (1) The epidemiology of this condition is poorly documented, due to the heterogeneity of clinical presentation and challenging diagnosis. According to the Dallas criteria, myocarditis is defined histologically by the presence of an inflammatory infiltrate in the myocardium, alongside degenerative and/or necrotic changes in adjacent cardiomyocytes, which differ from the ischemic damage associated with myocardial infarction. (2) Etiologically, it may be secondary to infectious or noninfectious processes. In developed nations, the leading cause of myocarditis is viral infection, while in developing countries the main causes are rheumatic carditis, Chagas disease, and HIV-related. (3) Among several methods available for diagnostic, cardiac magnetic resonance (CMR) is the noninvasive modality best able to characterize the inflamed myocardium, demonstrating edema, necrosis, and fibrosis. The Lake Louise Criteria (LLC) for diagnosis of myocarditis on CMR are based on techniques such as T2-weighted imaging, early gadolinium enhancement (EGE), and late gadolinium enhancement (LGE). However, these CMR sequences have some limitations, such as an inability to identify diffuse fibrosis and the need for paramagnetic contrast. Another CMR method, the T2 ratio, defined as the T2 signal intensity of the myocardium divided by that of skeletal muscle, has also been losing ground to newer, more objective imaging techniques. These include T1 mapping, contrast-enhanced T1-weighted imaging, characterization of the extracellular volume (ECV) fraction, and T2 mapping, all of which have demonstrated superior diagnostic accuracy compared to the LLC. Furthermore, T1 and T2 mapping do not require gadolinium contrast (4), while contrast-enhanced T1-weighted imaging and ECV mapping do. The latter two techniques are now largely used in the diagnosis of cardiac amyloidosis, and will not be addressed in the present study. Considering advances in imaging modalities and to confirm the need

for change in diagnostic criteria, a proposed update to the LLC was published in December 2018. (5) In view of the limitations of the current criteria for CMR diagnosis of myocarditis, and given of uncertainties surrounding the putative diagnostic superiority of T1 and T2 mapping, as well as the advantage of not requiring gadolinium contrast, we designed this study to test the hypothesis that T1 and T2 map values would be altered both within the myocardial wall segments affected by late gadolinium enhancement (LGE+) and in seemingly unaffected regions (LGE-). Within this context, the objective of the present case-control study is to compare T1 mapping, T2 mapping, and T2 ratio between LGE+ and LGE- wall segments in patients with myocarditis and controls without myocarditis.

METHODS

Study population profile

This retrospective chart-review study included 22 cases with acute myocarditis (age 34 ± 16 years; 13% female) and 18 controls (age 42 ± 12 years; 16% female). Study participants underwent CMR at Hospital Moinhos de Vento, Brazil, between January 2017 and June 2019. Analysis of CMR reports was performed consecutively, based on the date of the scans. The criteria for inclusion of cases were presence of mesocardial and/or subepicardial LGE plus European Society of Cardiology (ESC) criteria for clinically suspected myocarditis. (6) All cases had (a) chest or abdominal pain, dyspnea, or palpitations; (b) elevation of cardiac troponin I or T levels $> 0.16 \mu\text{g/L}$ (mean $6 \mu\text{g/L}$, SD $16 \mu\text{g/L}$); and (c) presence of LGE in the expected anatomical region on CMR. All controls presented with (a) chest pain, dyspnea, or palpitations; (b) normal/not available troponin I or troponin T values; and (c) no evidence of edema, necrosis, fibrosis, or ischemia on CMR. Cases and controls were matched by age and sex. The exclusion

criteria were: CMR demonstrating LGE in an anatomic region suggestive of other conditions, such as ischemic cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, amyloidosis, sarcoidosis, aortic stenosis, or pulmonary hypertension; and contraindications to CMR.

In all patients, the workup included LGE (132 case wall segments and 108 control wall segments), T1 mapping (132 case wall segments and 108 control wall segments), T2 mapping (130 case wall segments and 108 control wall segments), and T2 ratio $\geq 2:1$ (20 affected case wall segments and 21 unaffected case wall segments).

Other variables of interest were: reason for CMR; left ventricular ejection fraction; left ventricular dimensions (atrial, diastolic, and systolic) and volumes (end-diastolic volume, end-systolic volume, and stroke volume); and anatomic region of fibrosis (subepicardial or mesocardial; walls: anterior, inferior, posterior, lateral, or septal; and segments: basal, medial, and apical); comorbidities (ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus, hypertension, ventricular/supraventricular arrhythmia, smoking, renal failure, heart failure, neoplasia), presence of symptoms (dyspnea, chest pain/discomfort, palpitations, abdominal pain), troponin levels, and the endomyocardial biopsy report.

Ventricular walls were analyzed according to the presence or absence of LGE. The T1 and T2 maps of the affected (LGE+) walls of cases were compared with the T1 and T2 maps of the contralateral unaffected (LGE-) walls of the same patients. In addition, the T1 and T2 maps of the LGE- walls of cases were compared with the T1 and T2 maps of the same walls in non-myocarditis controls. The mean T1 and T2 values of the LGE+ walls, the mean T1 and T2 values of the LGE- walls, and the mean T1 and T2 values of controls were compared. Figure 1 shows image analysis among myocardial walls.

For analysis of T1 and T2 maps, the average values obtained in controls were considered the reference range for normality.

Ethical approval was granted for all study procedures. As the study was purely observational, there were no physical or biological risks. There was also no personal contact with the participants, nor via telephone or social media. Data analysis was confidential, and the participants' names, addresses, and other contact information were not disclosed. In view of the foregoing and of the impossibility of accessing the participants' contact information in medical records, pursuant to National Health Council Resolution 466/12, the institutional Research Ethics Committee waived the usual informed consent requirement.

Cardiovascular magnetic resonance

CMR imaging was performed at 1.5 Tesla in a Siemens Healthcare model AERA 45mT scanner, using an 18-channel coil. Briefly, cine images were obtained in three long-axis sections (four-chamber, three-chamber, two-chamber) and in the short-axis plane, from the base to the apex of the heart. Tissue characterization was performed in a single mid-ventricular short-axis view of the left ventricle, with T1 and T2 mapping, turbo spin-echo (TSE) T2-weighted, and short tau inversion recovery (STIR) sequences. LGE images were acquired by sectioning the whole heart, in a manner similar to the cine acquisition along the same axis. For T1 mapping, the shortened modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) acquisition method was used before the administration of contrast agent. LGE images were acquired in the long- and short-axis planes, using a T1-weighted phase-sensitive inversion recovery (PSIR) sequence, 10 minutes after intravenous administration of gadobutrol (Gadovist - Bayer, total 0.20 mmol/kg).

Image analysis

Left ventricular ejection fraction was analyzed on cine images using Argus software (Siemens Medical Solutions). Short-axis T1 and T2 mapping images, T2 ratio, and LGE were then analyzed. On T2-weighted dark blood images, edema is diagnosed when the T2 ratio is $\geq 2:1$. The ratio was obtained as the T2 signal intensity of the myocardial region of interest with altered LGE divided by the signal intensity of skeletal muscle. T1 and T2 values were obtained from quantitative analysis of all T1 and T2 maps, rather than on visualization of color mapping. When delimiting the endo- and epicardial contours, care was taken to avoid contamination by the ventricular cavity and extramyocardial structures to minimize the partial volume effect on T1/T2 values of the myocardium. In acute myocarditis, identification of remote myocardium can be challenging, because the inflammatory process is often global; thus, a myocardial region without LGE was chosen to represent the myocardium least affected by the disease process, with care taken to also avoid regions of abnormally low signal intensity. Acute myocardial inflammation was diagnosed when the T1 value was >996 ms and the T2 value was >49 ms. Focal areas of LGE were defined as those with a standard deviation of signal intensity (SI) ≥ 2.0 above the mean SI of the remote myocardium. To calculate the extent of myocardial injury detected by tissue characterization techniques, the percentage of abnormal myocardium, as defined above, was determined for each segment and then averaged for that patient.

Assessment of CMR image quality

Each myocardial segment of the left ventricle was rigorously assessed for image quality before inclusion in the final analyses. Only segments with minimal or no

artifacts were included. Three controls were rejected due to artifacts. Four controls were excluded due to unavailability of map data.

Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation or median (confidence interval). Student's t-test was used for analysis of normally distributed continuous variables. For non-normal continuous variables, the nonparametric Wilcoxon–Mann–Whitney test was used. For categorical variables, the chi-square or Fisher's exact tests were used. The significance level was set at 5%. Analyses were carried out in the SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL) and MedCalc 2020 software environments. Due to the unclear prevalence of myocarditis, sample size calculation was not done. The initial sampling plan provided for 20 cases of myocarditis; 22 cases were found and ultimately included. This number is consistent with the existing literature. (7)

RESULTS

The most common symptom reported as the reason for suspicion of myocarditis and performance of CMR was chest pain (91%). The included patients had few comorbidities. The most prevalent was hypertension (18% of cases and 11% of controls). Almost 70% of cases underwent CMR as hospital inpatients, while 95% of controls were scanned in an outpatient setting. Structurally, case and control hearts were very similar; however, cases had a lower left ventricular ejection fraction (LVEF) than controls ($51\pm 6\%$ vs $65\pm 6\%$; $p<0.0001$), as well as smaller stroke volumes (84 ± 21 vs 102 ± 18 mL; $p<0.0079$). Only one patient with myocarditis underwent biopsy (5%). The clinical and anatomical characteristics of the patients, stratified by group, are given in Table 1.

T2 ratio

For analysis of the T2 ratio, values $\geq 2:1$ were considered abnormal.

The mean T2 ratio for LGE+ regions in cases was 2.75 ± 1 , which is indicative of myocardial wall edema.

The mean T2 ratio for LGE- regions was 1.50 ± 0.2 , which represents a normal value for these walls.

Accordingly, comparison of the T2 ratio in affected vs unaffected walls showed a statistically significant difference (2.75 ± 1 vs 1.50 ± 0.2 ; $p < 0.0001$).

Late gadolinium enhancement (LGE)

In patients with myocarditis, LGE+ images were often seen in more than one ventricular wall segment. The most commonly affected region was the posterior wall (95%), followed by the lateral wall (68%), anterior wall (32%), inferior wall (32%), and septum (18%). Regarding myocardial injury pattern, mesocardial involvement was most common (86%), followed by the subepicardium (77%). The mean fibrosis mass was 12 g (9% of the myocardium). The number of segments affected by LGE was 58 of 132 in cases (44%) and 0 of 108 (0%) in controls.

T1 mapping

On analysis of T1 mapping, values ≥ 996 ms were considered abnormal. By this parameter, the number of affected segments was 111 of 132 (84%) in cases. The LGE+ segments of the cases showed a mean T1 value significantly different from the LGE- segments of the same patients (1057 ± 30 vs 1028 ± 48 ; $p = 0.0001$). On between-group comparison, the mean T1 maps of LGE- ventricular walls in cases were significantly

different from the mean of the corresponding walls in controls (1028 ± 48 vs. 996 ± 10 ; $p<0.0001$). The mean T1 values in each group are given in Table 2.

Observing the most frequently abnormal region in our patient population, the posterior wall, the mean T1 value of the affected segment in cases was 1068 ± 47 ms significantly different from all unaffected contralateral segments in these cases same (1027 ± 49 ms, $p=0.0011$). This change remained significant when we compared all unaffected segments of cases to those of controls (1027 ± 49 vs 994 ± 38 ms, $p=0.0084$). Figure 2 shows a representative image of a posterior wall.

T2 mapping

On analysis of T2 mapping, values ≥ 49 ms were considered abnormal. By this parameter, the number of affected segments was 69 of 130 (53%) in cases. The LGE+ segments of the cases showed a mean T2 value significantly different from the LGE- segments of the same patients (51 ± 2 vs 49 ± 4 ; $p=0.0008$). The mean T2 values of LGE- segments among cases were not significantly different from the mean T2 values of controls (49 ± 4 vs 49 ± 1 ; $p=0.9229$). The mean T2 values in each group are given in Table 3.

Regarding the posterior wall, T2 values again showed a significant difference between abnormal myocardial segments and unaffected walls in the same patients (52 ± 5 vs 49 ± 4 ms; $p=0.0062$). Figure 3 shows a representative image of a posterior wall and Figure 4 shows the relationship among different methods of image.

DISCUSSION

The present case-control study demonstrates that T1 mapping allows a more comprehensive, in-depth assessment of supposedly normal myocardium in patients with CMR-proven myocarditis. Comparison of LGE+ versus LGE- segments in cases and of

cases versus controls revealed not only a regional inflammatory process, but also diffuse myocardial involvement.

Although T1 mapping has been progressively used as an adjunctive tool in the diagnosis of myocarditis, (8) the present study was designed to investigate this method as a means of detecting myocardial involvement in areas of the heart that are considered unaffected by myocarditis when evaluated by LGE alone. Comparatively, we found that even seemingly normal myocardial segments in patients with myocarditis are indeed also compromised by inflammation. A mean T1 value of 1028 ± 48 ms in the unaffected walls of the cases proved to be statistically different from that of controls, which confirms the hypothesis that “unaffected” segments were in fact not normal. On the other hand, myocardial edema, as assessed by T2 mapping, showed no difference between the LGE- segments of cases and those of controls. The findings of this study are consistent with the existing literature. (9)

The proportion of affected segments in cases was 44% when analyzed by LGE alone and 84% when assessed by T1 mapping. This result was interpreted as demonstrating a significant diffuse involvement of the myocardium, to the extent that almost the entire heart could be considered impaired in our patients with myocarditis.

The contribution of this finding to our knowledge of myocarditis is twofold: a) by enhancing the diagnostic performance of CMR in patients with myocarditis, particularly in borderline or difficult-to-diagnose cases; and b) by introducing a novel concept in the diagnosis of myocarditis which allows objective, numerical, and quantifiable assessment of myocardial involvement, unlike current LGE-based criteria, in which the diagnosis is subjective and operator-dependent. In addition, it should be noted that T1 mapping obviates the use of gadolinium-based contrast agents, which eliminates the risk of allergic reactions, allows use in patients with renal failure, and reduces cost. The First Brazilian Guideline on Myocarditis (1) does not mention this

imaging method, and the Second Guideline on Cardiac Magnetic Resonance (10) only notes T1/T2 mapping as a “promising” technique.

A multicenter observational study showed that T1 and ECV values were strong predictors of poor prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. (11)

Nevertheless, whether this altered myocardium is in itself a predictor of cardiovascular events in myocarditis and other cardiovascular diseases remains unknown, due to a lack of studies with sufficient follow-up.

The diffuse T1 abnormalities in seemingly unaffected myocardial segments described in our study may have a major prognostic impact in the long term. Taylor et al. note that diffuse fibrosis has been identified as an etiological factor in diastolic dysfunction, heart failure, and sudden death. (12)

Regarding T2 mapping, some studies have shown that this method might be able to locate areas of involved in myocarditis with better sensitivity than conventional T2-weighted images alone. In 1.5-Tesla CMR, a >59-ms cutoff value demonstrated 94% sensitivity and 97% specificity for identification of affected myocardium. (13) Using a 49-ms threshold, our study confirmed a significant difference between cases with affected LGE+ walls and controls, but was unable to individually differentiate LGE+ and LGE- segments within cases (Table 3).

The mean T2 ratio in LGE+ segments was 2.75 ± 1 , an abnormal value, whereas in segments without late gadolinium enhancement (LGE-) this ratio was normal. While T1 mapping was able to demonstrate that, in addition to a regional inflammatory process, myocarditis is characterized by widespread, diffuse myocardial involvement, the T2 ratio was consistent with the presence or absence of late gadolinium enhancement and did not reflect this diffuse inflammation. In short, the T2 ratio failed to detect the alterations suggestive of diffuse involvement detected by T1 mapping.

In short, T1 mapping was the only CMR technique capable of identifying diffuse changes in myocardial tissue, demonstrating abnormalities even in seemingly normal ventricular walls.

STUDY LIMITATIONS

Patients included in this study were selected at the time of CMR and not necessarily at the time of diagnosis of myocarditis. This may have somewhat reduced the diagnostic accuracy of CMR. However, as our main objective was to compare myocardial segments in the same patients, this limitation may actually have enhanced rather than jeopardized our analysis.

All controls had absence of late gadolinium enhancement and higher T1 values than reported in previous studies. (14) This may have reduced the odds of finding significant differences between cases and controls. However, even considering this unexpected finding, we were able to detect a significant difference between the T1 values of controls and the LGE- segments of cases. We thus believe this was a conservative bias. This limitation may also have decreased the statistical significance of the analysis of T2 map values between groups.

