

A Relação entre Compartimentos de Volume Extracelular e Matriz Metaloproteínase 2 na Remodelação do Ventrículo Esquerdo após o Infarto do Miocárdio

The Relationship between Extracellular Volume Compartments and Matrix Metalloproteinases-2 in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction

Ferhat Eyyupkoca,¹ Nilnur Eyerci,² Mehmet Sait Altintas,³ Mehmet Ali Felekoglu,⁴ Halil Ibrahim Biter,⁵ Siho Hidayet,⁶ Serkan Sivri,⁷ Bekir Demirtas,⁸ Omer Faruk Ates⁹

Departamento de Cardiologia, Dr. Nafiz Korez Sincan State Hospital,¹ Ankara – Turquia

Departamento de Biologia Médica, Kafkas University Faculty of Medicine,² Kars – Turquia

Departamento de Cardiologia, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital,³ Istanbul – Turquia

Departamento de Cardiologia, Atakent Hospital,⁴ Yalova – Turquia

Departamento de Cardiologia, Istanbul Haseki Training And Research Hospital,⁵ Istanbul – Turquia

Departamento de Cardiologia, Inonu University Faculty of Medicine,⁶ Malatya – Turquia

Departamento de Cardiologia, Kirsehir State Hospital,⁷ Kirsehir – Turquia

Departamento de Cardiologia, Cankiri State Hospital,⁸ Cankiri – Turquia

Departamento de Cardiologia, Sakarya University Faculty of Medicine,⁹ Sakarya – Turquia

Resumo

Fundamento: As matrizes metaloproteínases (MMPs) podem afetar o volume extracelular (VEC) e seus compartimentos, e isso pode oferecer informações mais detalhadas sobre o mecanismo de remodelação adversa (RA) do ventrículo esquerdo (VE) após o infarto agudo do miocárdio (IM).

Objetivos: Investigar o papel que as alterações (Δ) nos compartimentos de VEC (volume matriz (MVi) e volume celular (CVi)) desempenham no desenvolvimento de RA após o IM, e sua relação com as expressões de MMP-2.

Métodos: Um total de noventa e dois pacientes com primeiro IM passaram por exames de imagens por ressonância magnética cardiovascular 3 Tesla realizados 2 semanas (linha de base) e 6 meses após o IM. Medimos o mapeamento T1 com sequências MOLLI. O VEC foi obtido após o realce pelo gadolínio. O VEC e a massa do VE foram usados para calcular o MVi e o CVi. A RA foi definida como um aumento de $\geq 12\%$ no volume diastólico final do VE em 6 meses. As MMPs foram medidas usando-se um sistema de imunoensaio multiplex em grânulos no primeiro dia (linha de base) e 2 semanas após o IM. Um P valor $<0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis de linha de base de MVi média e VEC médio foram mais altos no grupo com RA em comparação com o grupo sem RA ($42,9 \pm 6,4$ vs. $39,3 \pm 8,2\%$, $p = 0,037$; $65,2 \pm 13,7$ vs. $56,7 \pm 14,7$ mL/m², $p = 0,010$; respectivamente). Os níveis de CVi eram semelhantes entre os grupos. Foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis de linha de base de MMP-2 e os níveis de linha de base de VEC ($r = 0,535$, $p < 0,001$) e MVi ($r = 0,549$, $p < 0,001$). O aumento dos níveis de Δ MVi foi um preditor independente da RA (RC = 1,03, $p = 0,010$). O Δ MVi teve um desempenho diagnóstico superior quando comparado ao Δ VEC na previsão do (Δ AUC: $0,215 \pm 0,07$, $p < 0,001$).

Conclusão: Níveis altos de MVi estão associados à RA, e o Δ MVi foi um preditor independente de RA. Isso pode estar associado à liberação de MMP-2 devido ao aumento da resposta inflamatória.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio/metabolismo; Remodelação Ventricular Esquerda; Miofibroblastos/citologia; Metaloproteínase da Matriz; Mapeamento T1.

Abstract

Background: Matrix metalloproteinases (MMPs) can affect myocardial extracellular volume (ECV) and its compartments, and this can provide more detailed information about the mechanism of adverse left ventricular (LV) remodeling (AR) after acute myocardial infarction (MI).

Correspondência: Ferhat Eyyupkoc •

Dr Nafiz Korez Sincan State Hospital – Osmanli district, metropolitan street, Ankara, 06940 – Turquia

E-mail: eyupkocferhat@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/2022, revisado em 15/06/2022, aceito em 01/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220061>

Objectives: To investigate the role of changes (Δ) in ECV compartments (matrix volume (MVi) and cell volume (CVi)) in the development of AR after MI, and their relationship with MMP-2 expressions.

