



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

GABRIEL CORDEIRO CAMARGO

COMPARAÇÃO DO TEMPO DE T1 MIOCÁRDICO EM RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3T COM O TEMPO DE T2* EM 1,5T EM
VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS E PACIENTES COM HEMOCROMATOSE
SECUNDÁRIA

RIO DE JANEIRO

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

COMPARAÇÃO DO TEMPO DE T1 MIOCÁRDICO EM RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3T COM O TEMPO DE T2* EM 1,5T EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS E PACIENTES COM HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA

GABRIEL CORDEIRO CAMARGO

Dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima
Dr. Ilan Gottlieb

RIO DE JANEIRO
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Camargo, Gabriel Cordeiro

Comparação do tempo de T1 miocárdico em ressonância magnética de 3T com o tempo de T2* em 1,5T em voluntários saudáveis e pacientes com hemocromatose secundária/ Gabriel Cordeiro Camargo. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2015.

XI, 36f.: il.; 31 cm

Orientadores: Ronaldo de Souza Leão Lima e Ilan Gottlieb.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia / Ciências), 2015.

Referências bibliográficas: f.38-42.

1. Ressonância Magnética. 2. Espectroscopia. 3. Hemocromatose. 4. Sobrecarga de Ferro. 5. Mapa T1. 6. Miocárdio. 7. 3 Tesla. - Tese I. Lima, Ronaldo de Souza Leão. II. Gottlieb, Ilan. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia / Ciências). IV. Título.

COMPARAÇÃO DO TEMPO DE T1 MIOCÁRDICO EM RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3T COM O TEMPO DE T2* EM 1,5T EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS E PACIENTES COM HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA

Gabriel Cordeiro Camargo

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima e Dr. Ilan Gottlieb

Dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

Aprovada por:

Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo

Prof. Dr. Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior

Profa. Dra. Aurora Felice Castro Issa

Rio de Janeiro
2015

AGRADECIMENTOS

A família, por ter compreendido minha ausência em inúmeras ocasiões incluindo nossas férias e diversos finais de semana.

Aos meus orientadores Ronaldo Leão e Ilan Gottlieb pelo exemplo que são como pessoas e pesquisadores e toda a influência que isso teve e tem na minha carreira e vida acadêmica. Além disso, pela generosidade com que compartilham comigo e todos a sua volta toda a enorme riqueza de conhecimento que possuem.

As amigas e colegas de trabalho Tamara Rothstein e Elsa Fernandes por todo o entusiasmo e esforço que depositaram nesse trabalho, sempre dispostas a ajudar e nunca me deixando desanimar nos momentos de maior dificuldade.

Ao restante da equipe de médicos e técnicos das clínicas Multi-Imagem e CDPI, que de forma direta ou indireta tenham ajudado a tornar essa pesquisa possível.

A Dra. Viviani Pessoa por gentilmente atuar como elo entre os pacientes e nossa equipe.

Aos pacientes que apesar da árdua rotina imposta por sua doença, foram capazes de encontrar forças e tempo para participarem desse estudo.

Aos voluntários que também ofereceram parte de seu tempo livre aos objetivos dessa pesquisa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Número de mortes em pacientes talassêmicos entre 1950 e 2003 no Reino Unido.	8
Figura 2	Representação esquemática da sequência gradiente eco multi-eco utilizada para aquisição T2*	12
Figura 3	Imagens no eixo curto médio ventricular adquiridas pela sequência gradiente eco multi-eco	13
Figura 4	Representação esquemática da delimitação da área de interesse no septo interventricular	14
Figura 5	Imagens no eixo curto médio ventricular adquiridas pela sequência de mapeamento T1	16
Figura 6	Representação esquemática da sequência de mapeamento T1	18
Figura 7	Relação entre T1 e T2* em toda a amostra	27
Figura 8	Relação entre T1 e T2* apenas entre pacientes	28
Figura 9	Relação entre T1 e T2* em toda a amostra segmentada de acordo com os pontos de corte de normalidade	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultado das medidas de T1 e T2* de todos os pacientes e controles.	26
----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
GRE	Gradiente eco
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
RM	Ressonância magnética
ROI	Área de interesse
SCMR	<i>Society of Cardiovascular Magnetic Resonance</i>
SE	Spin-eco
SSFP	<i>Steady state free precession</i>
TI	Tempo de inversão
TE	Tempo de eco
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal por interações spin-spin
T2*	Tempo de relaxação transversal por interações spin-spin e inomogeneidades no campo magnético
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VE	Ventrículo esquerdo

COMPARAÇÃO DO TEMPO DE T1 MIOCÁRDICO EM RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3T COM O TEMPO DE T2* EM 1,5T EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS E PACIENTES COM HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA

Gabriel Cordeiro Camargo

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima e Dr. Ilan Gottlieb

Resumo da dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

Introdução: A quantificação de ferro miocárdico é fundamental para o manejo dos pacientes portadores de hemocromatose. O excesso de ferro provoca a redução dos tempos de T1 e T2* miocárdicos de forma diretamente proporcional a sua concentração. No passado, a técnica do T2* se tornou a ferramenta de referência para quantificação de ferro tecidual por razões técnicas, porém limitações no uso dessa medida em 3T, restringiram sua aplicação a aparelhos de 1,5T. Nesse estudo buscamos comparar os valores de T2* obtidos em 1,5T com valores de T1 obtidos em 3T utilizando-se uma sequência de mapeamento recentemente desenvolvida, em pacientes com sobrecarga de ferro e voluntários saudáveis. **Métodos e Resultados:** Um total de 17 voluntários saudáveis e 7 pacientes portadores de anemia crônica (com história de sobrecarga cardíaca de ferro) foram prospectivamente incluídos. Em um mesmo dia, foi quantificado o tempo de T2* e T1 no segmento médio do septo interventricular, utilizando-se uma sequência multi-eco gradiente-eco em 1,5T (T2*, padrão-ouro) e a sequência de mapeamento T1 modificada de Look-Locker em 3T (MOLLI). Indivíduos com sobrecarga miocárdica de ferro ($T2^* < 20$ ms) apresentaram um tempo médio de T1 menor do que aqueles sem sobrecarga ($868,9 \text{ ms} \pm 120,2$ vs. $1170,3 \text{ ms} \pm 25,0$ $p=0,005$, respectivamente). O tempo de T1 em 3T apresentou forte relação com o tempo de T2* em 1,5T ($R^2 = 0,90$). **Conclusão:** O tempo de T1 miocárdico quantificado através da sequência MOLLI parece adequado para permitir a quantificação de ferro miocárdico em 3T.

COMPARAÇÃO DO TEMPO DE T1 MIOCÁRDICO EM RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3T COM O TEMPO DE T2* EM 1,5T EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS E PACIENTES COM HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA

Gabriel Cordeiro Camargo

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima e Dr. Ilan Gottlieb

Abstract da dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

Background: Quantification of myocardial iron overload is critical for the management of patients with hemochromatosis. The effects of excess iron on T1 and T2* relaxation times directly correlate with tissue iron concentration. In the past, T2* mapping became the clinical standard non-invasive iron-quantification method because of technical advantages, however limitations for its use at 3.0T have restricted this technique to 1.5T scanners only. We aimed at comparing myocardial T2* values at 1.5T to myocardial T1 values measured at 3.0T with the recently developed and validated modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sequence in healthy controls and patients with iron overload. **Methods and Results:** A total of 17 normal volunteers and 7 chronic anemia patients (with a history of myocardial iron overload) were prospectively enrolled. Mid-interventricular septum T2* and native T1 times were quantified on the same day, using a multi-echo gradient-echo sequence at 1.5T and T1 mapping (MOLLI) sequence at 3.0T, respectively. Subjects with myocardial iron overload ($T2^* < 20$ ms) had significantly lower mean myocardial T1 time than those without overload ($868.9 \text{ ms} \pm 120.2$ vs. $1170.3 \text{ ms} \pm 25.0$ $p=0.005$ respectively). 3T T1 times strongly correlated with 1.5T T2* times ($R^2=0.90$). Using the 3T T1 cut-off of 1120 ms, sensitivity and specificity for 3T T1 to predict a $T2^* < 20$ ms at 1.5T were both 100%. **Conclusions:** Myocardial T1 values obtained with a MOLLI sequence are well-suited for enabling iron quantification at 3T.

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVO.....	3
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Impacto da Ressonância Magnética Cardíaca na Quantificação do Ferro Miocárdico.....	7
2.2 Utilização do T2* para estimativa de ferro miocárdico.....	8
2.3 Como é realizada a medida do T2*.....	11
2.4 Mapa paramétrico de T1 miocárdico.....	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1 População.....	20
3.2 Aspectos financeiros.....	21
3.3 Definição do padrão-ouro.....	21
3.4 Protocolo técnico da RM.....	21
3.5 Análise das imagens.....	22
3.6 Análise Estatística.....	23
4 RESULTADOS.....	25
4.1 Relação entre T1 e T2*.....	27
4.2 Medidas de variabilidade.....	29
4.2.1 Variabilidade interobservador.....	29
4.2.2 Variabilidade intraobservador.....	30
4.2.3 Variabilidade interscan.....	30
5. DISCUSSÃO.....	31
6. CONCLUSÃO.....	36

1. INTRODUÇÃO

A sobrecarga miocárdica de ferro com seu efeito tóxico sobre as células cardíacas, é responsável por induzir disfunção ventricular e arritmias, sendo a principal fonte de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de hemocromatose na sua forma primária¹ ou secundária^{2,3}. Até que se tornasse disponível a quantificação não invasiva de ferro tecidual, os médicos responsáveis por assistir esses pacientes, dependiam essencialmente de medidas de ferritina sérica e eventualmente biópsias hepáticas para guiar o tratamento, sendo ambas indicadores incompletos da sobrecarga corporal de ferro⁴. Com a introdução da ressonância magnética cardíaca e sua técnica T2*, os níveis miocárdicos de ferro que até então vinham sendo apenas estimados através de marcadores indiretos e imprecisos⁵, finalmente puderam ser acessados de forma prática e segura. Ao permitir um ajuste muito mais adequado da terapia quelante, essa técnica foi responsável por uma dramática melhora na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes^{6,7}.

Tendo sido desenvolvida em aparelhos de 1,5 tesla, a técnica do T2* foi validada para uso apenas nesses sistemas^{8,9}. Atualmente já estão disponíveis aparelhos de 3,0 tesla, que oferecem diversas vantagens para a realização de exames principalmente cardíacos¹⁰. Considerando que a eventual substituição de um antigo aparelho de 1,5 tesla por um de 3 tesla, simplesmente impediria o acesso a essa medida extremamente importante aos pacientes portadores de hemocromatose, fica evidente a necessidade de se estabelecer e validar métodos de avaliação dos níveis de deposição férrica também em campos magnéticos mais elevados. Tentativas iniciais de utilização da medida do T2* nesses pacientes, demonstraram a dificuldade de utilização desse marcador em campos maiores¹¹. Limitações a homogeneização do campo magnético e medidas de T2* extremamente reduzidas nos pacientes (o tempo de T2* sofre alteração de forma inversamente proporcional a concentração de ferro tecidual) limitaram sua implantação⁵.

Por outro lado, já foi demonstrado que a medida do tempo de T1 assim como o T2* se correlaciona com os níveis de ferro tecidual^{12,13}. Até que a sequência modificada de Look-Locker (MOLLI), recentemente desenvolvida, fosse introduzida, a realização da medida do tempo de T1 do miocárdio era pouco prática e imprecisa¹⁴. Já tendo sido testada e validada em sistemas de 1,5 e 3,0 tesla¹⁵⁻¹⁷, a sequência MOLLI se apresenta como potencialmente útil para quantificação de ferro tecidual em aparelhos de alto campo magnético.

1.1 OBJETIVO

Objetivo primário:

- Comparar a medida do tempo de T1 miocárdico obtida em 3,0 tesla, em indivíduos saudáveis e portadores de hemocromatose, com a medida do T2* realizada em 1,5 tesla, mundialmente reconhecida como padrão-ouro.

Objetivos secundários:

- Avaliar a variabilidade de cada uma das medidas em questão.
- Avaliar a sensibilidade e especificidade da medida do T1 para detectar a presença de sobrecarga cardíaca de ferro.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Seres humanos não possuem mecanismos fisiológicos para excreção de ferro. Em situações onde a absorção desse elemento esteja aumentada, como no caso da hemocromatose primária, ou o mesmo seja introduzido no organismo sob a forma de concentrado de hemáceas, como no caso das anemias crônicas, haverá acúmulo. Quando superada a capacidade dos tecidos de armazenar o ferro em suas formas não tóxicas, o mesmo passa a acumular em sua forma livre, altamente tóxica, levando a perda da função e morte celular¹⁸.