CONCLUSION

This study suggests that, in patients with myocarditis, even ventricular wall segments with no LGE are abnormal on T1 mapping. The altered T1 map values found in LGE- were intermediate between those of LGE+ walls in cases and those of LGE- walls in controls. Specifically, T1 mapping revealed a diffuse myocardial involvement not evidenced by LGE imaging. This method could be used to improve the accuracy of CMR imaging in the diagnosis of myocarditis.

Perspectives

Clinical Competencies

The present work demonstrates that the T1 mapping can be a superior method in the diagnosis of myocarditis, especially in myocardial walls that appear normal (i.e., lack LGE) on CMR. Routine implementation of this method would contribute to proper diagnosis and an adequate assessment of the extent of myocardial involvement.

Translational Outlook

T1 mapping could assist in long-term monitoring and evaluation of potential development of conditions such as cardiomyopathies, diastolic dysfunction, and sudden death in patients with a lifetime history of myocarditis or other diffuse inflammatory processes of the myocardium.

REFERENCES

1. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, et al. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(4 Suppl 1):1-36. doi: 10.5935/abc.2013S004.
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.
3. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
4. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003073. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073.
5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
7. Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging in acute myocarditis: a comparison of different measurement approaches. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:54. doi: 10.1186/s12968-019-0568-x.
8. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800-11. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.

9. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1048-58. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
10. Sara L, Szarf G, Tachibana A, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006
11. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):384.
12. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
13. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:102-10. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967836.
14. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:36. doi: 10.1186/1532-429X-16-36.

TABLES AND FIGURES LEGENDS

TABLE 1: Clinical and anatomic profile of myocarditis cases and controls.

TABLE 2: Between-group comparison by T1 mapping in affected (LGE+) walls of cases versus all other unaffected (LGE-) walls in these cases and the respective unaffected (LGE-) walls of controls.

TABLE 3: Between-group comparison by T2 mapping in affected (LGE+) walls of cases versus all other unaffected (LGE-) walls in these cases and the respective unaffected (LGE-) walls of controls.

FIGURE 1: Image analysis among groups of walls of cases and controls.

FIGURE 2: Posterior wall and the intermediate T1 map value of all unaffected walls of cases (Case LGE-, blue bar). The T1 values of supposedly normal myocardium actually differed from that of the controls and from that of the affected walls of the same cases. * all $p < 0.05$. Values expressed as means.

FIGURE 3: Analysis of the posterior wall by T2 mapping showed significant difference between LGE+ walls of cases (blue bar) and LGE- walls of the same cases (green bar). No significant difference was found compared to LGE- walls of controls (yellow bar). Values expressed as means.

FIGURE 4: Relationship among different methods of image. a) LGE+ in anterolateral wall and LGE- in septum; b) T2 ratio (3,38) shows edema in anterolateral wall and normal value (1,82) in septum; c) Affected T1 map in anterolateral wall (1121 ms) and in the septum (1041ms); d) Affected T2 map in anterolateral wall (57 ms) and normal in the septum (42 ms);

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Miocardite: Um Envolvimento Global do Coração Revelado pelos Mapas da Ressonância Magnética Cardíaca. Um Estudo de Caso-controle

Tiago Bartzen Pereira, MD,^{a, c} Maurício Balk, MD,^d Gabriela Bartzen Pereira, MD,^e
Victória Schmidt Ramos, MD,^c Luciano Giordani, MD,^f Paulo Roberto Schwartzman, MD, ScD,^f
Luís Beck-da-Silva, MD, ScD FESC.^{a, b, c}

^a Post-graduate Program in Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Cardiology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^c Cardiology Department, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

^d Cardiology Department, Instituto de Cardiologia de Porto Alegre (ICFUC), Porto Alegre, Brazil

^e Internal Medicine Department, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^f Cardiovascular Magnetic Resonance Department, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

Correspondence:

Luís Beck-da-Silva MD, ScD, FESC

Cardiology Service,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-003,

Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone: +55 51 997330870

Office: +55 51 33465450

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X>

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br

Alternative e-mail: luisbeckdasilva@gmail.com

RESUMO

Quadro Teórico: Realce Tardio com Gadolínio (RT) na ressonância magnética cardíaca (RMC) tem sido o método mais utilizado no diagnóstico de Miocardite. No entanto, esse método aponta para anormalidades regionais e não avalia adequadamente o envolvimento difuso do miocárdio. O objetivo deste estudo de caso-controle é comparar, em pacientes com Miocardite, através do Mapa T1 e do Mapa T2, as paredes ventriculares não afetadas (RT-) com as paredes afetadas (RT+) e com controles.

Métodos. Foram estudados 22 casos com Miocardite, com RMC alteradas, e 18 controles com RMC normais. Os casos apresentavam dor torácica e/ou dispnéia, elevação de troponina e RMC com RT+ no mesocárdio/subepicárdio. Os controles apresentavam dor torácica, troponina normal e RMC com RT-. A avaliação incluiu: (1) Mapa T1 (ShMOLLI); (2) RT; (3) Mapa T2 (SSFP); (4) relação da intensidade do sinal em T2 no músculo cardíaco comparado com o músculo esquelético (Relação T2/ME). Foram comparadas as médias de Mapa T1 e Mapa T2 das paredes ventriculares afetadas (RT+) e não afetadas (RT-) dos casos; e as paredes ventriculares dos controles.

Resultados. As paredes afetadas por realce tardio (RT+) dos casos apresentaram média do Mapa T1 significativamente diferente das paredes não afetadas (RT-) desses mesmos casos (1057 ± 30 vs 1028 ± 48 ; $p=0,0001$). A média do Mapa T1 de todas as paredes RT- dos casos foi significativamente diferente da média das respectivas paredes dos controles (1028 ± 48 vs 996 ± 10 ; $p < 0,0001$). As médias do Mapa T2 em todas as paredes RT- não foram estatisticamente diferentes em relação às médias dos controles (49 ± 4 vs 49 ± 1 ; $p= 0,9229$).

Conclusão. Este estudo de caso-controle sugere que o miocárdio das paredes RT- de pacientes com miocardite apresentam Mapa T1 significativamente alterado. A avaliação do Mapa T1 revelou envolvimento difuso do miocárdio não evidenciado pelo RT. A análise do Mapa T2 não obteve o mesmo desempenho.

Palavras-chave: Mapa T1, Mapa T2, Realce tardio com gadolínio, ShMOLLI, Miocardite, Ressonância magnética cardíaca.

1. INTRODUÇÃO

A incidência atual da miocardite é desconhecida.¹ A epidemiologia é pouco documentada devido à heterogeneidade da apresentação clínica e às dificuldades diagnósticas. De acordo com os critérios de Dallas, histologicamente é definida pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, juntamente com alterações degenerativas e/ou necróticas nos cardiomiócitos adjacentes, que diferem do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² Pode ser secundário a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a principal causa é a infecção viral, enquanto nos países em desenvolvimento as principais causas são cardite reumática, doença de Chagas e doenças relacionadas ao HIV.³ Entre os métodos diagnósticos, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método não invasivo que melhor caracteriza o miocárdio inflamado, identificando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise (CLL), atualmente utilizados para o diagnóstico de miocardite por RMC, baseiam-se em técnicas como T2 ponderado, realce precoce com gadolínio e realce tardio com gadolínio (RT), no entanto esses métodos apresentam algumas limitações como a incapacidade de identificar fibrose difusa e a necessidade do uso de contraste. A relação da intensidade do sinal em T2 no músculo cardíaco comparado com o músculo esquelético (Relação T2/ME), também vem perdendo espaço para novas técnicas mais objetivas. Dessa forma, surgiram pesquisas nos últimos anos com novas técnicas de imagem, principalmente o Mapa T1, o T1 pós-contraste, o Volume Extracelular (VEC) e o Mapa T2 que demonstraram melhor precisão diagnóstica em relação aos CLL. Além disso, o Mapa T1 e o Mapa T2 não usam contraste com gadolínio.⁴ Por outro lado, o T1 pós contraste e o Volume Extracelular utilizam contraste para suas aquisições. Essas técnicas vem sendo utilizadas atualmente no diagnóstico de Amiloidose e não serão foco deste trabalho. Dentro da linha de evolução

da imagem e para confirmar a necessidade de alteração nesses critérios diagnósticos, uma nova proposta de atualização dos CLL foi publicada em dezembro de 2018.⁵ Diante das limitações dos critérios atuais para o diagnóstico de miocardite por CMR, diante das incertezas sobre o acréscimo de desempenho diagnóstico do Mapa T1 e T2 e da vantagem destes em não usar contraste com gadolínio, projetamos este estudo com a hipótese de que o Mapa T1 e T2 possam ser alterados tanto dentro das paredes do miocárdio afetados por realce tardio (RT+), bem como em regiões supostamente não afetadas (RT-). O objetivo do presente estudo caso-controle é comparar o Mapa T1, o Mapa T2 e a Relação T2/músculo esquelético (T2/ME) nas paredes RT+ e RT- dos casos com miocardite e dos controles sem miocardite.