Methods: Ninety-two first MI patients who underwent 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging performed 2 weeks (baseline) and 6 months post-MI. We measured T1 mapping with MOLLI sequences. ECV was performed post-gadolinium enhancement. ECV and LV mass were used to calculate MVi and CVi. AR was defined as an increase of $\geq 12\%$ in LV end-diastolic volume in 6 months. MMPs were measured using a bead-based multiplex immunoassay system at first day (baseline) and 2 weeks post-MI. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Mean ECV and mean MVi baseline levels were higher in AR group compared to without AR group (42.9 ± 6.4 vs $39.3 \pm 8.2\%$, $p = 0.037$; 65.2 ± 13.7 vs 56.7 ± 14.7 mL/m², $p = 0.010$; respectively). CVi levels was similar between groups. A positive correlation was found between baseline levels of MMP-2 and baseline levels of ECV ($r = 0.535$, $p < 0.001$) and MVi ($r = 0.549$, $p < 0.001$). Increased Δ MVi levels was independently predictor of AR (OR=1.03, $p = 0.010$). Δ MVi had superior diagnostic performance compared to Δ ECV in predicting AR (Δ AUC: 0.215 ± 0.07 , $p < 0.001$).

Conclusion: High MVi levels are associated with AR, and Δ MVi was independently predictor of AR. This may be associated with MMP-2 release due to increased inflammatory response.

Keywords: Myocardial Infarction/metabolism; Ventricular Remodeling; Myofibroblasts/cytology; Matrix Metaloproteinase; T1 Mapping/cytology.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IM) inicia uma resposta inflamatória envolvendo a interação da matriz extracelular (MEC) e a ativação neuro-humoral e, depois disso, avança com aumento de fibroblastos.¹ Fibroblastos produzem as proteínas estruturais da MEC e podem causar tempestades de citocina e produção excessiva de matriz metaloproteinases (MMPs) em respostas inflamatórias extremas.² Esses fatores contribuem para a produção e o acúmulo das proteínas de MEC em excesso, causando um efeito mal adaptativo nas propriedades estruturais e funcionais do coração e resultando em remodelação adversa (RA) do ventrículo esquerdo (VE).³

O processo de desenvolvimento da RA está associado à expansão da matriz intersticial e alterações dinâmicas na rede da MEC.⁴ O espaço extracelular aumenta quando o miocárdio saudável é substituído por fibrose ou tecido cicatricial.⁵ O aumento da MEC é convertido em valores quantitativos por meio dos valores de T1 e da fração do volume extracelular (VEC) avaliados pelo mapeamento T1 e por imagens por ressonância magnética cardiovascular (IRMC).⁶ Além disso, os índices derivados do VEC e do volume miocárdico (volume de matriz do VE e volume celular) permitem a avaliação da reversibilidade das alterações em compartimentos celulares e extracelulares.⁷ As MMPs, que são enzimas proteolíticas zinco-dependentes, têm um papel significativo na modulação da MEC e, portanto, têm significância prognóstica na remodelação do VE.⁸ Entretanto, não conseguimos encontrar nenhum estudo prévio avaliando a contribuição de alterações nos compartimentos celular e extracelular para o desenvolvimento de RA após IM e a relação dessas alterações e as MMPs. Portanto, neste estudo, o papel prognóstico (Δ) do mapeamento T1, incluindo o volume de matriz do VE e volume celular com desenvolvimento de RA em pacientes com primeiro IM com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) e sua relação com a MMP-2 foram investigados.

Materiais e métodos

População do estudo

A pesquisa foi realizada entre junho de 2015 e junho de 2018 como estudo prospectivo multicêntrico, de acordo com a Declaração de Helsinki, e foi aprovada pelo comitê de ética local (data/nº da decisão: 24.06.2013/106). O termo de consentimento por escrito foi obtido de todos os pacientes. Com base em estudos anteriores, a taxa de desenvolvimento de RA no 6º mês de acompanhamento após o IM foi considerada em 30% e o tamanho de amostra estimado foi de, no mínimo, 46 pacientes, com um valor alfa de 0,05 e poder de 0,80.