A forma mais comum de sobrecarga de ferro nos Estados Unidos é uma doença geneticamente transmitida autossômica e recessiva, a Hemocromatose Hereditária, a qual na forma homozigótica se manifesta em aproximadamente 5 a cada 1000 pessoas de origem européia e consiste em absorção aumentada do ferro intestinal¹⁸. Sobrecarga de ferro também ocorre em pacientes com anemias que necessitam de frequentes transfusões, como Talassemia Major, Anemia Falciforme, entre outras¹⁹.

Hemocromatose acomete diversos órgãos e sistemas, como o pâncreas, testículos, articulações, baço, medula, fígado e o sistema nervoso central, mas é no coração que suas manifestações mais letais acontecem, causando cardiopatia dilatada, insuficiência cardíaca e arritmias. De fato, o acometimento cardíaco é a causa mais frequente de morte nos pacientes com Talassemia Major^{6,20}.

A deposição do ferro miocárdico é um processo gradual que depende dos níveis crescentes do ferro plasmático²¹. Na homeostase, o ferro entra na célula por processo dependente de transferrina, mas na sobrecarga de ferro a transferrina plasmática é saturada e ferro livre é liberado na circulação, penetrando no miócito também por canais do tipo L²². O ferro é, então, ligado a ferritina intracelular e levado ao sistema lisossomal para degradação ou reserva a longo prazo. O mecanismo de toxicidade celular pela sobrecarga de ferro parece resultar da expansão do ferro livre

citoplasmático desencadeando a geração de espécies reativas de oxigênio, o que por sua vez causa dano a cadeias lipídicas, proteínas e DNA, além de organelas celulares como os lisossomas e mitocôndria¹⁹. Uma vez que a capacidade antioxidante da célula é ultrapassada, o ferro é catalizado pela reação rápida de Fenton produzindo íons hidroxila, uma espécie de radical livre extremamente reativo que causa peroxidação lipídica, com conseqüentes alterações na permeabilidade celular. Essa por sua vez permite a entrada de enzimas hidrolíticas que causam dano e eventual morte do miócito²³. A deposição patológica de ferro no coração começa no epicárdio e progride em direção ao endocárdio²¹, o que potencialmente ajuda a explicar o porquê da disfunção sistólica ser tardia na evolução da doença.

Antes da introdução da deferoxamina na década de 70, os pacientes com Talassemia Major morriam de cardiopatia siderótica ainda na segunda década de vida²⁴. Os sintomas cardíacos ocorriam tardiamente no curso clínico da doença, frequentemente precedendo a morte em apenas 6 a 12 meses. A disponibilidade da terapia de quelação do ferro prolongou significativamente a expectativa de vida dos pacientes, além de oferecer grande melhora na qualidade de vida^{2,6}. Apesar disso, a cardiotoxicidade pelo ferro continua sendo a principal causa de morte na talassemia, provavelmente devido ao fato dos sintomas serem tardios na evolução clínica, levando a demora no início do tratamento². Uma vez que insuficiência cardíaca é deflagrada, o prognóstico era, antes da década de 90, usualmente ruim, mesmo com terapia qualante plena²⁵. Depois da instituição de rastreamento de ferro miocárdico de pacientes em risco esse prognóstico melhorou substancialmente, como demonstrado abaixo.

Historicamente marcadores sistêmicos como ferro hepático ou níveis séricos de ferritina eram utilizados para a estimativa do risco de acometimento cardíaco, tendo sido sugerido que cardiopatia siderótica se manifestava apenas após importante sobrecarga de ferro no fígado, sendo muito rara em pacientes com concentração hepática inferior a 15 mg/g (peso seco)²⁶ ou rara ainda em pacientes que aderem bem ao tratamento quelante, mantendo níveis séricos de ferritina abaixo de 2500 µg/l²⁰. No entanto, apesar desses dois marcadores ainda serem úteis na

titulação da terapia quelante, ambos apresentam importantes limitações. A ferritina tem sua produção influenciada por outras variáveis além do ferro, como por exemplo as citocinas inflamatórias²⁷. Além disso, ambos retratam apenas de forma incompleta o acometimento cardíaco, e muitos pacientes desenvolvem cardiopatia apesar de níveis normais de ferritina ou concentrações normais de ferro hepático²⁸⁻³⁰. Isso se deve provavelmente à distribuição heterogênea do ferro pelo corpo, sendo possível o acometimento preferencial de alguns órgãos em detrimento a outros devido a fatores individuais ainda não completamente elucidados^{31,32}. É incorreto pensar no acúmulo tecidual de ferro como sendo um sistema de cisternas integradas que se enchem e esvaziam ao mesmo tempo; muito o oposto, é possível e frequente que haja acometimento preferencial, ou resposta terapêutica diferenciada em órgãos diferentes.

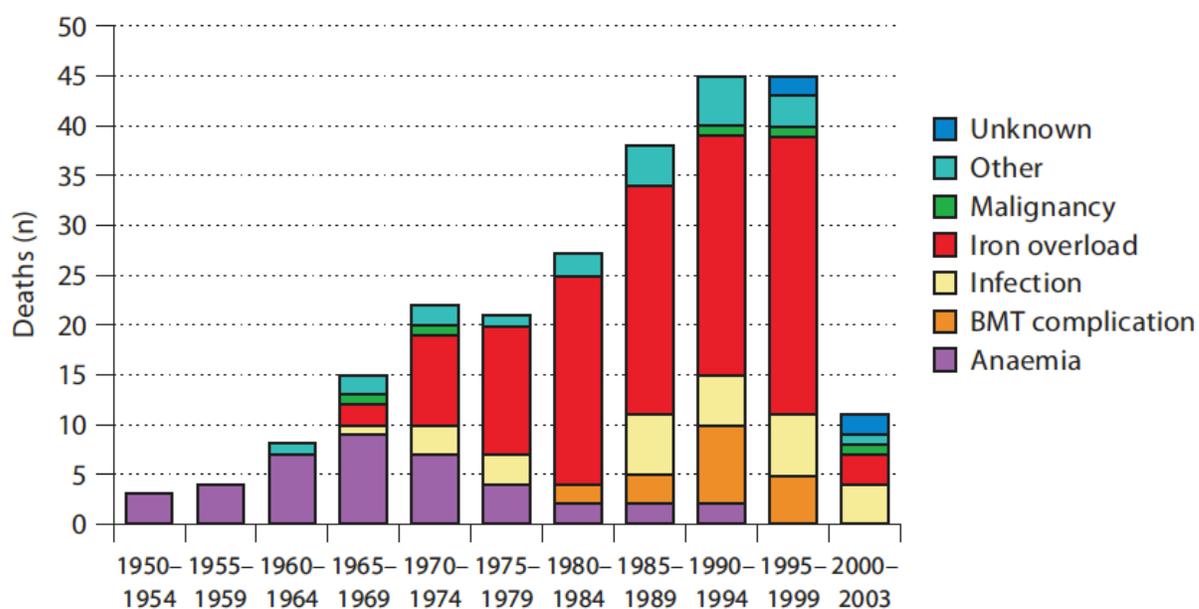
Há ainda estudos que também almejam estimar e acompanhar a sobrecarga cardíaca de ferro de forma indireta, analisando os volumes cavitários e função sistólica por ecocardiografia³³. Apesar da gravidade da sobrecarga de ferro miocárdico estar relacionada com aumentos dos volumes cavitários e disfunção sistólica, há basicamente dois fatores que tornam essa forma de acompanhamento indesejável. O primeiro é o fato dos pacientes cronicamente anêmicos terem normalmente maiores volumes cavitários (especialmente o diastólico) e maior fração de ejeção, mesmo sem sobrecarga de ferro alguma²⁴. Isso decorre de uma adaptação necessária para aumentar o débito cardíaco (e manter a VO₂ em níveis fisiológicos) em um paciente anêmico - o aumento do volume diastólico favorece as forças de Starling e gera volume de ejeção aumentado - possivelmente de forma análoga a um coração de atleta. O segundo fator pelo qual a monitorização dos volumes cardíacos isoladamente é indesejável para estimativa da sobrecarga de ferro já foi discutido brevemente acima, e decorre do fato da disfunção ventricular ser evento tardio na evolução da cardiotoxicidade pelo ferro^{3,8} - quando o coração dilata e se torna insuficiente para a realização de sua função, provavelmente um grande número de miócitos já sofreram perda funcional irreversível ou morreu - é importante frisar que a função sistólica pode melhorar após terapia quelante, mas surtos repetidos de sobrecarga de ferro levam a dano irreversível e progressivo³⁴.

Novas técnicas ecocardiográficas como o doppler tecidual e especialmente a análise do *strain* miocárdico por *speckle tracking*, tem potencial para detectar alterações cardíacas induzidas pelo ferro em um estágio anterior à disfunção sistólica. Alguns estudos já encontraram diferenças nesses parâmetros entre pacientes talassêmicos e indivíduos saudáveis ou portadores de anemia carencial^{35,36}, porém ainda faltam pesquisas destinadas a relacionar essas variações aos níveis cardíacos de ferro, uma vez que também poderiam estar sendo induzidas pelas adaptações a um quadro anêmico de longa duração.

2.1 Impacto da Ressonância Magnética Cardíaca na Quantificação do Ferro Miocárdico

A introdução da ressonância magnética ao manejo de pacientes com hemocromatose é talvez um dos melhores exemplos do valioso papel que um método complementar pode desempenhar na prática clínica. Em um estudo realizado pelo grupo do Royal Brompton Hospital de Londres, foi demonstrado que a introdução da quantificação rotineira do ferro miocárdico por RM para diagnóstico de sobrecarga de ferro e titulação da terapêutica quelante em pacientes com Talassemia Major em nível nacional na Inglaterra resultou em um declínio dramático na mortalidade por essa doença⁶. A partir de 1999, todos os pacientes ingleses passaram a utilizar RM para diagnóstico e quantificação de sobrecarga de ferro miocárdico e consequente titulação da terapia quelante. Na década de 1990 (antes da quantificação de ferro por RM), a mortalidade nesses casos era de 74 por 1000 pacientes/ano, caindo para 11 por 1000 pacientes/ano entre 2000-2003, uma queda de 85%, como mostrado na figura 1. De forma ainda mais impressionante, a sobrecarga de ferro cardíaco era responsável por 62% das mortes na década de 1990, sendo que nenhuma morte foi atribuída a essa causa após a instituição rotineira da RM⁶.

Figura 1: Importante queda na mortalidade de pacientes talassêmicos entre 2000-2003, após a instituição do rastreamento de sobrecarga de ferro miocárdico por RM na Inglaterra. Retirada do estudo de Modell e cols.⁶.



2.2 Utilização do T2* para estimativa de ferro miocárdico

Para que se possa compreender como a RM quantifica o ferro miocárdico, é preciso aprofundar a discussão para o campo da física por trás da formação de imagens pela RM.

Da forma como é utilizada clinicamente, a RM é basicamente um método que "enxerga" átomos de hidrogênio, ou mais especificamente, seus prótons. Quando um tecido vivo entra no magneto, seus prótons se alinham com o campo magnético, e precessam a uma frequência diretamente proporcional à intensidade do campo magnético. Por possuírem um movimento de rotação em torno de seu próprio eixo, os prótons também são chamados de *spins* (do inglês *spin*, ou giro em português). Esse movimento de rotação faz com que esses *spins* apresentem polos magnéticos, como pequenos ímãs, sendo por sua vez capazes de produzir um campo magnético e induzir corrente elétrica. Por serem minúsculos, o campo produzido por cada um isoladamente é desprezível, porém ao se alinharem em grande número, o campo resultante será a soma de todos eles, representado por um vetor do campo total, esse sim capaz de ser detectado pelo aparelho. Para gerar sinal em RM, um pulso de radiofrequência é transmitido pela máquina para o corpo na mesma frequência que o grupo de *spins* de interesse está precessando (daí o nome ressonância) - essa energia é então absorvida por esses *spins*, fazendo com que eles mudem de direção para um plano transversal ao do magneto (por convenção o eixo do magneto é chamado de z e o plano transversal de xy). Nesse momento o pulso de radiofrequência é desligado e os *spins* tendem a voltar para seu equilíbrio ao longo do eixo z - mas ao precessarem no plano xy esses *spins* geram um sinal eletromagnético (também de radiofrequência) que é captado pelas antenas ligadas ao sistema; esse sinal é então digitalizado e convertido em imagem.