2. MÉTODOS

2.1 Características da população estudada

Estudo retrospectivo, com base em prontuário médico, que incluiu 22 casos (34 ± 16 anos; 13% do sexo feminino) apresentando miocardite aguda e 18 controles (42 ± 12 anos; 16% do sexo feminino). Os participantes do estudo realizaram exame no Hospital Moinhos de Vento (Brasil) entre janeiro de 2017 e junho de 2019. A análise dos laudos de RMC foram consecutivas, com base na data de atendimento. Os critérios de inclusão dos casos foram presença de RT no mesocárdio e/ou subepicárdio associado aos critérios diagnósticos para miocardite clinicamente suspeita conforme a Sociedade Européia de Cardiologia (ESC).⁶ Todos os casos apresentavam (a) dor torácica ou abdominal, dispnéia ou palpitação; (b) elevação do nível de Troponina I ou T cardíaca > 0,16 µg/L (média 6 µg/L, DP 16 µg/L) e (c) RMC com presença de RT em região anatômica esperada. Todos os controles apresentaram (a) dor no peito, dispnéia ou palpitações; (b) valores normais/inexistentes de Troponina I ou T; (c) RMC com ausência de edema, necrose, fibrose ou isquemia. Os casos e controles foram pareados

conforme idade e sexo. Os critérios de exclusão foram: RMC com presença de RT em região anatômica sugestiva de outras patologias como cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada idiopática, amiloidose, sarcoidose, estenose aórtica e hipertensão pulmonar; e contraindicações para RMC.

Todos os pacientes foram avaliados com RT (132 paredes de casos e 108 paredes de controle), Mapa T1 (132 paredes de casos e 108 paredes de controle), Mapa T2 (130 paredes de casos e 108 paredes de controle), Relação T2 /músculo esquelético ($T2/ME \geq 2:1$) (20 paredes afetadas de casos e 21 paredes não afetadas de casos).

Outras variáveis consideradas foram: motivo para realizar RMC; ventrículo esquerdo: fração de ejeção, diâmetros (átrio, diastólico e sistólico), volumes (volume diastólico final, volume sistólico final e volume ejetivo) e região anatômica da fibrose (subepicárdio, mesocárdio / paredes: anterior, inferior, posterior, lateral, septal e segmento afetados: basal, medial e apical); comorbidades (cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, hipertensão arterial, arritmia ventricular / supraventricular, tabagismo, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, neoplasia), presença de sintomas (dispnéia, dor / desconforto no peito, palpitações, dor abdominal), valores de troponina e registro de biópsia endomiocárdica.

Foram analisadas as paredes ventriculares conforme a presença ou ausência de Realce Tardio com Gadolínio (RT). Os Mapas T1 e Mapas T2 das paredes afetadas (RT+) dos casos foram comparadas com os Mapas T1 e os Mapas T2 das paredes não-afetadas (RT-) contra laterais dos casos. Os Mapas T1 e Mapas T2 das paredes RT- foram comparadas com os Mapas T1 e os Mapas T2 das paredes dos controles. As médias dos Mapas T1 e Mapas T2 das paredes RT+, as médias dos Mapas T1 e Mapas T2 das paredes RT- e as médias dos Mapas T1 e Mapas T2 das paredes dos controles foram comparadas. A Figura 1 mostra a análise das imagens entre paredes de casos e de controles.

Para análise do Mapa T1 e Mapa T2, a média dos valores obtidos nos controles, foi considerada como valor de referência da normalidade.

A aprovação ética foi concedida para todos os procedimentos do estudo. Não houve riscos físicos e/ou biológicos, uma vez que o estudo foi puramente observacional. Também não houve contato pessoal/telefônico ou de mídia social. A análise dos dados foi confidencial sem revelar nomes, endereços ou contatos dos participantes. Diante do exposto e da impossibilidade de obter o consentimento dos participantes devido à impossibilidade de acessar os contatos dos participantes nos prontuários (conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), o Comitê de Ética em Pesquisa da instituição autorizou a renúncia ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Ressonância magnética cardiovascular

Os estudos de RMC foram realizados em aparelho de 1.5 Tesla da Siemens Healthcare (modelo AERA 45mT) usando uma bobina de 18 canais. Resumidamente, foram obtidas imagens de cine em três cortes de eixo longo (corte 4, 3 e 2 câmaras e no plano de eixo curto cobrindo da base ao ápice do coração. Caracterização do tecido em um corte de eixo curto (médio-ventricular) do ventrículo esquerdo para os Mapas T1, T2, Turbo Spin Echo (TSE) ponderada em T2 e Short tau inversion recovery (STIR). As imagens RT foram adquiridas cobrindo todo o coração em cortes semelhantes a aquisição de cine no mesmo eixo. Para avaliação do Mapa T1, utilizou-se o método de aquisição Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI), da Siemens antes da administração de agentes de contraste. A imagem RT foi adquirida nos planos de eixo longo e curto, usando uma sequência de recuperação de inversão sensível à fase (PSIR) ponderada em T1 10 minutos após a administração intravenosa de agente de contraste (Gadovist, Bayer - total de 0,20 mmol / kg).

2.3 Análise de Imagem

A análise da imagem da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi realizada usando o software Argus (Siemens Medical Solutions) em imagens de cine. A análise das imagens de eixo curto do Mapa T1 e T2, a Relação $T2/ME \geq 2:1$ e a imagem do RT foram realizadas. O edema, nas imagens ponderadas em T2 no sangue escuro, é diagnosticado quando a razão $T2/ME$ é $\geq 2:1$. A razão foi obtida entre o valor da intensidade de sinal na região de interesse com RT alterado pela intensidade de sinal na região de interesse do músculo esquelético. Os resultados do Mapa T1 e T2 foram baseados na análise quantitativa de todos os mapas T1 e T2, em vez da visualização de mapas de cores. Foi cuidado ao posicionar os contornos endo e epicárdicos para evitar a contaminação pela cavidade ventricular e estruturas extra-miocárdicas para minimizar o efeito do volume parcial nos valores de T1 / T2 do miocárdio. O miocárdio remoto na miocardite aguda pode ser um desafio para identificar como o processo pode ser global; assim, uma região do miocárdio sem RT foi escolhida para representar o miocárdio menos afetado pelo processo da doença, tomando o cuidado de também evitar regiões com sinal anormalmente baixo. A alteração miocárdica aguda foi diagnosticada quando Mapa T1 > 996 ms e Mapa T2 > 49 ms. As áreas focais do RT foram definidas como aquelas com um desvio padrão de intensidade do sinal (IS) $\geq 2,0$ acima da IS média do miocárdio remoto. Para calcular a extensão da lesão do miocárdio em um indivíduo detectado pelas técnicas de caracterização tecidual, a porcentagem de miocárdio anormal, conforme definida acima, foi determinada para cada segmento e, em seguida, calculada a média para esse paciente.