Foram avaliados 567 pacientes acima de 18 anos de idade que foram admitidos na emergência com diagnóstico de IAMCSST pela primeira vez e que passaram por intervenção coronária percutânea (ICPp). Detectou-se que 351 pacientes não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos do estudo. Foram incluídos no estudo noventa e dois pacientes que passaram por ICPp nas 12 horas após o início da dor torácica e cujo mapeamento T1 foi avaliado por IRMC no 6º mês de acompanhamento após o IM (Figura 1). O diagnóstico de IAMCSST foi feito de acordo com a terceira definição universal de IM⁹ e o tratamento foi planejado de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) atualizadas mais recentemente.¹⁰

Os critérios de exclusão do estudo foram histórico anterior de doença arterial coronariana, admissão hospitalar tardia (>12 horas), choque cardiogênico (pressão arterial sistólica de ≤ 90 mmHg), necessidade de suporte hemodinâmico, histórico anterior de isquemia/infarto silencioso, doença inflamatória sistêmica ou doença autoimune, uso crônico de corticosteroide ou medicamento anti-inflamatório, gravidez/parto/amamentação nos últimos 3 meses, novo infarto do miocárdio após enxerto de bypass na artéria coronária emergencial ou eletivo depois de angiografia, ICPp malsucedido, medo de IRM e claustrofobia.

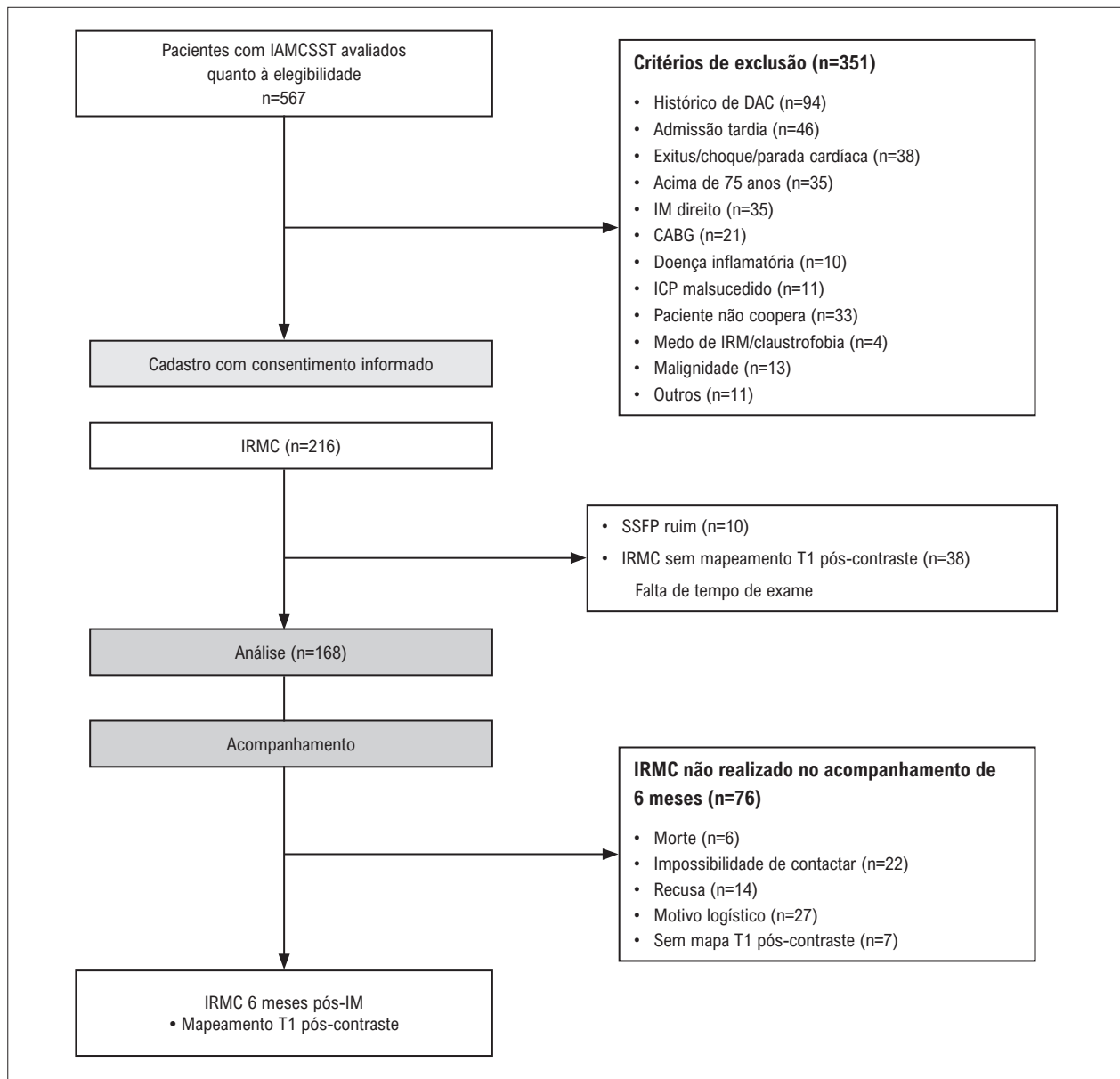


Figura 1 – Fluxograma do estudo de coorte. IRMC: imagens por ressonância magnética cardíaca; SSFP: precessão livre no estado estacionário; IAMCSST: IM com supradesnivelamento do segmento ST; IM: infarto do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; CABG: enxerto de bypass de artéria coronária; ICP: Intervenção coronária percutânea.