Há portanto dois fenômenos simultâneos ocorrendo quando o pulso de radiofrequência é desligado e os *spins* voltam ao seu equilíbrio - o primeiro é a queda de sinal (ou diminuição da amplitude vetorial) no plano xy, chamado de relaxação transversal. O segundo fenômeno é simultâneo porém mais demorado, consiste no retorno da amplitude vetorial para o eixo z, chamado de relaxação longitudinal. A velocidade com que essas duas relaxações acontecem depende do meio químico no qual os prótons estão inseridos, ou microambiente: por exemplo, prótons no meio de gordura têm relaxação transversal e longitudinal mais rápidos que prótons na água. Essas diferenças de tempo de relaxação, permitem detectarmos contraste entre diferentes tecidos - isso é feito por meio de características na sequência de aquisição

de imagens de ressonância que permitem "pesar" a aquisição em T1, em T2 ou em densidade de prótons. T1 é definido como o tempo que leva para acontecer 63% da relaxação longitudinal de determinado tecido, enquanto T2 é definido como o tempo que leva para acontecer 63% da relaxação transversal.

Os fatores envolvidos nos processos de relaxação são de fundamental importância para a compreensão dos princípios físicos pertinentes ao presente trabalho. Um pulso de radiofrequência transfere energia a um grupo de prótons precessantes, criando um estado de desequilíbrio energético. Naturalmente, o sistema, imediatamente após o término do pulso, tende a retornar ao seu equilíbrio através da doação de energia dos prótons que passaram a um estado energético maior para aqueles em um estado energético menor. Nessa situação, mais uma vez o princípio da ressonância é fundamental. Para que a troca de energia ocorra, é preciso que as frequências de precessão dos componentes envolvidos sejam próximas. Prótons precessando em frequência muito diferente daquela do meio em que se encontram, terão dificuldade em transferir sua energia para prótons adjacentes, e portanto o tempo necessário para que o equilíbrio se reestabeleça será maior, implicando em um maior tempo de T1.

Íons metálicos como o ferro são paramagnéticos, ou seja, quando expostos a um campo magnético externo, se tornam magnetizados (produzem um campo magnético local). Quando acumulados em um determinado tecido, esses íons de ferro são capazes de produzir flutuações de campo naquele microambiente. Ao fazer isso, criam uma oscilação de frequências de precessão próximas aquelas dos prótons, o que favorece a troca de energia entre esses últimos e o meio, acelerando portanto o retorno ao equilíbrio e encurtando assim o tempo de T1.

Por sua vez, o tempo de T2 é dependente da coerência de precessão entre um grupo de prótons. Ao serem excitadas, essas partículas passam a precessar no plano xy em perfeita sincronia. Para que produzam um sinal detectável, é preciso que assim permaneçam, criando um vetor resultante de magnetização mensurável. Porém, imediatamente após o término do pulso de radiofrequência, cada próton passa a experimentar pequenas mudanças de campo magnético local

em seu micro-ambiente fazendo com que rapidamente saia de sincronia com os demais prótons, que por sua vez experimentam fenômeno semelhante. Ao perderem a coerência (saírem de fase), o momento magnético de cada partícula deixa de contribuir para o vetor principal que se torna progressivamente menor até desaparecer.

A perda de fase entre os spins pode ocorrer por dois mecanismos distintos. O primeiro é a interação entre os próprios *spins* naquele meio (interação *spin-spin*) e que ocorre de forma randômica de acordo com a movimentação molecular. O segundo é aquele induzido por variações locais e em geral permanentes do campo magnético naquele microambiente específico (inogeneidades de campo).

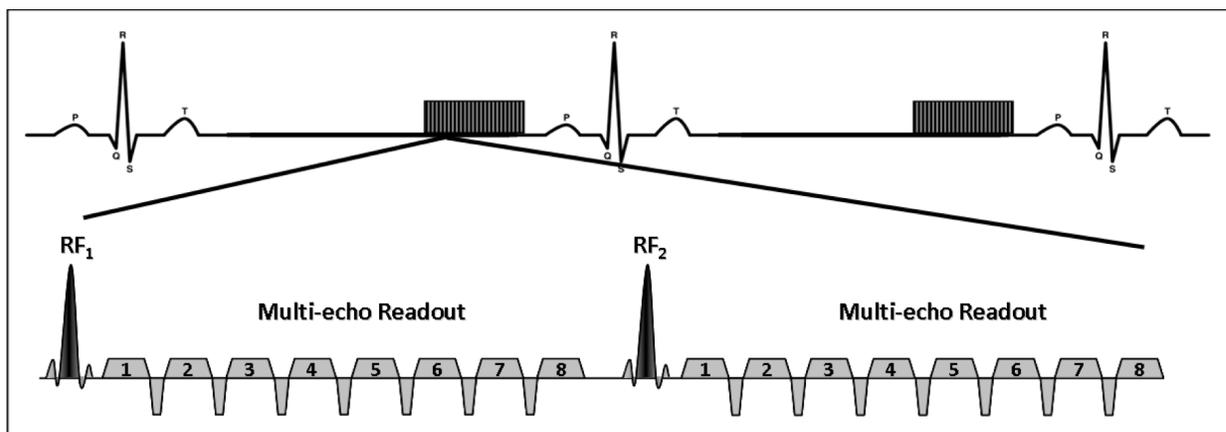
Para o entendimento desta pesquisa é importante progredirmos para os conceitos de T2 e T2*. O tempo de T2 foi mencionado anteriormente como sendo o tempo de relaxação transversal que reflete a taxa da perda de sinal no plano xy. Mas essa é uma definição incompleta. Na realidade, T2 é (63% do) tempo de relaxação transversal que é dependente apenas da relaxação derivado das interações *spin-spin*, e não é suscetível à inogeneidade do campo magnético. Já T2* é (63% do) tempo de relaxação transversal que decorre tanto das interações *spin-spin* quanto da inogeneidade do campo magnético. Portanto, as espécies do íon ferro presentes no organismo distorcem acentuadamente o campo magnético local, fazendo com que os *spins* a eles adjacentes percam coerência mais rapidamente que o meio sem eles. Dessa forma, o ferro encurta tanto os tempos de T2 quanto de T2* miocárdicos. Quanto mais curtos forem esses tempos, maior a concentração de ferro tecidual.

2.3 Como é realizada a medida do T2*

A sequência classicamente utilizada para a quantificação do T2* é uma sequência multi-eco com *readout* gradiente-eco (GRE), podendo ser precedida por um pré-pulso para anular o sinal do sangue (double inversion recovery) ou sem pré-

pulso algum (mais antiga e testada, e a utilizada por nós). A sequência é segmentada, ou seja, linhas para preenchimento da matriz da imagem são adquiridas em diferentes ciclos cardíacos de forma a melhorar a resolução temporal restringindo a aquisição à diástase diastólica do ventrículo esquerdo. Conforme ilustra a figura 2, em cada ciclo cardíaco, linhas de 8 imagens são adquiridas de forma sequencial e preenchem a matriz de forma linear. RF1 representa o primeiro pulso de radiofrequência, após o qual uma linha de matriz será preenchida para cada imagem, de 1 a 8 (com tempos progressivamente maiores após o pulso de radiofrequência). Isso se repete dentro de um intervalo RR até se alcançar aproximadamente 150 ms de leitura (esse período, ou janela de aquisição, é definido pelo usuário), quando pula-se para o próximo RR e o processo continua. Aproximadamente 110 linhas de matriz devem ser preenchidas para cada imagem (matriz 256x192, fator de aceleração 2 com 20 linhas de referência), ou seja, a sequência termina quando RF110 for lido.

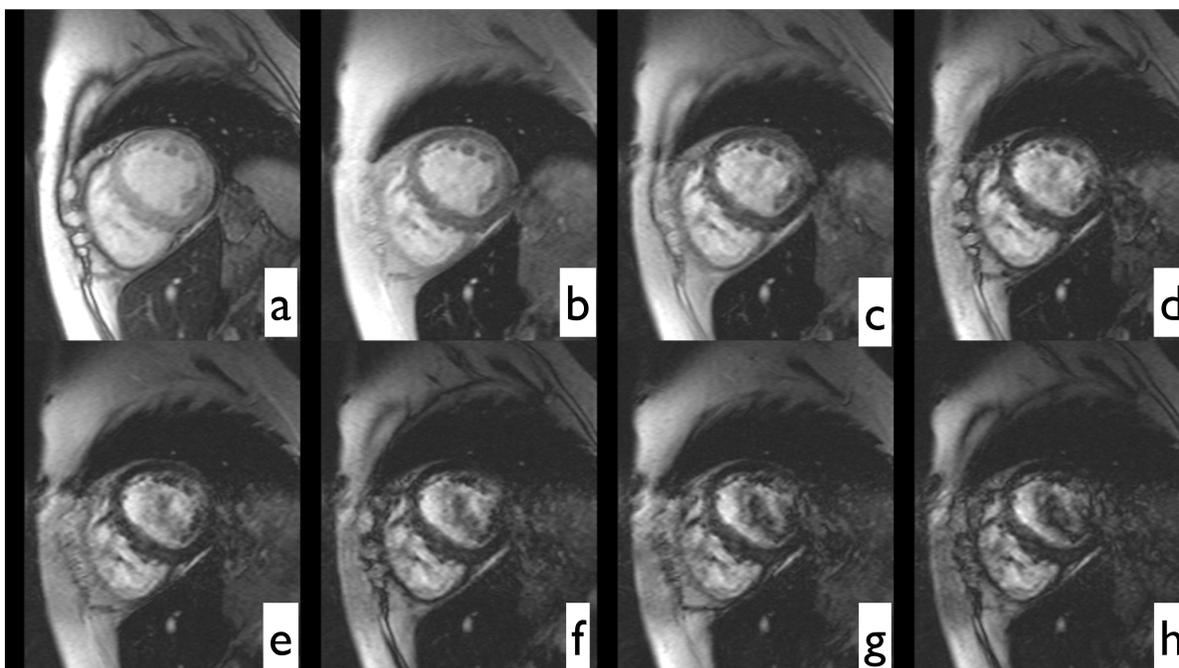
Figura 2: Representação esquemática da sequência GRE-s multi-eco utilizada para aquisição do T2*, retirada do manual de instruções do mapa T2, por Siemens Medical Systems. RF: Pulso de radiofrequência.



Ao final da sequência (que dura em torno de 15-20 segundos) teremos um conjunto de 8 imagens praticamente idênticas (mesma localização, matriz, apneia) que diferem entre si apenas pelo tempo de eco (TE - figura 3). Quanto maior o TE,

mais distante a coleta do sinal fica do pulso de radiofrequência estimulante, o que, mesmo em condições normais, faz com que seu sinal seja menor - ferro miocárdico, por aumentar perda de fase, apenas acelera essa perda de sinal de RM.

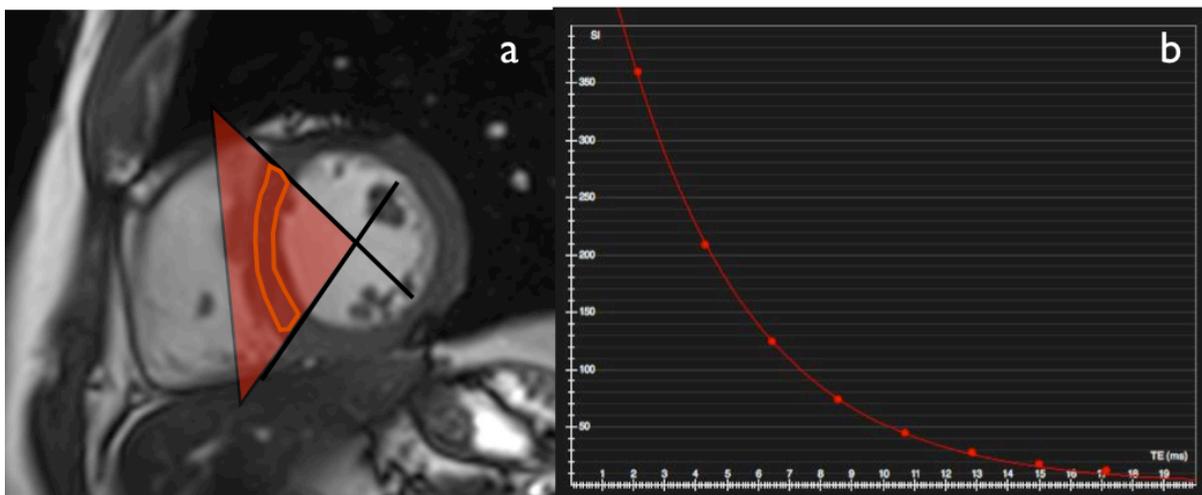
Figura 3: Imagens no eixo curto médio ventricular do VE adquiridas pela sequência GRE-s multi-eco com TEs progressivamente maiores, sendo a figura (a) representativa do menor TE (2,9 ms) e (h) do maior (25,3 ms), revelando queda progressiva de sinal e aumento do ruído no septo interventricular à medida que o TE aumenta.