2.4 Avaliação da qualidade da imagem daRMC

Cada segmento miocárdico do ventrículo esquerdo foi rigorosamente avaliado quanto à qualidade da imagem antes da inclusão nas análises finais e foram incluídos

apenas segmentos com artefatos inexistentes ou mínimos. Três controles foram rejeitados devido a artefatos. Quatro controles foram excluídos devido à indisponibilidade dos dados dos mapas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo de confiança. Para variáveis contínuas de distribuição normal, o teste t de Student foi utilizado. Para variáveis contínuas de distribuição não-normal, o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney foi utilizado. Para variáveis categóricas, a comparação foi avaliada pelos testes qui-quadrado ou exato de Fischer. Foi adotado um nível de significância de 5%. Para análise, foram utilizados os programas estatísticos SPSS 21.0 (SPSS, Chicago) e MedCalc Ltd 2020. O cálculo do tamanho da amostra não foi utilizado devido à prevalência incerta da doença. Inicialmente, planejava-se incluir 20 casos de miocardite no trabalho e foram encontrados 22 casos. Esse número é compatível com outras pesquisas disponíveis na literatura.⁷

RESULTADOS

O principal sintoma referido como motivo para a realização de uma RMC na busca de miocardite foi dor no peito (91%). Os pacientes apresentavam poucas comorbidades. A mais frequente foi hipertensão (18% nos casos e 11% nos controles). Quase 70% dos casos foram submetidos à RMC no contexto de internação hospitalar, enquanto 95% dos controles no contexto de ambulatório. Estruturalmente, os corações foram muito semelhantes, no entanto, os casos apresentaram menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) do que os controles ($51 \pm 6\%$ vs $65 \pm 6\%$; $p < 0,0001$) e diferentes volumes ejetivos (84 ± 21 mL vs 102 ± 18 ; $p < 0,0079$). Apenas um paciente

com miocardite foi encaminhado para biópsia (5%). As características clínicas e anatômicas dos pacientes divididas por grupos estão detalhadas na Tabela 1.

Relação T2/Músculo Esquelético (T2/ME)

Para a análise da Relação T2/ME foram considerados alterados valores $\geq 2:1$.

A média da Relação T2/ME entre as regiões com paredes afetadas com RT dos casos e o músculo esquelético foi de $2,75 \pm 1$, o que representou edema nessas paredes.

A média da Relação T2/ME entre as regiões com paredes não afetadas com RT dos casos e o músculo esquelético foi de $1,50 \pm 0,2$, o que representou valor normal nessas paredes.

A análise da Relação T2/ME das paredes afetadas vs não afetadas dos casos apresentou diferença estatisticamente significativa ($2,75 \pm 1$ vs $1,50 \pm 0,2$; $p < 0,0001$).

Realce Tardio com Gadolínio (RT)

Nos pacientes com miocardite, as imagens com RT+ foram frequentemente vistas em mais de uma parede ventricular. A parede mais acometida nos casos foi a posterior (95%), seguida pela lateral (68%), anterior (32%), inferior (32%) e septo (18%). Quanto aos padrões de lesão miocárdica dos casos, o maior envolvimento foi no mesocárdio (86%), seguido pelo subepicárdio (77%). A média da massa de fibrose foi de 12 gramas (9% do miocárdio). O número de paredes afetadas por RT nos casos foi 58 de 132 (44%) e 0 de 108 (0%) nos controles.

Mapa T1

Para análise do Mapa T1, valores ≥ 996 ms foram considerados alterados. O número de paredes afetadas dos casos foi 111 de 132 (84%). As paredes RT+ dos casos apresentaram média do Mapa T1 significativamente diferente das paredes RT- dos casos

(1057 ± 30 vs 1028 ± 48; p=0,0001). A média do Mapa T1 de todas as paredes RT- dos casos foi significativamente diferente da média das respectivas paredes dos controles (1028 ± 48 vs 996 ± 10; p <0,0001). As médias do Mapa T1 entre cada grupo são mostradas na Tabela 2.

Observando a parede mais frequentemente alterada em nossa população de pacientes, a parede posterior, a média do Mapa T1 da parede afetada dos casos foi 1068 ± 47 ms. Essa média foi significativamente diferente de todas as paredes não afetadas contra laterais destes casos, 1027 ± 49 ms (p = 0,0011). Esta alteração manteve-se significativa quando comparamos todas as paredes não afetadas dos casos com os controles, (1027 ± 49ms vs 994 ± 38 ms (p = 0,0084). A Figura 2 mostra o exemplo de parede posterior.

Mapa T2

Para análise do Mapa T2, valores ≥ 49 ms foram considerados alterados. O número de paredes afetadas nos casos foi 69 de 130 (53%). As paredes RT+ dos casos apresentaram média do Mapa T2 significativamente diferente das paredes RT- dos casos (51 ± 2 vs 49 ± 4; p=0,0008). A média do Mapa T2 de todas as paredes RT- dos casos não apresentou diferença estatística em relação a média das paredes dos controles (49 ± 4 vs 48 ± 1; p <0,0001). As médias do Mapa T2 entre cada grupo são mostradas na Tabela 3.

Observando a parede posterior, o Mapa T2 mostrou diferença estatística entre as paredes afetadas dos casos e as paredes não afetadas dos mesmos casos (52 ± 5 vs 49 ± 4 ms; p = 0,0062). A Figura 3 mostra o exemplo de parede posterior e a Figura 4 mostra a relação entre os diferentes métodos de imagem.

DISCUSSÃO

O presente estudo caso-controle demonstrou que a análise do Mapa T1 avaliou de forma mais abrangente as paredes do miocárdio supostamente normais dos casos de miocardite. Comparando as paredes RT+ com as RT- dos casos com os controles evidenciou-se, além do processo inflamatório regional, um processo de acometimento difuso do miocárdio.

Embora o Mapa T1 venha sendo progressivamente mais utilizado como ferramenta complementar no diagnóstico de miocardite⁹, nosso trabalho vem a investigar esse método justamente nas paredes hoje consideradas não comprometidas pela inflamação miocárdica quando avaliadas pelo RT. Demonstramos, de forma comparativa, que as paredes ditas normais dos pacientes com miocardite estão, na verdade, também comprometidas. O Mapa T1 de 1028 ± 48 ms nas paredes não afetadas dos casos demonstrou ser estatisticamente diferente dos controles, o que vem a confirmar a hipótese de que as paredes “normais” dos casos não são de fato normais. Por outro lado, o edema miocárdico, avaliado pelo Mapa T2, não demonstrou diferença entre as paredes RT- dos casos e paredes dos controles. O trabalho mostrou dados semelhantes à literatura internacional.⁸

O número de paredes afetadas pelo RT nos casos foi 44% e pelo Mapa T1 foi 84%. Interpretou-se esse resultado como um envolvimento difuso importante do miocárdio, de forma que quase todo o coração estaria de alguma forma comprometido em nossos pacientes com miocardite.

Acredita-se que este fato possa contribuir para o conhecimento por dois caminhos: a) por facilitar o desempenho diagnóstico da RMC em pacientes com miocardite, particularmente em casos limítrofes ou de difícil diagnóstico e; b) por contribuir para um novo conceito no diagnóstico de miocardite ao possibilitar o diagnóstico de forma objetiva, numérica e quantificável, diferentemente do que

atualmente ocorre com o RT no qual o diagnóstico é subjetivo e dependente da avaliação visual do operador. Além disso, cabe salientar que a avaliação do Mapa T1 dispensa uso de contrastes, o que reduz risco de alergias, permite o uso em pacientes com insuficiência renal e reduz custos. A Primeira Diretriz Brasileira de Miocardite¹ não menciona este método e a Segunda Diretriz de Ressonância Magnética Cardíaca¹⁰ apenas cita os mapas como método promissor.

Um estudo observacional multicêntrico evidenciou que o Mapa T1 e o VEC foram fortes preditores de mau prognóstico na miocardiopatia dilatada não isquêmica.¹¹ Apesar disso, ainda não é possível saber se esse miocárdio alterado é, de forma isolada, um preditor de evento cardiovascular na miocardite e nas outras doenças cardiovasculares devido a falta de estudos com seguimento suficiente sobre o tema.

A alteração difusa do Mapa T1 nas paredes não afetadas descritas em nosso trabalho poderia ter repercussão prognóstica importante a longo prazo. Taylor et al. cita que a fibrose difusa tem sido identificada como fator etiológico de disfunção diastólica, de insuficiência cardíaca e de morte súbita.¹²

Com relação ao Mapa T2, alguns estudos também mostraram que o uso desse método seria capaz de localizar as áreas envolvidas na miocardite com melhor sensibilidade do que as imagens ponderadas em T2 isoladamente. O uso de valores > 59 ms em RMC de 1,5 Tesla demonstrou sensibilidade e especificidade de 94% e 97%, respectivamente, para identificar essas áreas.¹³ Utilizando o limiar de 49 ms, o nosso estudo confirmou a diferença entre casos com paredes afetadas com RT+ e controles, mas não conseguiu diferenciar individualmente parede RT+ e RT- entre os casos (Tabela 3).