Protocolo do estudo

Todos os dados pertinentes foram registrados nos prontuários dos pacientes à medida que foram obtidos durante o acompanhamento, incluindo dados demográficos e dados sobre resultados clínicos, laboratoriais e radiológicos. O cálculo do escore do *Global Registry of Acute Cardiac Events Risk - GRACE* (Registro global do risco de eventos cardíacos agudos) foi utilizado com a calculadora oficial (www.gracescore.org). Durante o acompanhamento, os exames de IRMC foram realizados em todos os pacientes participantes 2 semanas (linha de base) e 6 meses após o IAMCSST usando os mesmos dispositivos (scanner Magnetom Skyra 3-T, Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) em todos os centros

participantes. Os dados obtidos assim foram coletados para serem avaliados por um indivíduo com experiência considerável em interpretações de resultados de IRMC. As interpretações foram cegas, já que o indivíduo que as realizou não tinha conhecimento de dados específicos do paciente ou dos resultados relevantes. Para avaliar as MMPs, foram realizadas avaliações nesses pacientes no primeiro dia (linha de base) e 2 semanas após o IAMCSST. Os soros foram mantidos a uma temperatura de -80°C até serem testados. Após a coleta do soro de amostras completas, os parâmetros relevantes foram quantificados pela mesma equipe de laboratório, usando o mesmo dispositivo em uma sessão única no Laboratório de tipagem histológica e Centro de diagnóstico genético do hospital relevante.

Exames laboratoriais

Amostras de sangue venoso foram obtidas no momento da admissão e centrifugadas a 1500 rpm por 10 minutos, e um hemograma completo (HMG) e parâmetros bioquímicos foram analisados. Os parâmetros do HMG foram medidos com um analisador hematológico Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japão) e as medições de hemoglobina foram realizadas pelo método fotométrico. O colesterol total foi medido pelo método enzimático colorimétrico homogêneo (autoanalisador Hitachi Modular P800, Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN, EUA) e os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram determinados pelo método de Friedewald.¹¹ Os níveis de troponina I cardíaca sérica (cTn-I) foram medidos em um analisador Dimension (Dade Behring Diagnostics, Amersfoort, Holanda) com um método de imunensaio enzimático de uma etapa baseado no princípio de sanduíche.

As medições de MMP-2 foram repetidas duas vezes. Soros previamente congelados foram descongelados em gelo e os valores de MMP-2 foram analisados em seguida com o auxílio de um sistema de imunensaio multiplex em grânulos (Bio-Plex Pro Human Inflammation Panel, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). Para medir e quantificar o desenvolvimento de imunocomplexos de sanduíche selecionados, o sistema Bio-Plex MAGPIX System (Bio-Rad) foi aplicado aos conjuntos de grânulos relevantes. As concentrações finais de analitos foram determinadas com o auxílio do software Bio-Plex Manager v.5.0 (Bio-Rad). Amostras de sangue foram coletadas em momentos semelhantes para evitar o efeito do ritmo diário nas diferenças de expressão de marcadores inflamatórios. Portanto, 46 pacientes que tiveram suas coletas no período da manhã (8:00-12:00) foram examinados quanto a expressões de MMP-2.

Imagens por ressonância magnética cardíaca

No processo de obtenção de dados de IRMC, foi obtida uma única vista com 4 câmaras e seções de cine de eixo curto (espessura do segmento de 6 mm em intervalos de 10 mm), bem como uma única vista com 2 câmaras. Foram realizadas avaliações dos índices de função sistólica do VE com a aplicação de sequências de pulso rápido (turbo-FLASH) de eletrocardiograma retrospectivo com tempo de eco (TE) de 1,42 ms, tempo de repetição (TR) de 39 ms, ângulo de giro de 57° e dimensão do voxel de 1,67 × 1,67 × 6 mm. Os dados de IRMC obtidos dessa forma em seguida foram transferidos inteiramente para uma estação de trabalho. A partir daí, o volume sistólico final (VSF) do VE e o volume diastólico final (VDF) do VE foram determinados por um leitor, usando o software de imagem Siemens syngo.via VA30. Nesse processo, as bordas endoteliais das fases sistólica final e diastólica final de imagens de eixo curto, que incluíram o VE dentro de uma faixa de espaço da linha anular da mitral até o vértice, foram traçadas manualmente com exceção dos músculos papilares. Para imagens cine, a primeira fase foi considerada a fase diastólica final, e a fase sistólica final foi identificada visualmente com base na interrupção dos movimentos do VE para o interior.¹²