Essas imagens são carregadas em qualquer software capaz de ler imagens "Dicom" (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e uma curva exponencial pode ser produzida com TE no eixo x e intensidade de sinal no y, conforme ilustrado na figura 4. Dessa curva deriva-se o tempo de T2* da fórmula $SI = Ke^{-TE/T2^*}$, onde SI corresponde à intensidade de sinal (medida na imagem), K é uma constante para o campo magnético usado, TE é conhecido para cada imagem e T2* é a única variável desconhecida. Idealmente escolhe-se uma área de interesse

no septo interventricular para servir de intensidade de sinal miocárdico, por ser essa área a menos afetada por artefatos de suscetibilidade magnética³⁷.

Figura 4: Representação esquemática da delimitação da área de interesse no septo interventricular do VE a nível médio ventricular (a) para posterior plotagem desse sinal em cada figura com seu respectivo TE, de onde deriva-se uma curva monoexponencial de decaimento por T2* (b).



O tempo de T2* é, portanto, dependente tanto de fatores teciduais (interação *spin-spin*) quanto de fatores externos ao corpo, ou seja, da homogeneidade do campo magnético. Como a homogeneidade varia de aparelho para aparelho, a medida do T2* é em larga escala dependente de fatores independentes ao tecido sendo estudado, o que é certamente indesejável. A variabilidade do T2* em campos magnéticos de 1,5 tesla se mostrou clinicamente irrelevante, mas não é irrelevante em campos mais altos, como 3 tesla, a ponto de não ser recomendado pela Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) o uso de aparelhos de 3 tesla para a quantificação de ferro miocárdico³⁷.

Há ainda outro problema potencial para a quantificação de ferro em 3 tesla - o tempo de T2* diminui com o aumento do campo, e pacientes com altas concentrações de ferro miocárdico têm o tempo de T2* tão baixo que não podem ser

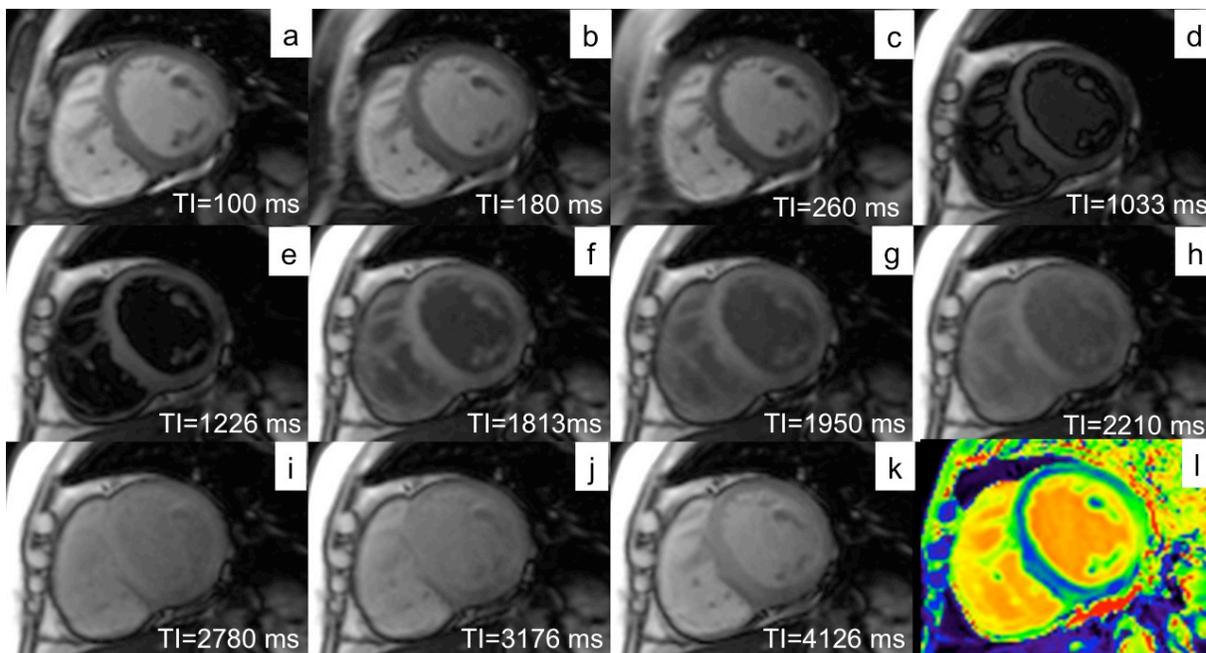
apropriadamente mensurados, pois não é tecnicamente possível ter "tempos de eco" (TEs) muito menores que 2 ms. Dessa forma, em pacientes com altas concentrações de ferro miocárdico, o sinal desaparece muito rapidamente e não há pontos suficientes para criar a curva de decaimento exponencial de T2*

2.4 Mapa paramétrico de T1 miocárdico

Embora existam algumas diferenças conceituais, um princípio semelhante ao aplicado para quantificação do tempo de T2*, pode ser aplicado à quantificação do tempo de T1. Sendo esse último o intervalo de tempo, após o pulso de radiofrequência, necessário para que a magnetização se recupere 63%, o processo pode em princípio ser acompanhado em tempo real, assim como o decaimento T2*, para que possamos construir nesse caso uma curva de recuperação de sinal (e não perda) e a partir dela obter o valor de T1. Esse processo também irá ocorrer de forma exponencial, segundo a equação $SI = K (1 - e^{-TE/T1})$, onde SI corresponde à intensidade de sinal (medida na imagem), K é uma constante para o campo magnético usado, TE é o tempo após o pulso de radiofrequência e é conhecido para cada imagem e T1 é a única variável desconhecida.

Para observar o tempo de recuperação T1, é preciso saturar o sinal aplicando-se um pulso de radiofrequência de 90° capaz de levar toda a magnetização disponível para o plano transversal (ou xy), ou então invertê-la com um pulso de 180°. Após isso, o sinal deve ser colhido em intervalos de tempo pré-definidos, permitindo a confecção de várias imagens idênticas entre si (mesma localização, matriz, apneia), sendo a única variação entre elas a intensidade de sinal em cada ponto colhido (figura 5).

Figura 5: Onze imagens são adquiridas em diferentes intervalos após os pulsos de inversão (a-k) servindo a seguir de base para derivação do mapa paramétrico T1 (l). TI: intervalo de tempo entre o pulso de inversão e a aquisição da imagem.

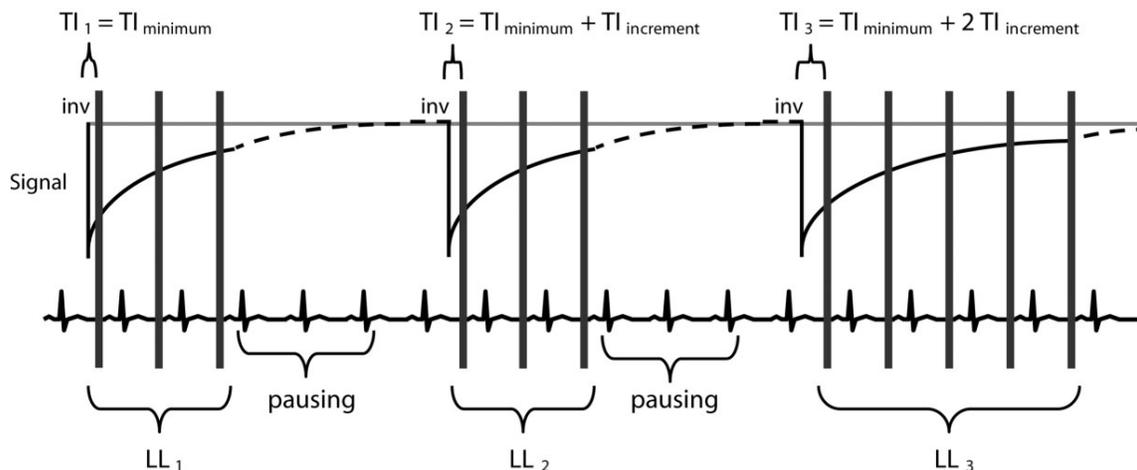


Mesmo sendo eficaz, esse processo proposto inicialmente pelos autores Look e Locker³⁸ não pode ser aplicado para o mapeamento T1 de órgãos com movimentação quase ininterrupta como o coração. Ao colher o sinal em momentos diferentes, cada imagem irá representar uma fase diferente do ciclo cardíaco, e portanto não será possível garantir que a única variação entre elas seja consequência exclusiva da recuperação da magnetização. Para que funcione, as imagens devem ser colhidas no momento de menor movimentação de cada ciclo (diástase diastólica) apenas. Isso restringe enormemente a janela de aquisição, tornando a sequência demasiadamente longa para ser realizada em apnéia. Recentemente, foi desenvolvida uma variação dessa abordagem, batizada de sequência modificada de Look-Locker³⁹ (em inglês Modified Look-Locker Inversion-Recovery ou MOLLI), capaz de acelerar a aquisição das imagens e permitir finalmente o mapeamento do tempo de T1 miocárdico.

A sequência MOLLI, através da leitura do sinal de forma rápida usando uma abordagem *steady state free precession* (SSFP, ou truefisp), colhe toda a informação de cada imagem em apenas uma diástole, não sendo necessário fundir dados colhidos em batimentos diferentes. Dessa forma, ela combina três pulsos de inversão (180°) com a aquisição de 11 imagens em 11 diástoles, sendo 3 após o primeiro pulso, 3 após o segundo e 5 após o terceiro. A aquisição completa leva 17 batimentos pois são necessários no mínimo 6 batimentos entre cada pulso de inversão, para garantir que toda a magnetização estará novamente disponível para o próximo. Produzindo pequenas variações no intervalo entre os pulsos e as aquisições, o resultado final serão 11 imagens colhidas em diferentes momentos após a inversão, mas todas na mesma fase do ciclo cardíaco e na mesma posição no tórax (apnéia). Todo esse processo está esquematicamente representado na figura 6. Para aumentar ainda mais a precisão da medida, é aplicado um algoritmo de correção de movimento que alinha todas as imagens entre si. A partir daí, um software instalado no próprio aparelho de RM, calcula o tempo de T1 para cada pixel da imagem, segundo os princípios explicados acima, e retorna ao usuário uma imagem onde a intensidade do sinal de cada ponto, corresponde ao seu tempo de T1 (Mapa T1).

Essa sequência vem sendo amplamente estudada na cardiologia por possuir aplicações que vão além da possível quantificação de ferro, já tendo sido testada e validada para uso clínico em sistemas de 1,5 e 3,0T, inclusive com valores de normalidade publicados^{15-17,40-42}.

Figura 6: Esquema representativo do desenho de sequência do mapa T1. As barras verticais indicam o momento em que cada uma das onze imagens é colhida, sempre em diástole e após um dos pulsos de inversão (inv).



Um estudo experimental que artificialmente provocou sobrecarga de ferro em animais injetando dextran de ferro utilizou RM para avaliar o tempo de T1 e T2* miocárdicos ex-vivo e sua correlação com a quantificação histológica de ferro. Nesse trabalho uma sequência GRE-s com um eco apenas (e não multi-eco) foi usada para quantificar T2* (o que clinicamente não é recomendado, mas funciona em cadáveres); mas a sequência para medir T1 não ficou muito claramente descrita nem referenciada. De qualquer forma, os autores encontraram boa correlação entre a quantidade histológica de ferro tanto com T2* quanto com T1 (R^2 de 0,94 e 0,78, respectivamente)¹².

Mais recentemente, a relação entre os tempos de T1 e T2* miocárdico foi analisada *in vivo* em indivíduos com sobrecarga de ferro, em aparelhos convencionais de 1,5T¹³. Ambas também apresentaram boa relação entre os pacientes com sobrecarga, com um R^2 de 0,69.