A média da relação T2/ME nas paredes com RT+ foi de $2,75 \pm 1$, valor considerado alterado, e apresentou valores normais nas paredes sem realce tardio (RT-). Enquanto o Mapa T1 foi capaz de demonstrar que, além do processo regional, há um

processo de acometimento difuso do miocárdio em pacientes com miocardite, a Relação T2/ME, apresentou alterações congruentes com as regiões afetadas ou não afetadas pelo Realce Tardio. Portanto, a Relação T2/ME falhou em encontrar as alterações sugestivas de acometimento difuso detectadas pelo Mapa T1.

Assim, o Mapa T1 foi a única técnica capaz de identificar alterações difusas nas características teciduais do miocárdio, mostrando-se alterado nas paredes ventriculares supostamente normais, sem acometimento pelo realce tardio.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em nosso estudo, os pacientes foram selecionados no momento da realização da RMC e não necessariamente no momento do diagnóstico de miocardite. Isso pode ter reduzido de certa forma a acurácia diagnóstica da RMC. No entanto, como nosso principal objetivo foi a comparação entre as paredes miocárdicas dos mesmos pacientes, esta limitação possivelmente proteja, ao invés de comprometer a análise.

Todos os controles apresentavam RT -, com valores de mapa T1 mais altos em comparação com estudos anteriores¹⁴. Este achado pode ter diminuído as chances de encontrar diferenças entre casos e controles. No entanto, mesmo com este achado imprevisto, foi possível encontrar uma diferença significativa entre o Mapa T1 dos controles e das paredes RT- dos casos, acredita-se que este foi um viés conservador. Essa limitação também pode ter diminuído a significância estatística da análise do Mapa T2 entre os grupos.

CONCLUSÃO

Este estudo sugere que as paredes do miocárdio RT- em pacientes com miocardite, possuem Mapa T1 alterado. Os valores alterados de Mapa T1 encontrado nas paredes RT- são intermediários entre os valores de Mapa T1 encontrados nas paredes RT+ dos casos e os valores dos controles. A análise do Mapa T1 revelou envolvimento difuso do miocárdio não evidenciado pelo RT. Esse método de imagem poderia ser usado para melhorar a acurácia da RMC no diagnóstico de miocardite.

REFERÊNCIAS

1. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, et al. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(4 Suppl 1):1-36. doi: 10.5935/abc.2013S004.
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.
3. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
4. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003073. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073.
5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
7. Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging in acute myocarditis: a comparison of different measurement approaches. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:54. doi: 10.1186/s12968-019-0568-x.
8. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800-11. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.

9. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1048-58. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
10. Sara L, Szarf G, Tachibana A, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006
11. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):384.
12. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
13. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:102-10. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967836.
14. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:36. doi: 10.1186/1532-429X-16-36.

LEGENDAS DAS TABELAS E DAS FIGURAS

TABELA 1: Características clínicas e anatômicas dos casos e controles de miocardite.

TABELA 2: Comparação entre os grupos pelo Mapa T1 nas paredes afetadas (RT+) dos casos e do Mapa T1 em todas as outras paredes não afetadas dos mesmos casos (RT-) e das respectivas paredes não afetadas dos controles (RT-).

TABELA 3: Comparação entre os grupos pelo Mapa T2 nas paredes afetadas (RT+) dos casos e do Mapa T2 em todas as outras paredes não afetadas dos mesmos casos (RT-) e das respectivas paredes não afetadas dos controles (RT-).

FIGURA 1: Análise das imagens entre paredes de casos e de controles.

FIGURA 2: Parede posterior e o valor intermediário do Mapa T1 em todas as paredes não afetadas RT- dos casos (coluna azul). A suposta parede normal do miocárdio é diferente dos controles e das paredes afetadas dos casos. *todos $p < 0,05$. Os valores foram expressos por médias.

FIGURA 3: A análise da parede posterior do Mapa T2 mostrou diferença significativa entre as paredes RT+ dos casos (coluna azul) e as paredes RT- dos mesmos casos (coluna verde). Nenhuma diferença estatística foi encontrada na comparação com os controles RT- (coluna amarela). Os valores foram expressos por médias.

FIGURA 4: Relação entre diferentes métodos de imagem. a) RT + na parede anterolateral e RT- no septo; b) relação T2/ME (3,38) demonstra edema na parede anterolateral e valor normal (1,82) no septo; c) Mapa T1 alterado na parede anterolateral (1121 ms) e no septo (1041 ms); d) Mapa T2 alterado na parede anterolateral (57 ms) e normal no septo (42 ms);

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo sugere que as paredes de miocárdio RT- em pacientes com miocardite, possuem Mapa T1 alterado. Os valores alterados de Mapa T1 encontrado nas paredes RT-, são intermediários entre os valores de Mapa T1 encontrados nas paredes RT+ dos casos e os valores dos controles. A análise do Mapa T1 revelou envolvimento difuso do miocárdio não evidenciado pelo RT. Esse método de imagem poderia ser usado para melhorar a acurácia da RMC no diagnóstico de miocardite.

9. ANEXOS

ANEXO A

AGENTES INFECCIOSOS
<ul style="list-style-type: none">• Bacteriano: Haemophilus influenzae, micobactéria (tuberculose), mycoplasma pneumoniae, outros (raro)• Espiroqueta: Borrelia (doença de Lyme), leptospira (doença de Weil)• Fúngico: incomum, principalmente pacientes imunocomprometidos• Protozoário: trypanosoma cruzi (comum na América do Sul), outros (raro)• Parasitária: rara• Rickettsial: rara• Viral (comum): vírus de RNA: vírus coxsackiev A e B, echovírus, vírus influenza A e B, vírus sincicial respiratório, vírus da imunodeficiência humana-1. Vírus de DNA: parvovírus B19 (mais comum nas recentes séries alemãs), adenovírus (principalmente casos pediátricos), citomegalovírus (pacientes imunocomprometidos), vírus do herpes simplex, vírus do herpes humano-6 (comum em pacientes alemãs, frequentemente associado ao parvovírus B19), vírus de Epstein-Barr, outros (raros)
MEDICAMENTOS E INTOXICAÇÕES
<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos: anfetaminas, antraciclina, cocaína, ciclofosfamida, etanol, fluorouracil, lítio, catecolaminas, hemetina, interleucina-2, trastuzumabe, clozapina• Metais pesados: cobre, ferro, chumbo,• Diversos: picada de escorpião, picada de cobra e aranha, picada de abelha e vespa, monóxido de carbono, inalantes, fósforo, arsênico, azida de sódio• Hormônios: feocromocitoma• Vitaminas: beri-beri• Agentes físicos: radiação, choque elétrico
IMUNO-MEDIADO
<ul style="list-style-type: none">• Autoimunes órgão-específico (primários ou pós-infecciosos)• Linfocitários (comuns), células gigantes (raros)• Auto-ímmunes associados a distúrbios auto-ímmunes ou ímmunes extra-cardíacos: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Kawasaki, inflamatória doença intestinal, esclerodermia, polimiosite, miastenia grave, diabetes mellitus insulino-dependente, tireotoxicose, sarcoidose, granulomatose de Wegener:• Alérgica• Diversos: toxóide tetânico, vacinas, doença sérica• Medicamentos: penicilina, cefaclor, colchicina, furosemida, isoniazida, lidocaína, tetraciclina, sulfonamidas, fenitoína, fenilbutazona, metildopa, diuréticos tiazídicos, amitriptilina• Aloantigênica: rejeição ao transplante cardíaco