A dimensão do infarto foi calculada pela soma do volume de hiper-realce por segmento, e apresentado como porcentagem da massa total do VE.

A definição de RA foi aplicada à luz dos valores limítrofes de VDF-VE amplamente aceitos ($\Delta VDF-VE > 12\%$).¹³

Mapa T1

Mapas T1 foram obtidos antes e 15 minutos depois do processamento do contraste por gadolínio. Três segmentos axiais curtos (apical, médio e basal) foram considerados ao se obter o mapeamento T1 com aplicação de uma sequência de protótipo investigativo de recuperação de inversão de *look-locker* modificada (MOLLI) (Siemens Healthcare, Malvern, PA, EUA),^{14,15} juntamente com a incorporação de um algoritmo de registro automático, conforme detalhado em uma publicação anterior.¹⁶ No processo de aquisição de dados cardíacos de MOLLI T1, um total de 3 experimentos *look-locker* preparados para recuperação de inversão foram realizados de acordo com um único protocolo.¹⁴ Para as etapas descritas aqui, os parâmetros de IRMC aplicados incluíram uma largura de banda de ~1090 Hz/pixel, ângulo de giro de 35°, tempo de eco (TE) de 1,1 ms, T1 experimental inicial de 100 ms, incremento de T1 de 80 ms, matriz de 192 × 124 pixels, resolução espacial de 2,2 × 1,8 × 8,0 mm, espessura do segmento de 8 mm, e tempo de digitalização de 17 batimentos cardíacos.

Medição do VEC

Regiões de interesse (ROI) foram obtidas do miocárdio remoto em uma localização a 180° da zona de infarto, da zona de infarto através de toda a área da lesão registrada, e do reservatório de sangue do VE. Essas ROI especificadas foram copiadas com a aplicação de mapas T1 antes e depois da administração de um agente de contraste. Nesse processo também foram aplicadas correções manuais para manter as margens de separação das interfaces de tecido. Os valores de VEC foram calculados com base nas razões de valores da área de infarto T1 relevantes previamente obtidas antes e depois da administração de agentes de contraste em cada ROI. Consequentemente, não foi necessário fazer registros entre mapas T1 para se obter os cálculos de VEC com precisão. A equação (1) foi usada aqui para VEC, em que $\lambda = \Delta R1_{\text{miocárdio}} / \Delta R1_{\text{sangue}}$, $\Delta R1 = R1_{\text{pós-contraste}} - R1_{\text{pré-contraste}}$ e $R1 = 1/T1$. O hematócrito (HCT) também foi avaliado enquanto esses exames estavam sendo realizados.

$$VEC = (1-HCT) \times \lambda \quad (1)$$

O índice de volume de matriz foi calculado pelo produto do volume miocárdico do VE (massa do VE dividida pela gravidade específica do miocárdio [1,05g/mL]) e VEC ou $(1 - VEC)$ para índice de volume celular.¹⁷ Exemplos dessas medições de mapas T1, e VEC e compartimentos são apresentados na Figura 2.