Uma potencial vantagem que o mapa T1 tem em relação ao T2* é sua capacidade teórica de detectar alterações na concentração de ferro miocárdico mais

precocemente, potencialmente sendo mais útil para a monitorização do tratamento. Após a instituição da terapia quelante, a função miocárdica melhora em semanas, enquanto o tempo de T2* leva meses para apresentar aumento⁴³. Essa demora na resposta do T2* à diminuição do ferro miocárdico está relacionada a diferenças entre os efeitos de relaxação transversal das distintas formas de estocagem de ferro celular. Em pacientes com sobrecarga de ferro, a maioria do excesso de ferro está localizada em moléculas de ferritina com curto tempo de estocagem (pequenas moléculas de tamanho nanométrico, solúveis, dispersas e distribuídas homogeneamente) e em moléculas de hemossiderina com longo tempo de estocagem (insolúveis e agregadas em macropartículas de tamanho micrométrico, agrupadas em siderossomos)^{44,45}.

As diferenças em solubilidade e distribuição da ferritina e hemossiderina celulares produzem efeitos distintos sobre a relaxação da RM. Moléculas de ferritina, dispersas e solúveis, provocam queda de sinal basicamente através de mecanismos *spin-spin*; já moléculas de hemossiderina, agregadas e insolúveis, promovem queda de sinal por gerarem inomogeneidades no campo, através de efeitos de susceptibilidade magnética^{30,34}. Sendo a técnica de T2* muito mais sensível a inomogeneidades, essa medida irá variar em função essencialmente da concentração de hemossiderina^{30,34}. Já o tempo de T1 é sensível aos efeitos físicos produzidos tanto pela ferritina quanto pela hemossiderina⁴⁶.

A concentração celular de ferritina está em próximo equilíbrio com o ferro livre citoplasmático (muito menos com hemossiderina), ferro livre esse que é o principal responsável pela toxicidade celular, como discutido anteriormente. Esse ferro livre é mais acessível aos quelantes que o ferro armazenado em hemossiderina e por consequência, a monitorização da ferritina talvez seja mais útil na avaliação precoce das mudanças induzidas pelos quelantes.

Dessa forma, teoricamente o tempo de T1 é mais sensível a mudanças na concentração de ferritina que T2*, o que pode ser favorável para monitorar mais precocemente a resposta terapêutica⁴⁶.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 População

Um total de 2342 laudos de RM cardíaca realizadas entre janeiro de 2010 e abril de 2012 na CDPI - Clínica de Diagnóstico por Imagem - foram revistos. Em 210 desses a medida do T2* miocárdico foi realizada para pesquisa ou acompanhamento de hemocromatose. Nesse grupo, aqueles que apresentaram T2* inferior a 20 ms foram contatados e convidados a participar do estudo. Esses pacientes poderiam estar em terapia quelante ou não. Um total de 17 voluntários saudáveis também foram convidados a realizar o estudo. Os critérios de exclusão foram contraindicações ao estudo com RM, como implantes metálicos, claustrofobia intensa, projétil de arma de fogo alojado no corpo ou indisponibilidade em participar. Ritmo cardíaco irregular também foi considerado critério de exclusão pois a acurácia da sequência GRE multi-eco e do mapa T1 caem substancialmente em pacientes com ritmo cardíaco irregular. Insuficiência renal não foi incluída como contraindicação pois não houve necessidade de injeção de meio de contraste, apesar de nenhum paciente ou controle relatar insuficiência renal.

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação ética através da Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>) e aprovado pelo comitê de ética do Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti - Hemorio (apêndice).

Um total 11 pacientes foram selecionados, dos quais 1 se mudou para fora do Estado, 1 faleceu e 2 se recusaram a participar do estudo, resultando em 7 pacientes, todos oriundos do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio). Todos os 7 pacientes e 17 voluntários completaram com sucesso o estudo.

3.2 Aspectos financeiros

O estudo foi co-patrocinado pela Clínica de Diagnóstico por Imagem - CDPI, que cedeu o espaço nos aparelhos para que os exames fossem realizados, e também de forma privada pelos pesquisadores envolvidos, que forneceram os recursos para o transporte dos pacientes. Esses últimos recursos foram posteriormente ressarcidos com parte do prêmio ganho por esse projeto de pesquisa no Congresso Mundial da Sociedade de Ressonância Cardiovascular (SCMR) em Janeiro 2013. Nenhum investigador, paciente ou voluntário foi remunerado por esse projeto.

3.3 Definição do padrão-ouro

O tempo de T2* medido pela sequência GRE multi-eco em 1,5 tesla foi considerado padrão-ouro para determinação de sobrecarga de ferro miocárdico, sendo 20 ms o ponto de corte utilizado para definir sobrecarga miocárdica de ferro, conforme mundialmente utilizado e recomendado nas últimas diretrizes de RM cardíaca³⁷.

3.4 Protocolo técnico da RM

Todos os pacientes e controles foram escaneados por RM em 1,5 tesla para medida do T2* e RM em 3 tesla para avaliação do mapa T1 no mesmo dia. Os exames foram realizados entre Janeiro e Agosto de 2012. As sequências de mapa T1 e multi-eco GRE T2* foram realizadas no eixo curto médio-ventricular do VE (altura dos músculos papilares), e repetidas até que duas imagens fossem

consideradas de qualidade satisfatória, subjetivamente pelo médico, no momento da aquisição das imagens, conforme especificado nas últimas diretrizes³⁷.

A RM em 1,5 tesla foi feita em aparelho comercialmente disponível (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Alemanha). O protocolo constituiu na aquisição de imagens localizadoras seguidas pela sequência GRE multi-eco para determinação do tempo de T2*, esta última com os seguintes parâmetros técnicos: estudo sincronizado prospectivamente com o ECG e aquisição no final da diástole com janela de aquisição de 150 ms, sangue claro, com aquisição de 8 ecos sendo o TE mínimo de 2,95 ms e 2,8 ms de incremento (TE máximo 25,3 ms), conforme ilustrado na figura 2. Outros parâmetros foram matriz de 256x192, fator de aceleração GRAPPA de 2 com 20 linhas de referência, flip angle de 20 graus, espessura do corte de 10 mm, field of view entre 330-380 mm, trigger pulse 1. Essa sequência é descrita em mais detalhes por Westwood e cols⁴⁷.

O mapa T1 em 3 tesla foi realizado no mesmo dia em aparelho disponível comercialmente (Magnetom Verio, Siemens, Erlangen, Alemanha). Após os localizadores usuais, imagens do mapa de T1 foram adquiridas com os seguintes parâmetros técnicos: Matriz 192x156, espessura 10 mm, field of view 330-380 mm, mínimo TR e TE (aproximadamente 2,8 e 1,1 ms respectivamente), fator de aceleração GRAPPA de 2 com 20 linhas de referência, flip angle 35 graus, pré-pulso de inversão com diferentes intervalos (100, 180 e 260 ms) com sequência SSFP *single shot* para aquisição de 11 imagens em diferentes intervalos após os pulsos de inversão, conforme ilustrado na figura 6. Essa sequência foi descrita em mais detalhes por Messroghli e cols.³⁹.

3.5 Análise das imagens

Todas as imagens foram transferidas para uma estação de trabalho, e as análises foram realizadas em software comercialmente disponível (CMR42, Circle,

Calgary, Canada). Para as medidas de T2*, áreas de interesse (ROIs) foram colocados no septo tomando cuidado para evitar contaminação cavitária. Esses ROIs eram então propagados para todas as 8 imagens (com TEs crescentes) e a curva e cálculo do T2* era realizado automaticamente pelo software conforme a fórmula $SI=Ke^{-TE/T2^*}$. Conforme recomendado pela SCMR, truncagem da curva era realizado de forma subjetiva quando havia acentuado aplanamento da curva em TEs mais longos, quando a intensidade de sinal da imagem representa basicamente ruído³⁷.

Para as medidas de T1 as imagens do mapa já pós processado eram usadas e áreas de interesse foram feitas no septo do VE, com especial cuidado para evitar contaminação das cavidades do VE e VD.

Os dois conjuntos de imagens de T1 e T2* foram analisados por um examinador principal de forma cega para dados demográficos e clínicos. As medidas de T1 e T2* foram feitas em dias diferentes e de forma cega para a outra medida já realizada. A média das duas medidas de cada modalidade foi utilizada para a análise principal, e essas duas medidas foram utilizadas para o cálculo de variabilidade inter-scan. Um segundo examinador analisou imagens de 8 controles e todos os 7 pacientes para as medidas de variabilidade inter-observador. Finalmente, um mês após a análise principal, o examinador principal analisou novamente todas as imagens para o cálculo de variabilidade intra-observador.

3.6 Análise Estatística

O tamanho amostral foi calculado baseado em erro alfa de 0,05 e um poder de 80% para detectar diferença de 20% no tempo de T1 entre pacientes e controles. Essa diferença foi previamente demonstrada quando a concentração de ferro miocárdico atingia aproximadamente 1,1 mg/g, considerado como limite superior da normalidade e equivalente a um T2* de 20 ms em 1,5 tesla¹². O cálculo

amostral revelou 17 pacientes necessários ao estudo, 12 no grupo controle e 5 no grupo doente.

Os dados são apresentados como média e desvio padrão ou erro padrão conforme assinalado. A relação entre T1 e T2* foi avaliada por regressão e quantificada pelo coeficiente de determinação (R^2). A variabilidade *interscan* e inter e intraobservador foi calculada através do coeficiente de correlação intraclassa⁴⁸ e pelo coeficiente de variação (desvio padrão das diferenças entre duas medidas, divididas pela sua média e expressa em percentual). O teste t de Student foi utilizado para comparação de médias. Diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. Análises foram feitas usando o software estatístico SPSS versão 20,0 (SPSS Inc., Estados Unidos).

4 RESULTADOS

Todos os sete pacientes (3 mulheres e 4 homens) e 17 controles (11 mulheres e 6 homens) foram avaliados e não houve necessidade de exclusão de dados. A média etária dos pacientes foi semelhante à dos controles ($35,7 \pm 11$ DP vs. $36,6 \pm 8$ DP anos, respectivamente) e 6 pacientes tinham diagnóstico de Talassemia Major e 1 tinha diagnóstico de Anemia Falciforme. Dos 7 pacientes estudados, 5 apresentaram tempo de $T2^* \leq 20$ ms e todos os controles apresentaram tempo de $T2^* > 20$ ms. Como esperado, os pacientes apresentaram tempo de $T2^*$ significativamente menor que os controles ($15,4 \pm 2,4$ EP vs. $28,0 \pm 1,0$ EP ms, respectivamente, $p < 0,001$). A média do tempo de T1 nos pacientes também foi significativamente inferior aos controles ($952,1 \pm 65,5$ EP vs. $1171,2 \pm 6,1$ EP ms respectivamente, $p = 0,02$). A tabela 1 expõe os resultados de T1 e $T2^*$ de todos os pacientes e controles.

Tabela 1: Resultados das medidas de T1 e T2* em todos os indivíduos.

	Tempo de T2* em 1,5T (ms)	Tempo de T1 em 3T (ms)
Controle 1	25,7	1136,0
Controle 2	26,4	1197,5
Controle 3	27,4	1188,5
Controle 4	29,4	1190,0
Controle 5	33,4	1183,0
Controle 6	23,2	1166,0
Controle 7	27,3	1155,9
Controle 8	31,0	1187,2
Controle 9	22,5	1142,2
Controle 10	29,6	1178,6
Controle 11	21,7	1180,15
Controle 12	24,4	1161,6
Controle 13	35,2	1151,7
Controle 14	26,1	1205,3
Controle 15	25,2	1212,7
Controle 16	32,6	1122,0
Controle 17	35,1	1157,4
Paciente 1	20,9	1139,9
Paciente 2	17,8	888,8
Paciente 3	23,2	1180,7
Paciente 4	8,5	781,6
Paciente 5	18,7	1054,6
Paciente 6	11,2	873,9
Paciente 7	7,5	745,4

4.1 Relação entre T1 e T2*

Houve forte associação entre os tempos de T1 e T2*, que foi melhor expressa por uma curva quadrática ilustrada na figura 7, com R^2 de 0,90 ($p < 0,001$) e com erro padrão da estimativa de $\pm 42,0$ ms. Se o *fitting* dos dados fosse feito de forma linear, o coeficiente de determinação seria pior mas ainda assim forte, com R^2 de 0,68 ($p < 0,001$). Isso provavelmente se deve ao fato das medidas de T2* serem pouco precisas para valores acima de 20 ms, especialmente acima de 25 ms, como já foi discutido acima. Essa possibilidade é reforçada quando restringimos a relação linear entre T1 e T2* exclusivamente para os 7 pacientes, na qual obtêm-se um R^2 de 0,89 ($p < 0,001$), com erro padrão da estimativa de $\pm 53,4$ ms, conforme demonstrado na figura 8.