ANEXO B

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS
<ol style="list-style-type: none">1. Dor torácica aguda, pericardítica ou pseudo isquêmica;2. Início recente (dias até 3 meses) ou agravamento de: dispnéia em repouso ou exercício e / ou fadiga, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca esquerda e / ou direita;3. Subaguda / crônica (3 meses) ou agravamento de: dispnéia em repouso ou exercício e / ou fadiga, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca esquerda e / ou direita;4. Palpitações e / ou sintomas de arritmia inexplicáveis e / ou síncope e / ou morte cardíaca súbita abortada;5. Choque cardiogênico inexplicável.
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
<p>I. Recursos de ECG / Holter / teste de estresse</p> <p>Nova alteração ao ECG de 12 derivações e / ou Holter e / ou teste de estresse com qualquer uma das seguintes alterações: bloqueio atrioventricular do 1° ao 3° grau, bloqueio de ramo, alteração da onda T ou do segmento ST (elevação ou depressão do ST, inversão da onda T), parada sinusal, taquicardia ou fibrilação ventricular, assistolia, fibrilação atrial, altura da onda R reduzida, atraso na condução intraventricular (complexo QRS alargado), ondas Q anormais, baixa voltagem, batimentos prematuros frequentes, taquicardia supraventricular.</p>
<p>II. Marcadores de miocardiocitolise</p> <p>Troponina T ou Troponina I elevadas</p>
<p>III. Anormalidades funcionais e estruturais na imagem cardíaca (Ecocardiograma / Angiografia / Ressonância Magnética Cardíaca)</p> <p>Nova ou inexplicada anormalidade funcional ou estrutural do VE e/ou VD (incluindo achado incidental em indivíduos aparentemente assintomáticos): movimento regional da parede ou anormalidade global da função sistólica ou diastólica, com ou sem dilatação ventricular, com ou sem aumento da espessura da parede, com ou sem derrame pericárdico, com ou sem trombos endocavitários.</p>
<p>IV Caracterização tecidual por RMC</p> <p>Edema e / ou realce tardio com padrão clássico de miocardite.</p>

ANEXO C

IMAGENS BASEADAS EM T2
<p>Intensidade de Sinal regional alto de T2</p> <p>ou</p> <p>Razão Global de Intensidade de Sinal de T2 $\geq 2,0$ em imagens de T2 ponderado de RMC</p> <p>ou</p> <p>Aumento regional ou global do tempo de relaxamento do miocárdio em T2.</p>
IMAGENS BASEADAS EM T1
<p>Aumento regional ou global do tempo de relaxamento T1 nativo do miocárdio ou VEC</p> <p>ou</p> <p>Áreas com alto Intensidade de Sinal em um padrão de distribuição não isquêmico em imagens Realce Tardio</p>

ANEXO D




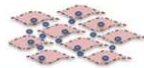


DOENÇA DIFUSA						
	Saudável	Acúmulo de Lipídio / Ferro	Edema	Necrose	Fibrose	Hiperemia
						
Mapa T1	Normal	↓	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
Mapa T2	Normal	↑ ou ↓	↑	↑↑↑	Normal	↑↑↑
Relação T2/ME	< 2	Não avalia	↑	↑	Não avalia	↑
DOENÇA REGIONAL						
Realce Tardio	Normal	Não avalia	↑	↑↑↑	↑↑	Não avalia

Table 1

Characteristic	Myocarditis (n=22)	Controls (n=18)
Mean age - yr (SD)	34 (16)	42 (12)
Female sex - n (%)	3 (13)	3 (16)
Race - White - n (%)	22 (100)	18 (100)
Reason to perform CMR - n (%)		
Suspected myocarditis	13 (59)	4 (22)
Normal catheterization	6 (27)	3 (17)
Chest pain	1 (5)	11 (61)
Abnormal troponin	2 (9)	0 (0)
Status at the time of CMR - n (%)		
Inpatient	15 (68)	1 (5)
Outpatient	7 (32)	17 (95)
Comorbidities - n (%)		
Hypertension	4 (18)	2 (11)
Diabetes mellitus	0 (0)	0 (0)
Coronary artery disease	0 (0)	0 (0)
Stroke	0 (0)	0 (0)
Heart failure	0 (0)	0 (0)
Smoker	1 (5)	0 (0)
Other medical history - n (%)		
Arrhythmia	0 (0)	0 (0)
Chronic renal disease	0 (0)	0 (0)

Malignancy	0 (0)	1 (5)
Symptoms - n (%)		
Chest pain	20 (91)	15 (83)
Dyspnea	1 (5)	1 (5)
Palpitation	1 (5)	3 (17)
Abdominal pain	3 (14)	0 (0)
Biopsy - n (%)	1 (5)	NA
Troponin T ($\mu\text{g/L}$) - mean (SD)		
First	6 (16)	NA
Second	4 (5)	NA
Third	4 (8)	NA
Fourth	3 (3)	NA
LGE topography - n (%)		
Subepicardium	17 (77)	NA
Mesocardium	19 (86)	NA
Anterior	7 (32)	NA
Posterior	21 (95)	NA
Lateral	15 (68)	NA
Inferior	7 (32)	NA
Posterior septum	4 (18)	NA
Anterior septum	4 (18)	NA
Heart dimensions - mean (SD)		
LVEF	51 (6)	65 (6)
Left atrium	31 (8)	34 (10)

LVDD	51 (6)	51 (3)
LVSD	37 (6)	32 (4)
Septum	6 (1)	6 (1)
Posterior wall	6 (1)	6 (1)
End-diastolic volume	165 (50)	154 (26)
End-systolic volume	82 (32)	52 (14)
Stroke volume	84 (21)	101 (19)
LVEF by group - n (%)	51 (6)	65 (6)
<40%	1 (5)	0 (0)
40-50%	5 (22)	0 (0)
>50%	16 (73)	18 (100)

LGE, late gadolinium enhancement; LVDD, left ventricular diastolic diameter;

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVSD, left ventricular systolic diameter.

Table 2

Affected Wall (LGE +)	T1 mapping in case's affected wall (mean ± SD)	p (a)	T1 mapping in all case's unaffected walls (LGE-) (mean ± SD)	p (b)	T1 mapping of respective wall in controls (mean ± SD)	p (c)
Anterior (n)	1017 ± 41 (7)*	0,3201	1037 ± 44 (15)**	0,0013	981 ± 47 (18)*	0,0859
Posterior (n)	1068 ± 47 (21)*	0,0011	1027 ± 49 (71)**	0,0084	994 ± 38 (18)*	<0,0001
Lateral (n)	1075 ± 61 (15)*	0,0168	1032 ± 56 (43)**	0,0284	999 ± 40 (18)*	0,0002
Inferior (n)	1079 ± 31 (7)*	0,0037	1018 ± 45 (15)**	0,5783	1010 ± 36 (18)*	0,0002
Posterior Septum (n)	1059 ± 17 (4)*	0,6912	1074 ± 71 (8)**	0,0038	1001 ± 44 (18)*	0,0191
Anterior Septum (n)	1005 ± 69 (4)*	0,1450	1074 ± 71 (8)**	0,0023	993 ± 48 (18)*	0,6776
General Mean (n)	1057 ± 30 (58)**	0,0001	1028 ± 48 (74)**	<0,0001	996 ± 10 (108)**	<0,0001

a: analysis between T1 mapping in cases by affected wall and T1 mapping in all unaffected walls of the same patients; b: analysis between T1 mapping in all case's unaffected walls and T1 mapping of respective wall in controls; c: analysis between T1 mapping in cases by affected wall and and T1 mapping of respective wall in controls. LGE +: presence of late gadolinium enhancement; LGE -: absence of late gadolinium enhancement; SD: standard deviation; n*: number of patients; n** number of walls assessed.