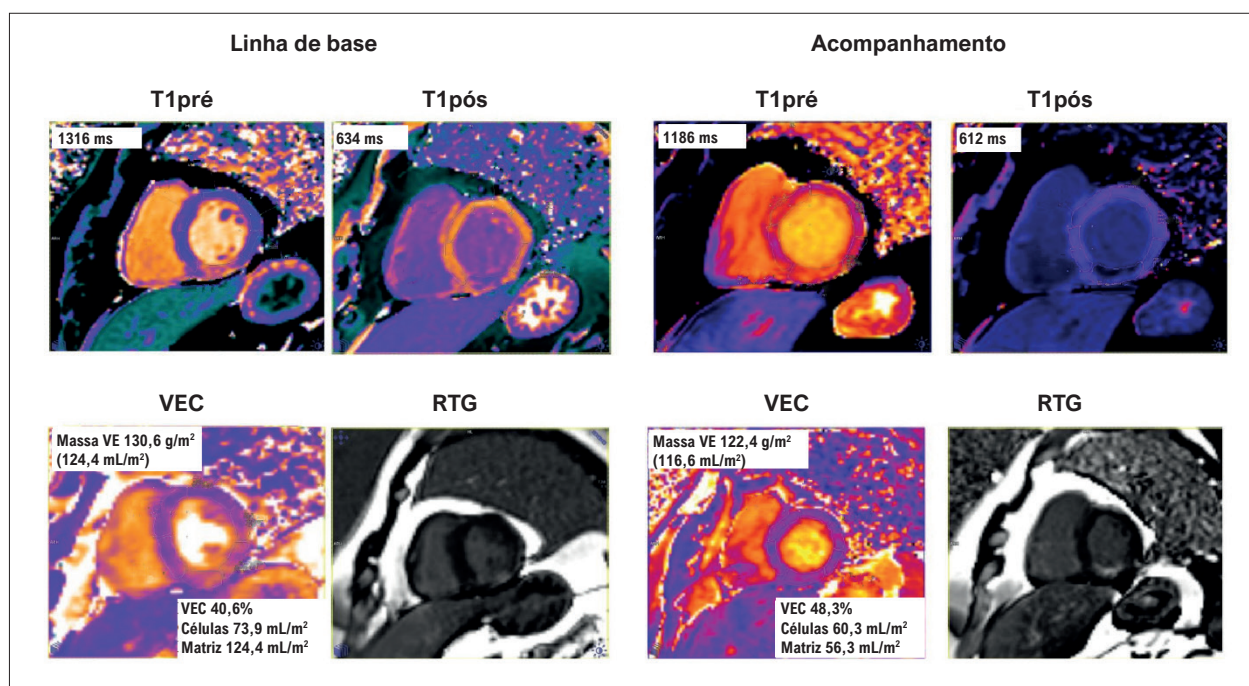


Figura 2 – Mapas de T1 e valores de VEC após períodos de IM. CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MVi: índice de volume de matriz; VE: ventrículo esquerdo.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens, e as comparações entre os grupos foram realizadas usando-se os testes qui-quadrado, correção de Yates e Fisher. A distribuição normal das variáveis numéricas foi avaliada com os testes de Kolmogorov-Smirnov e os resultados com distribuição normal foram mostrados como média \pm desvio padrão, enquanto os com distribuição não normal foram apresentados como mediana (faixa interquartil (FIQ)). Comparações entre os grupos de variáveis numéricas foram realizadas com os testes T de Student ou U de Mann-Whitney. A alteração nos parâmetros de IRMC entre 2 semanas e 6 meses foi avaliada com o teste T pareado ou o teste de Wilcoxon de acordo com a normalidade da distribuição. Para comparar os parâmetros de IRMC considerados, um modelo misto de medidas repetidas (MMRM) foi definido com o objetivo de comparar parâmetros de IRMC e níveis de MMP-2 entre os grupos no período pós-IM. Essa correlação entre variáveis numéricas foi testada pela análise de correlação de Spearman. Os efeitos na RA foram avaliados pela realização da análise de regressão logística univariada. Fatores de risco em potencial associados à RA ($p < 0,25$) foram incluídos nesses modelos de regressão logística multivariada.^{18,19} Nos modelos de regressão multivariada stepwise, fatores de risco potenciais e alterações nos parâmetros de IRMC de 2 semanas a 6 meses após o IM foram incluídos. A análise da curva de característica de operação do receptor (ROC) foi realizada para estabelecer uma discriminação diagnóstica dos parâmetros de mapeamento T1 da RA. O software IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) foi usado para todas as análises e $p < 0,05$ (*) foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

Foram avaliados 567 pacientes que foram admitidos na emergência com diagnóstico de IAMCSST (média de idade: $56,7 \pm 15,2$ anos, 14,3% do sexo feminino). Foram incluídos na análise noventa e dois pacientes que atenderam aos critérios de exclusão e que foram avaliados por IRMC (média de idade: $54,1 \pm 9,0$ anos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (90,2%) com um perfil de risco representativo de doença cardiovascular. As características demográficas, clínicas e de IRMC são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A RA foi detectada em 32,6% ($n=30$) de todos os pacientes 6 meses após o IM. A troponina I cardíaca mediana e os níveis medianos de proteína C reativa de alta sensibilidade foram mais altos no grupo com RA em comparação com o grupo sem RA. Não houve diferença significativa entre as características demográficas e outras características clínicas dos pacientes dos grupos com e sem RA (Tabela 1).