Figura 7: Relação exponencial entre T1 e T2* em toda a amostra.

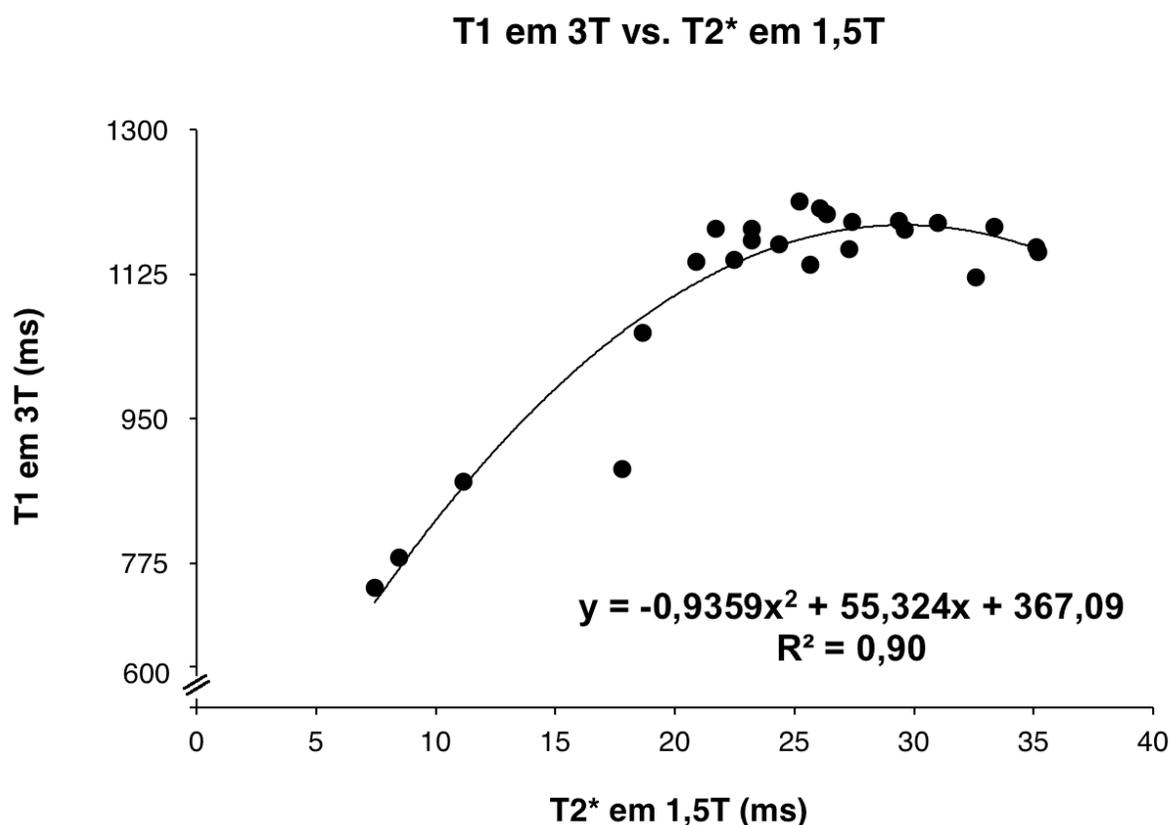
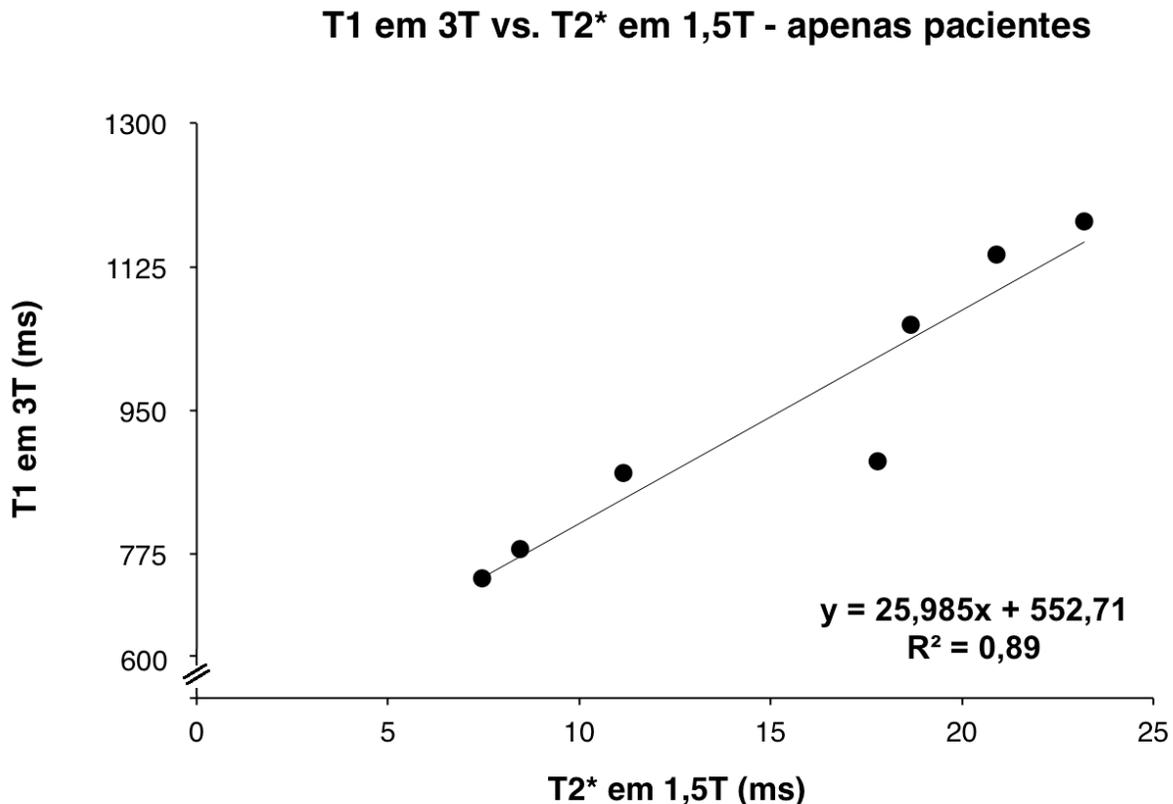
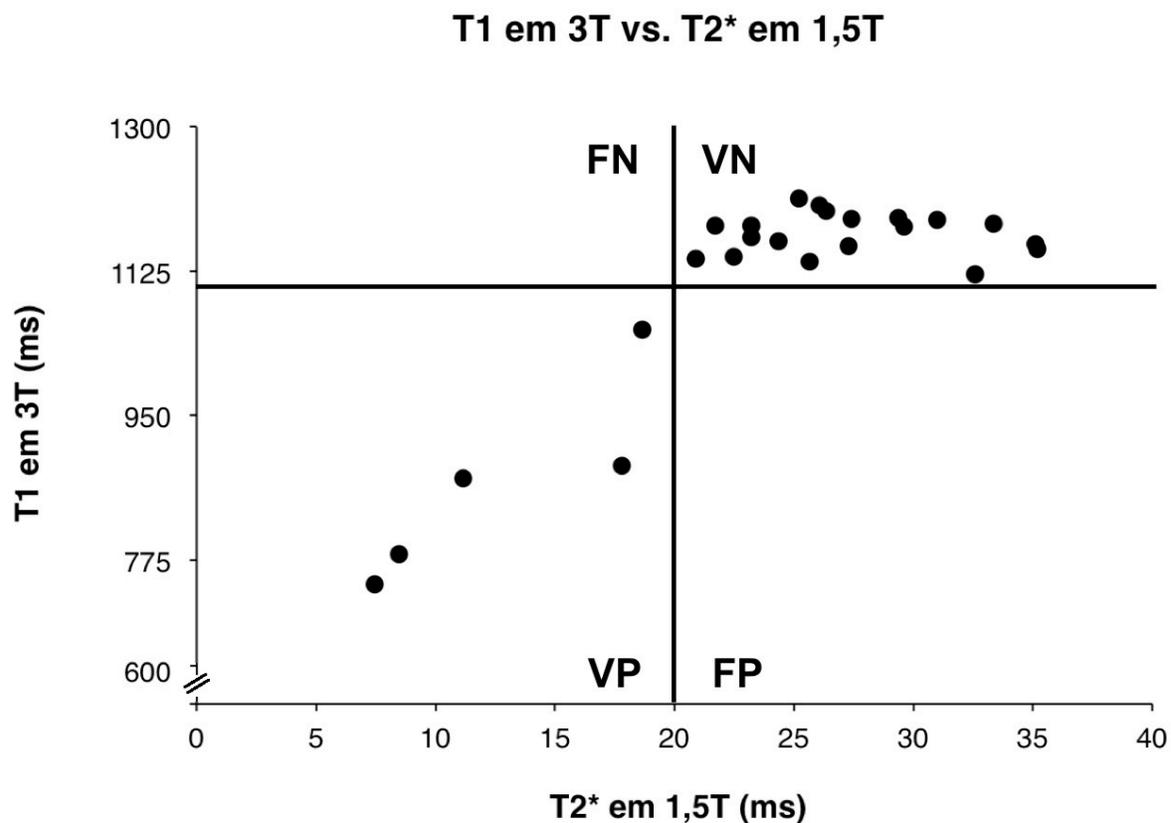


Figura 8: Relação linear entre T1 e T2* considerando apenas os pacientes.



Estabelecendo um ponto de corte inferior para o tempo de T1 de 1120 ms (média encontrada entre os voluntários saudáveis menos dois desvios padrões) é possível identificar corretamente todos os indivíduos com e sem sobrecarga de ferro (ponto de corte de 20 ms T2* em 1,5T), resultando em sensibilidade de 100% e especificidade de 100%. A figura 9 ilustra os pontos de corte para medidas de acurácia diagnóstica do T1 utilizando o ponto de corte de 20 ms para o T2* e 1120 ms para T1.

Figura 9: Relação entre T1 e T2* com linhas representando pontos de corte de 20 ms para T2* e 1120 ms para T1. VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; FN: falso negativo.



4.2 Medidas de variabilidade

4.2.1 Variabilidade interobservador

A média das diferenças entre as medidas de T2* feitas por diferentes examinadores foi de zero, com desvio padrão de 1,2, enquanto a média das diferenças entre as medidas de T1 feitas por diferentes examinadores foi de 0,5 e o desvio padrão 10,1. O coeficiente de variação para a medida de T2* foi de 5,8%

enquanto que para a medida de T1 foi de 0,9%. O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,988 para a medida do T2* e de 0,998 para a medida do T1.

4.2.2 Variabilidade intraobservador

A média das diferenças entre as medidas feitas por um mesmo observador foi de $0,2 \pm 1,1$ ms para as medidas de T2* e de $3,2 \pm 6,3$ ms para as medidas de T1. O coeficiente de variação foi de 5,0% para as medidas de T2* e 0,6% para as medidas de T1. O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,990 para a medida do T2* e de 0,999 para a medida do T1.

4.2.3 Variabilidade interscan

A média das diferenças entre as duas aquisições de T2* foi $0 \pm 2,0$ ms, e de $0,5 \pm 21,0$, para as medidas de T1. O coeficiente de variação foi de 11,5% para as diferenças de T2* e 2,7% para T1. O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,958 para a medida do T2* e de 0,987 para a medida do T1.

5. DISCUSSÃO

A utilização do tempo de T1 para quantificação do ferro miocárdico tem sólida base teórica, mas não havia, até pouco tempo atrás, uma sequência que permitia a quantificação do tempo de T1 miocárdico com precisão e reprodutibilidade. O objetivo principal desse trabalho foi demonstrar que a sobrecarga de ferro também pode ser identificada e quantificada em aparelhos de 3 tesla, uma vez que a quantificação de ferro miocárdico em 3 tesla por T2* não é acurado ou recomendado por diretrizes⁵, agravado pelo fato que esses sistemas são cada vez mais prevalentes. Até onde sabemos, esse é o primeiro trabalho a usar mapeamento de T1 miocárdico em 3 tesla para avaliação de ferro miocárdico.