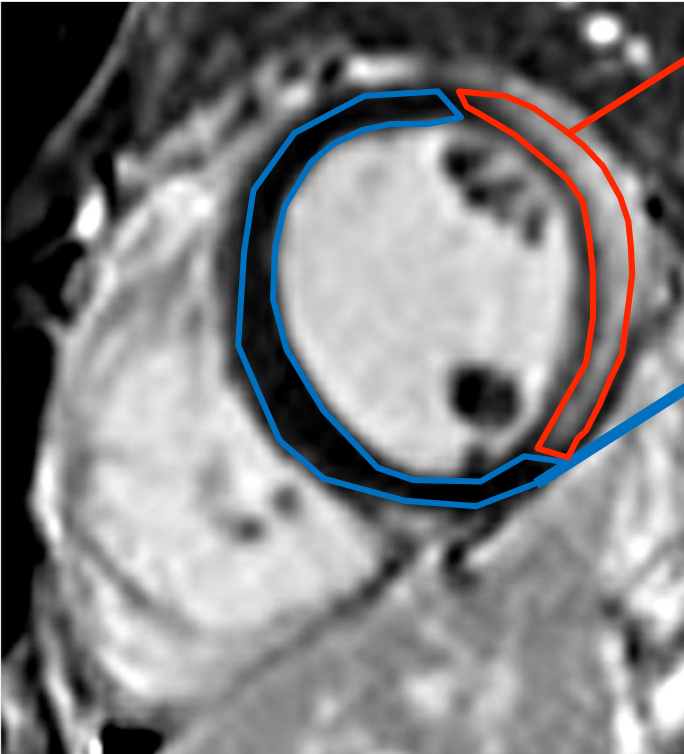
Table 3

Wall	T2 mapping in case's affected wall (LGE+) (mean ± SD)	p (a)	T2 mapping in all case's unaffected walls (LGE-) (mean ± SD)	p (b)	T2 mapping of respective wall in controls (mean ± SD)	p (c)
Anterior (n)	53 ± 5 (7)*	0,2955	50 ± 5 (15)**	0,7851	49 ± 3 (18)*	0,0803
Posterior (n)	52 ± 5 (21)*	0,0062	49 ± 4 (71)**	0,6339	49 ± 4 (18)*	0,0760
Lateral (n)	51 ± 5 (15)*	0,2190	49 ± 5 (43)**	0,2245	48 ± 3 (18)*	0,0235
Inferior (n)	49 ± 5 (7)*	0,8068	48 ± 4 (15)**	0,8121	48 ± 4 (18)*	0,6734
Posterior Septum (n)	51 ± 5 (3†)*	0,3317	48 ± 3 (8)**	0,6868	48 ± 3 (18)*	0,1092
Anterior Septum (n)	49 ± 1 (3†)*	0,7519	48 ± 3 (8)**	0,6105	49 ± 3 (18)*	0,9868
General Mean (n)	51 ± 2 (56)**	0,0008	49 ± 4 (74)**	0,9229	49 ± 1 (108)**	<0,0001

a: analysis between T2 mapping in cases by affected wall and T2 mapping in all unaffected walls of the same patients; b: analysis between T2 mapping in all case's unaffected walls and T2 mapping of respective wall in controls; c: analysis between T2 mapping in cases by affected wall and T2 mapping of respective wall in controls. LGE +: presence of late gadolinium enhancement; LGE -: absence of late gadolinium enhancement; SD: standard deviation; n*: number of patients; n** number of walls assessed; †: one wall lost due to image artifact.

Figure 1

CASE



Posterolateral wall **LGE+**

Contralateral walls **LGE-**

Posterolateral wall **LGE-**

CONTROL



Figure 2

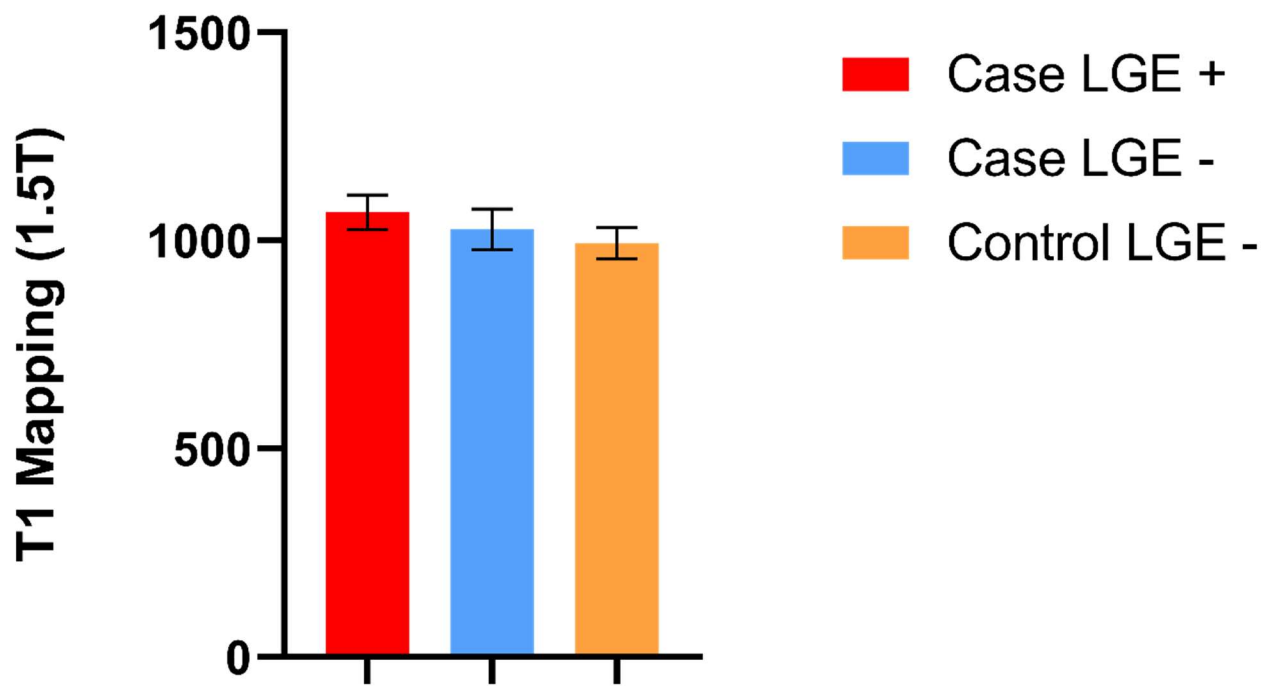


Figure 3

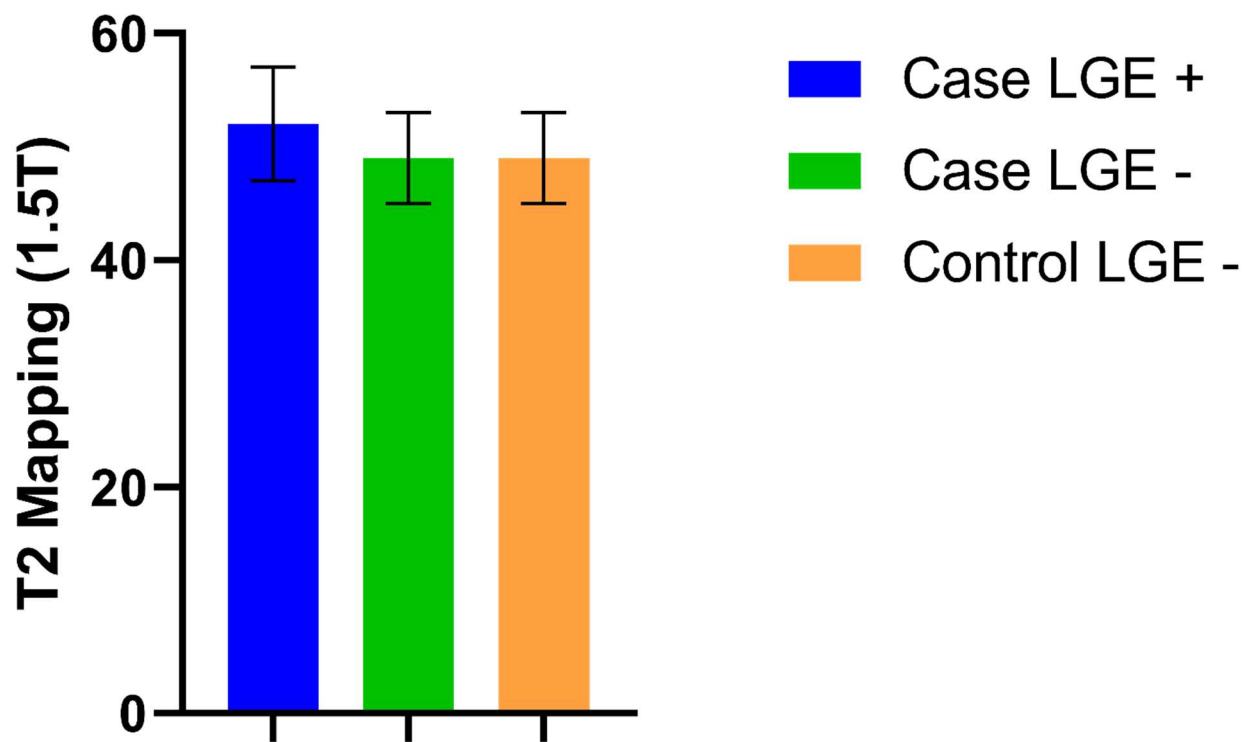


Figure 4