No período pós-IM agudo, os níveis médios de T1 do miocárdio da zona de infarto não foi significativamente diferente entre os grupos com e sem RA. Os níveis médios de VEC e MVi foram maiores no grupo com RA quando comparados aos do grupo sem RA. Aos 6 meses após o IM, os níveis médios de VEC e MVi eram mais altos no grupo com RA em comparação aos do grupo sem RA (Tabela 2).

As alterações dinâmicas do IRMC 6 meses após o IM foram resumidas na Tabela 3. Da mesma forma, houve uma redução semelhante nos valores de T1 nativos no miocárdio da zona de infarto após 6 meses nos grupos com e sem RA, enquanto houve um aumento maior nos níveis de VEC no grupo com RA. Os níveis de MVi

Tabela 1 – Achados demográficos e laboratoriais

Variáveis	Total população n=92	Remodelação adversa		p
		Sim n=30	Não n=62	
Achados demográficos				
Idade, anos	54,1±9,0	53,4±8,5	54,4±9,3	0,623
Sexo masculino, n(%)	83(90,2)	25(83,3)	58(93,5)	0,241
IMC, kg/m ²	26,7±4,3	27,0±3,7	26,5±4,6	0,704
ASC, m ²	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	0,997
Hipertensão, n (%)	40(43,5)	12(40,0)	28(45,2)	0,661
Diabetes, n (%)	27(29,3)	9(30,0)	18(29,0)	0,999
Dislipidemia, n (%)	24(26,1)	10(33,3)	14(22,6)	0,315
Tabagismo, n (%)	46(50,0)	19(63,3)	27(43,5)	0,113
Achados clínicos				
Frequência cardíaca, bpm	76,9±16,8	75,2±12,6	77,8±18,7	0,509
PAS, mm Hg	123±15,5	124,1±14,7	122,4±16,1	0,657
PAD, mm Hg	77,2±12,2	77,8±11,2	77,0±12,8	0,785
Tempo sintoma-balão, min	312,2±68,4	304,6±67,2	317,4±69,8	0,535
Tempo porta-balão, min	28,1±8,8	27,2±8,4	29,5±9,0	0,358
ARI, n(%)				
ADAE	67(72,8)	22(73,3)	45(72,6)	0,999
Cx	25(27,2)	8(26,7)	17(27,4)	
Escore GRACE	128,5±30,4	131,1±24,0	127,3±33,2	0,529
Fluxo TIMI pré-ICP, n(%)				
0	54(58,7)	18(60,0)	36(58,1)	
1	15(16,3)	5(16,7)	10(16,1)	0,848
2	2(17,5)	5(16,7)	12(19,4)	
3	6(6,5)	2(6,7)	4(6,5)	
Fluxo TIMI pós-ICP >2, n(%)	90(97,8)	29(96,7)	61(98,4)	0,999
Achados laboratoriais				
cTn-I, ng/L	46,4(37,7-57,8)	56,5(50,4-60,0)	41,7(35,5-48,0)	<0,001
Hemoglobina, g/dL	13,8±1,5	14,0±1,8	13,6±1,4	0,375
WBC, x10 ⁹ /L	12,3±3,3	12,4±3,2	12,2±3,4	0,829
Linfócitos, x10 ⁹ /L	2,3±0,8	2,2±0,8	2,4±0,8	0,149
Neutrófilos, x10 ⁹ /L	8,4±2,1	8,8±1,9	8,2±2,2	0,190
Monócitos, x10 ⁹ /L	0,7±0,2	0,8±0,2	0,7±0,2	0,884
Plaquetas, x10 ⁹ /L	301,7±60,7	318,6±54,0	293,5±62,5	0,062
Glicemia, mg/dL	112(75-140)	114(100-149)	107(83-139)	0,390
Colesterol total, mg/dL	197(160-220)	191(155-211)	200(164-240)	0,264
LDL, mg/dL	132(100-157)	119(101-144)	136(100-170)	0,261
HDL, mg/dL	41,3±9,2	41,7±9,5	41,1±9,1	0,781
Proteína C reativa, mg/L	24,2(13-31,3)	28,0(16-41,2)	18,3(11,7-26,3)	0,024
Tratamento após a alta, n(%)				
ECA/BRA	90(97,8)	30(100,0)	60(96,8)	0,816
Betabloqueadores	90(97,8)	29(96,7)	61(98,4)	0,999
Estatinas	91(98,9)	30(100,0)	61(98,4)	0,999

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão ou mediana (FIQ). Variáveis categóricas são expressas como números (%). ASC: área de superfície corporal; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; Cx: artéria circunflexa; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; ARI: artéria relacionada ao infarto; ADAE: artéria descendente anterior esquerda; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ICP: intervenção coronária percutânea; PAS: pressão arterial sistólica; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio.