Com o advento da sequência MOLLI, introduzida inicialmente em 1,5 T e então em 3 T, finalmente tornou-se possível quantificar o tempo de T1 miocárdico com boa qualidade de imagem, reprodutibilidade e estreita faixa de normalidade. Utilizando essa sequência em 1,5T, Feng e cols¹³. assim como Sado e cols⁴⁹. recentemente demonstraram boa correlação entre as medidas de T1 e T2* em humanos com sobrecarga de ferro.

Até o momento, não existem estudos publicados relacionando os valores de T1 miocárdicos em 3T com o tempo de T2* em 1,5T (medida padrão-ouro da concentração de ferro tecidual). Nós demonstramos portanto, pela primeira vez, que o tempo de T1 miocárdico medido em um campo de 3T, varia de forma previsível em função da concentração de ferro no coração, conforme demonstrado pela equação de regressão encontrada e seu alto valor de R². Assim como já visto em 1,5T^{13,49}, a relação entre as medidas é linear para valores de T2* < 20 ms e quadrática ao considerarmos todo o espectro. A provável explicação é o fato da medida do T2* quando acima de 20 ms, não refletir adequadamente os níveis de ferro tecidual, uma vez que foi projetada para operar na faixa de valores entre 2 e 24 ms, sofrendo então interferência de outros parâmetros confundidores quando medindo valores mais altos. Levando em consideração os valores medidos *ex vivo* por Wood e cols., que demonstraram uma relação linear entre T1 e um amplo espectro de concentrações

de ferro tecidual¹², podemos inferir que existe o potencial para medidas de T1 serem capazes de quantificar níveis mais sutis de sobrecarga de ferro.

O valor médio de T1 de 1171 ± 26 ms encontrado entre os voluntários saudáveis em nossa pesquisa, foi muito próximo a outros valores médios já reportados em 3T. Piechnik e cols. apresentaram o valor normal médio de 1169 ± 45 ms¹⁷ e Liu e cols. de 1159 ± 39 ms⁴⁰, o que reforça a boa reprodutibilidade dessa medida, mesmo em campo magnético mais alto.

Nosso trabalho foi além do objetivo primário, pois mostrou que além de fortemente relacionado aos valores de T2* e acurado, o tempo de T1 mostrou menor variabilidade que as medidas de T2*. Em exames não invasivos, alta reprodutibilidade é talvez mais importante que acurácia da medida. Se há, por exemplo, um erro sistemático na medida de glicemia que superestima em 10% o valor real, seria fácil apenas mudar o ponto de corte de 100 para 90 mg/dl. Mas se a medida não for reprodutível, fica difícil determinar se aquele valor é sinal ou é ruído, ou em outras palavras, se é real ou resultante de artefatos. A menor variabilidade interobservador das medidas do T1 sugere que talvez seja interessante a continuação da investigação científica objetivando usá-lo no lugar do T2* para a quantificação de ferro miocárdico. O coeficiente de variação interobservador foi mais de seis vezes maior para o T2*, passando de 0,9% para 5,8% e essa diferença foi ainda maior no coeficiente de variação intraobservador, que foi de 0,6% para T1 e 5,0% para T2*.

Essa maior variabilidade na medida do T2* provavelmente decorre, ao menos em parte, da truncagem de alguns pontos na curva - especificamente daqueles que parecem ser secundários a ruído apenas. Expandindo esse tema e lembrando o que foi exposto acima, quanto mais distante é o eco do pulso de radiofrequência estimulador, menor será o sinal, mesmo em condições normais, pelo fenômeno de relaxação transversal. De fato, sequências "pesadas" em T2 têm tempos de eco longos para valorizar substâncias que tenham relaxação transversal lenta, como a água. Por exemplo, no derrame pericárdico há um componente líquido (o derrame) e um componente gorduroso (gordura pericárdica e epicárdica). Uma

das estratégias para diferenciarmos esses dois tecidos é fazer sequências com tempo de eco longo (70-90 ms) - pois nesse instante os *spins* imersos em gordura (que têm tempo de relaxação transversal mais curto) já terão relaxado em sua maioria, enquanto os *spins* imersos em água, por sua relaxação transversal mais lenta, ainda terão sinal - com isso a gordura será mais escura que a água, criando contraste entre as estruturas. Mas se esperarmos demais (130-150 ms) nem a água terá mais sinal e o que medirmos será só ruído elétrico.

O tempo de T2* é bem mais curto que o de T1, assim que tempos de eco na ordem de 18 ou 20 ms podem já ter relação sinal x ruído muito pobre, e essas imagens devem eventualmente ser truncadas para que a curva de T2* seja acurada. Diversos trabalhos publicados demonstraram que a truncagem aumenta a acurácia e a reprodutibilidade das medidas^{9,29,47,50,51}, sendo a truncagem recomendada, quando aplicável, pelas últimas diretrizes de utilização de RM publicadas³⁷. Até onde é do conhecimento do autor, não há uma maneira matemática de aplicar a truncagem de forma sistemática.

Há, no entanto, uma outra maneira de matematicamente construir uma curva de decaimento de T2* sem a subjetividade do truncamento, chamado de *offset* e descrito em mais detalhes no trabalho de Ghugre e cols.⁵². Nessa metodologia uma equação exponencial mais uma constante de *offset* foi usada como alternativa para a truncagem, mas o elegante trabalho de He e cols.⁵¹ mostrou convincentemente que *offset* não apenas é menos acurada mas também mais variável que a truncagem, com coeficiente de variação de 13,6% e 5,3%, respectivamente.

Já as medidas de T1 são menos variáveis uma vez que são produzidas de forma totalmente automática, sem qualquer interação humana e baseada em imagens alinhadas por algoritmo de correção de movimento. Os mapas de T1 contêm a informação do tempo de T1 de cada pixel visualizado, restando ao examinador apenas o trabalho de localizar o ROI corretamente e leitura da intensidade média do sinal daquele ROI.

Um importante estudo publicado pelo grupo do Dr Pennell de Londres⁹, que desenvolveu a técnica do T2*, avaliou a reprodutibilidade dessa medida em 49 pacientes com hemocromatose, comparando os resultados obtidos em 5 centros espalhados pelo mundo com um laboratório central dentro do hospital Royal Brompton, para onde os pacientes foram levados de avião. Esse grupo estudado teve importantes semelhanças com o nosso grupo, e merecem ser mais detalhadas. A média de T2* deles foi de 25 ± 15 ms, similar à nossa de $24,6 \pm 7,3$ ms. A sequência usada por eles, um *bright blood* s-GRE multi-eco com 8 TEs começando em 2,6 a 16,7 ms, matriz 256x128 pixels e bandwidth de 810 Hz/px também foi muito similar à nossa e eles também usaram truncagem da curva quando apropriado⁵¹. O coeficiente de variação intercentro (comparando os locais periféricos com o laboratório central no Brompton) encontrado por eles foi de 5,9%, o interscan (nos centros periféricos) foi de 7,4% e interobservador foi de 5,4% - resultados muito semelhantes aos nossos, o que provavelmente indica que nossa sequência e T2* teve a performance esperada.

Certamente um avanço tecnológico que permitiu tão baixa variabilidade nas medidas de T1 foi o algoritmo de correção de movimento (ou MOCO - de *MOtion COrrrection*)^{53,54}. Essa tecnologia utiliza pontos de referência da imagem após a reconstrução para sobrepor com precisão as onze imagens do coração adquiridas com intervalos de tempo diferentes após o pulso de inversão. Se relembrarmos como o tempo de T1 é calculado, veremos que trata-se de onze aquisições *single-shot* com tempos de inversão diferentes, nas quais cada pixel é então plotado em uma curva de intensidade de sinal x tempo. O MOCO assegura que mesmo se a apneia do paciente não for perfeita, as onze imagens do coração estarão perfeitamente sobrepostas todas as vezes, diminuindo a variabilidade das medidas. No entanto, é importante salientar que o MOCO não funciona para o movimento através do plano (ou "*throughplane*") e que outros componentes extracardíacos da imagem são distorcidos para manter o coração sem distorção no centro (dessa forma não seria acurada a medida do tempo de T1 do fígado, por exemplo, com essa sequência/tecnologia).

Por fim, é importante lembrar que a ressonância magnética cardíaca é um método diagnóstico não-invasivo, extremamente acurado e que oferece uma grande riqueza de informações. Além da capacidade de quantificar o ferro tecidual, ela oferece informações como volumes cavitários, função sistólica global e regional biventricular, função diastólica, morfologia e função valvar e pericárdica, além de quantificar perfusão e fibrose miocárdica. Todos esses dados são de grande importância clínica, seja no diagnóstico diferencial ou no acompanhamento dos pacientes com cardiopatia siderótica estabelecida. Vale também notar que é possível avaliação de T1 e T2* miocárdicos associados a função cardíaca em um exame sem contraste de apenas 10 minutos de duração.

Algumas limitações podem ser anotadas no presente estudo. Apesar de cálculo amostral ter mostrado suficiente poder para testar a hipótese primária com o número de indivíduos estudados, o reduzido número de pacientes com $T2^* \leq 20$ ms (5 pacientes) limita de alguma forma a análise, não sendo possível descartar a possibilidade dos achados serem ao acaso, especialmente as medidas de acurácia pontual. De qualquer maneira, amostras menores tendem a aumentar a variabilidade e piorar as medidas de associação.

Outra limitação é a restrita informação aos dados clínicos dos pacientes, como valores laboratoriais de cinética de ferro, número de transfusões na vida e utilização de quelantes de ferro, mas nenhum desses dados alteraria o valor do padrão-ouro, ou a medida do T2*.

Outra limitação é a utilização do T2* como padrão-ouro, um marcador indireto da quantidade de ferro miocárdico, não sendo possível a comparação de acurácia diagnóstica entre T1 e T2*. Porém, a biópsia miocárdica para determinação da sobrecarga de ferro é procedimento invasivo, com riscos inerentes e raramente é realizada clinicamente para esse propósito.

Finalmente, não tivemos ainda nenhum paciente com tempo de T2* muito baixo, inferior a 6 ms, e portanto não sabemos a performance do mapa T1 nesse subgrupo de pacientes.

6. CONCLUSÃO

O tempo de T1 miocárdico derivado de mapa paramétrico em 3 tesla gerado a partir de uma sequência MOLLI tem forte relação com o tempo de T2* em 1,5 tesla em pacientes com hemocromatose e controles.

As medidas do T1 miocárdico apresentam menor variabilidade *interscan*, inter- e intra-examinador que as medidas do T2*.

Na amostra estudada, a sensibilidade e a especificidade da medida do T1 para detectar sobrecarga cardíaca de ferro conforme definida por um T2* inferior a 20 ms, foram ambas de 100%.

REFERÊNCIAS:

1. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011; 23:14–20.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89:1187–1193.
3. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Cardiac Failure*. 2010; 16:888–900.
4. Kolnagou A, Yazman D. Uses and limitations of serum ferritin, magnetic resonance imaging T2 and T2* in the diagnosis of iron overload and in the ferrikinetics of normalization of the iron stores in thalassemia using international committee on chelation deferiprone/deferoxamine . *Hemoglobin*. 2009; 33:312–322.
5. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J. Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128:281–308.
6. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008; 10:42.
7. Kondur AK, Li T, Vaitkevicius P, Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clinical Cardiology*. 2009; 32:E55–59.
8. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*. 2001; 22:2171–2179.
9. Kirk P, He T, Anderson L. International Reproducibility of Single Breathhold T2* MR for Cardiac and Liver Iron Assessment Among Five Thalassemia Centers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010; 319:315–319.
10. Oshinski JN, Delfino JG, Sharma P, Gharib AM, Pettigrew RI. Cardiovascular magnetic resonance at 3.0 T: current state of the art. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 12:55.

11. Storey P, Thompson A. R2* Imaging of Transfusional Iron Burden at 3T and Comparison with 1.5T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007; 25:540–547.
12. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, Pollack H, Moats R. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation*. 2005; 112:535–543.
13. Feng Y, He T, Carpenter J-P, Jabbour A, Alam MH, Gatehouse PD, Greiser A, Messroghli D, Firmin DN, Pennell DJ. In vivo comparison of myocardial T1 with T2 and T2* in thalassaemia major. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013; 38:588–593.
14. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004; 52:141–146.
15. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of post-contrast T1 time evolution and extracellular volume fraction at 3T for Gd-DTPA and Gd-BOPTA. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012; 14:26.
16. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, Kellman P, Arai AE, Bluemke DA. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011; 13:75.
17. Piechnik S, Ferreira V, Armellina E, Cochlin L, Greiser A, Neubauer S, Robson M. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 1:11.
18. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle A-M, Loréal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends in molecular medicine*. 2011; 17:707–713.
19. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364:146–156.
20. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331:574–578.
21. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *The American Journal of Medicine*. 1971; 51:209–221.

22. Tsushima RG, Wickenden a. D, Bouchard R a., Oudit GY, Liu PP, Backx PH. Modulation of Iron Uptake in Heart by L-Type Ca²⁺ Channel Modifiers : Possible Implications in Iron Overload. *Circulation Research*. 1999; 84:1302–1309.
23. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1994; 8:101–110.
24. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, Marcus JR, Klein AA, Hilgartner MW, Engle MA. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1980; 344:397–404.
25. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342:1077–1084.
26. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331:567–573.
27. Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN inflammation* [Internet]. 2012 [cited 2015 Jan 31]; 2012:953461. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3767354&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Anderson LJ, Westwood M a, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematologica*. 2006; 115:106–108.
29. Chu WCW, Au WY, Lam WWM. MRI of cardiac iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012; 36:1052–1059.
30. Gossuin Y, Roch A, Muller RN, Gillis P, Lo Bue F. Anomalous nuclear magnetic relaxation of aqueous solutions of ferritin: an unprecedented first-order mechanism. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002; 48:959–964.
31. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood*. 2008; 112:2973–2978.
32. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139:393–408, 408.e1–2.

33. Nienhuis a W, Griffith P, Strawczynski H, Henry W, Borer J, Leon M, Anderson WF. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1980; 344:384–396.
34. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56:1001–1012.
35. Hamdy AM. Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta thalassemia. *European Journal of Echocardiography*. 2007; 8:102–109.
36. Rodrigues A, Guimarães-Filho FV, Braga JCF, Rodrigues CSC, Waib P, Fabron-Junior A, Tan DM, França ACC V., Okoshi MP, Okoshi K. Ecocardiografia de pacientes talassêmicos sem insuficiência cardíaca em tratamento com transfusões sanguíneas e quelação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013; 100:75–81.
37. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013; 15:35.
38. Look DC. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Review of Scientific Instruments*. 1970; 41:250.
39. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007; 26:1081–1086.
40. Liu S, Han J, Nacif M, Jones J, Kawel N, Kellman P, Sibley CT, Bluemke DA. Diffuse myocardial fibrosis evaluation using cardiac magnetic resonance T1 mapping: sample size considerations for clinical trials. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012; 14:90.
41. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi N a B, Banerjee R, Holloway C, Hofman MBM, Sado DM, Maestrini V, White SK, Lazdam M, Karamitsos T, Moon JC, Neubauer S, Leeson P, Robson MD. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013; 15:13.
42. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu C-Y, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B,

- Footo L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014; 16:69.
43. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, Porter JB, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *British Journal of Haematology*. 2004; 127:348–355.
 44. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1996; 1275:161–203.
 45. Wixom RL, Prutkin L, Munro HN. Hemosiderin: nature, formation, and significance. *International Review of Experimental Pathology*. 1980; 22:193–225.
 46. Gossuin Y, Burtea C, Monseux A, Toubreau G, Roch A, Muller RN, Gillis P. Ferritin-induced relaxation in tissues: an in vitro study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004; 20:690–696.
 47. Mark Westwood, Lisa J Anderson, David N Firmin, Peter D Gatehouse, Clare C Charrier, Beatrix Wonke DJP. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003; 18:33–39.
 48. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychological Reports*. 1966; 19:3–11.
 49. Sado D, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel TA, Fontana M, Captur G, Maestrini V, Lachmann R, Hughes D, Murphy E, Porter J, Mehta A, Elliott P, Moon J. Native T1 lowering in iron overload and Anderson Fabry disease ; a novel and early marker of disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013; 15(Suppl1):O71 (Abstract).
 50. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Lorenz CH, Wonke B, Pennell DJ. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2* measurements of tissue iron in thalassemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003; 18:616–620.
 51. He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Firmin DN. Myocardial T2* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008; 60:1082–1089.

52. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006; 23:9–16.
53. Kellman P, Chefd'hotel C, Lorenz CH, Mancini C, Arai AE, McVeigh ER. High spatial and temporal resolution cardiac cine MRI from retrospective reconstruction of data acquired in real time using motion correction and resorting. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009; 62:1557–1564.
54. Xue H, Shah S, Greiser A, Guetter C, Littmann A, Jolly M-P, Arai AE, Zuehlsdorff S, Guehring J, Kellman P. Motion correction for myocardial T1 mapping using image registration with synthetic image estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012; 67:1644–1655.

ANEXO 1 - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa

GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HEMORIO

Rio de Janeiro, 04 de março de 2013.

ASSUNTO: Parecer consubstanciado de projeto de pesquisa avaliado pelo CEP HEMORIO

Prezado Pesquisador,

O projeto, **“Quantificação de Ferro Miocárdio por Ressonância Magnética em 3 Tesla”**, cadastrado no CEP HEMORIO sob o nº 316/12, foi **APROVADO** pelo Comitê desta Instituição, conforme a Resolução CNS 196, de 10/outubro de 1996, após análise das respostas às pendências. Ressaltamos abaixo, algumas orientações fundamentais, as quais o pesquisador deve estar muito atento:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado;
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeira ação imediata;
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificações ao CEP e à ANVISA, junto com seu posicionamento;
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente até **04/09/2013** e ao término do estudo.

Sendo assim, por favor, contate a Coordenação do CEP HEMORIO (Daniele Galindo, Márcia Villa Nova ou Thaís Oliveira) pelo telefone 2332-8611, ramal 2212, a fim de estabelecermos o fluxo de sua pesquisa e tomarmos outras providências pertinentes.

Atenciosamente,

Márcia Villa Nova
Coordenadora do CEP HEMORIO

ANEXO 2 - Resumo publicado no 16^o Congresso Anual da SCMR

Camargo et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, **15**(Suppl 1):W8
<http://www.jcmr-online.com/content/15/S1/W8>



WORKSHOP PRESENTATION

Open Access

Myocardial iron quantification using modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) T1 mapping at 3 Tesla

GC Camargo^{1*}, T Rothstein¹, FP Junqueira¹, E Fernandes¹, RL Lima¹, A Greiser⁴, R Strecker⁵, JA Lima², SS Xavier³, I Gottlieb¹

From 16th Annual SCMR Scientific Sessions
 San Francisco, CA, USA. 31 January - 3 February 2013

Background

Quantification of myocardial iron overload is critical for the management of patients with hemochromatosis. The effects of excess iron on T1 and T2* relaxation times correlate directly with tissue iron concentration. T2* became the clinical standard at 1.5T as it can be easily obtained in a fast one breath-hold ECG gated multi-echo GRE sequence. At 3T, however, T2* quantification can be limited by pronounced susceptibility artifacts and signal sampling restraints due to shorter T2* times at higher iron concentrations. Since myocardial T1 time is up to thirty times longer than T2*, it can be quantified with short echo-time inversion-recovery sequences even at high iron concentrations, and is less sensitive to susceptibility artifacts. We aimed to validate a recently developed modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sequence to quantify myocardial T1 in healthy controls and patients with iron overload at 3T, comparing to standard GRE based multi-echo T2* times at 1.5T.

Methods

A total of 15 normal volunteers and 7 chronic anemia patients (with a myocardial T2* measure <20 ms at 1.5T in the last 2 years, five of these on iron chelating therapy) were prospectively enrolled. Myocardial T2* and T1 times were quantified in the same day, the former using a breath-hold multi-echo GRE sequence at 1.5T (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) and the latter using the T1 mapping -MOLLI sequence at 3T (Verio, Siemens, Erlangen, Germany). All ROIs were placed at

mid-interventricular septum, carefully avoiding the blood pool (Fig 1). All analyses were blinded.

Results

All patients had regular heart rhythm and all MRI exams showed diagnostic image quality. Volunteers and patients had significantly different mean myocardial T2* (27.2 ms +/- 3.9 vs. 15.4 ms +/- 6.3 p<0.05 respectively) and T1 times 1175.7 ms +/- 22.8 vs. 952.1 ms +/- 173.2 p<0.05 respectively). 3T T1 times strongly correlated with 1.5T T2* times (r=0.95 and Fig 2). Using the 3T T1 cut-off of 1130 ms, sensitivity and specificity for 3T

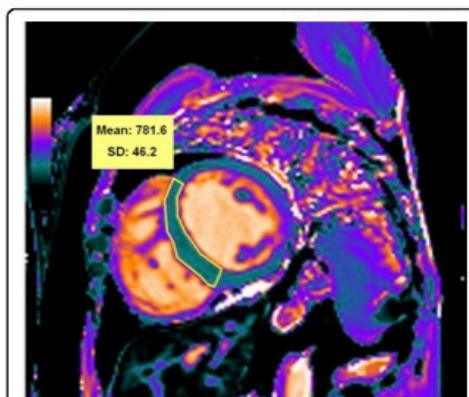
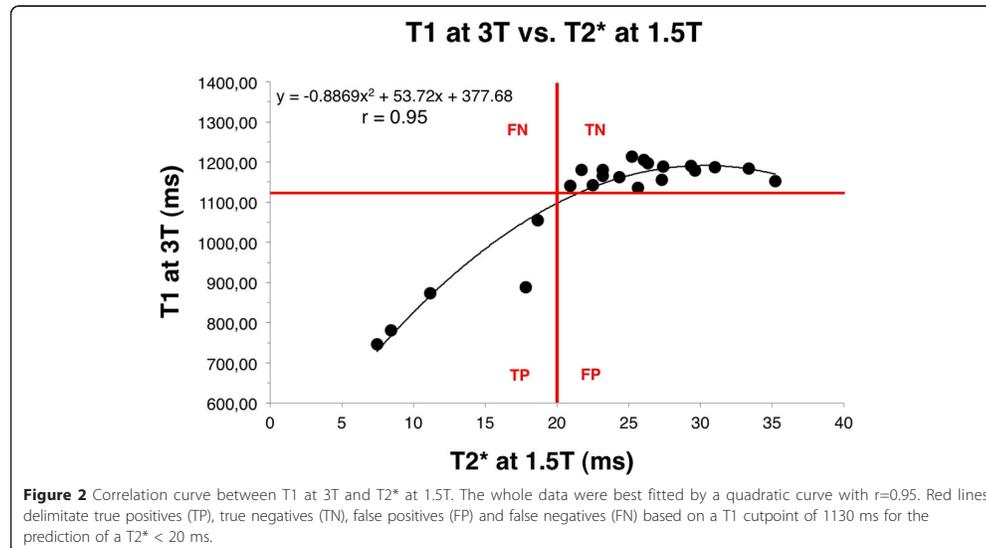


Figure 1 T1 map at 3T of a patient with iron overload showing reduced T1 time within the interventricular septum (781.6 ms), in agreement with a significantly reduced T2* time at 1.5T (8.5 ms - not shown).

¹CDPI - Clínica de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



T1 to predict a T2* < 20 ms at 1.5T (standard reference) were both 100%.

Conclusions

Myocardial T1 value obtained with a MOLLI sequence has excellent iron quantification capability at 3T.

Funding

Internal.

Author details

¹CDPI - Clínica de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro, Brazil. ²Medicine/ Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. ³Cardiology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ⁴Siemens Healthcare, Erlangen, Germany. ⁵Siemens LTDA, Sao Paulo, SP, Brazil.

Published: 30 January 2013

doi:10.1186/1532-429X-15-S1-W8

Cite this article as: Camargo *et al.*: Myocardial iron quantification using modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) T1 mapping at 3 Tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013 **15**(Suppl 1):W8.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ANEXO 3 - Submissão do artigo à revista *Academic Radiology*

Academic Radiology <Academic-radiology@uphs.upenn.edu>

9 de fevereiro de 2015 00:10

Para: gabccamargo@gmail.com

A manuscript number has been assigned - Web-1597

Dear Dr. Camargo,

Your submission entitled "Comparison of myocardial T1 and T2 values in 3T with T2* in 1.5T in patients with iron overload and controls" has been received by our Editorial Office and assigned the following manuscript number: Web-1597.

The Editor for your manuscript will be Flora Cauley and it is being sent out to reviewers.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial Systems as an author.

The URL is <http://ees.elsevier.com/arad/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Flora Cauley
Editorial Office
Academic Radiology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.