Tabela 2 – Resultados da RMC no momento agudo e acompanhamento

Variáveis	Total população n=92	Remodelação adversa		p
		Sim n=30	Não n=62	
Segunda semana				
FEVE, %	46,8±9,6	46,5±9,6	47,0±9,6	0,818
VDF-VE, mL	155(130,1-172,5)	153(135-176,7)	157,6(129-170)	0,723
VSF-VE, mL	83,4(60,1-112,5)	93,5(70,7-128)	78,3(60-102)	0,207
MiVE, g/m ²	144(130-165)	147(133-176)	143(128-162)	0,257
Dimensão do infarto, % do VE	15(11-22)	18(12-21)	15(10-21)	0,407
T1 nativo, ms				
Pré-contraste	1411,0±148,8	1421,2±162,8	1406,5±142,8	0,692
Pós-contraste	490,8±88,2	493,5±90,7	489,5±87,7	0,837
VEC, %	40,1±7,4	42,9±6,4	39,3±8,2	0,037
MVi, mL/m ²	59,5±14,9	65,2±13,7	56,7±14,7	0,010
CVi, mL/m ²	88,0±15,0	86,3±13,6	88,9±15,6	0,447
Seis meses				
FEVE, %	47,7±9,7	42,9±10,3	50,0±8,5	0,001
VDF-VE, mL	155,4(130-180,9)	180,7(159-227)	140(125,6-162,3)	<0,001
VSF-VE, mL	79(59,7-116,1)	115,6(80-164)	68,9(54,4-90,7)	<0,001
MiVE, g/m ²	126(116-144)	138(122-166)	123(112-137)	0,002
Dimensão do infarto, % do VE	12(8-16)	15(10-18)	11(7-15)	0,035
T1 nativo, ms				
Pré-contraste	1309,4±135,7	1325,2±117,0	1302,4±136,7	0,490
Pós-contraste	455,3±82,1	438,7±69,4	463,3±86,9	0,179
VEC, %	45,8±6,2	49,7±6,1	44,0±5,4	<0,001
MVi, mL/m ²	60,5±15,2	70,7±12,1	55,6±11,8	<0,001
CVi, mL/m ²	70,6±11,0	70,9±12,2	70,4±10,4	0,851

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão e mediana (FIQ). CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; VDF-VE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; VSF-VE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz.

aumentaram significativamente após 6 meses nos pacientes do grupo com RA, enquanto não houve nenhuma diferença significativa no grupo sem RA. Os níveis de CVi diminuíram significativamente nos grupos com e sem RA, e essa diminuição foi semelhante entre os grupos.

No modelo de regressão I que examina a relação entre RA e alterações dinâmicas 6 meses após o IM, níveis aumentados de Δ MiVE e de Δ VEC foram preditores independentes de RA. No modelo de regressão II, MVi e CVi derivados deles foram adicionados em vez de MiVE e VEC. Da mesma forma, um aumento dos níveis de Δ MVi foi um preditor independente da RA. O modelo II teve um desempenho mais alto explicando a possibilidade de RA comparado ao modelo I (modelo I: Nagelkerke $R^2=0,537$ vs. modelo II: Nagelkerke $R^2=0,615$) (Tabela 4). Além disso, Δ MVi teve um desempenho diagnóstico superior comparado a Δ VEC e Δ MiVE para prever a RA (Figura 3).

Os níveis medianos de MMP-2 no primeiro dia após o IM eram mais alto no grupo com RA comparado ao grupo sem RA [33241,6 (FIQ: 18811,3-60196,5) vs. 21333 (FIQ: 16043,3-28784,3) pg/mL, $p=0,026$], enquanto não houve diferença significativa 2 semanas após o IM [32811,3 (FIQ: 19906,7-51487,2) vs. 25572,8 (FIQ: 16831-46611,6) pg/mL, $p=0,340$]. Os níveis medianos de MMP-2 não eram significativamente diferentes depois de 2 semanas em comparação com o primeiro dia após o IM no grupo com RA (33241,6 vs. 32811,3 pg/mL, $p=0,809$), mas aumentaram no grupo sem RA (21333 vs. 25572 pg/mL, $p=0,046$). Foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis de linha de base de MMP-2 e os níveis de linha de base de MiVE, VEC e MVi (Figura 4) (Tabela 5).

Discussão

Os principais achados deste estudo foram que, em pacientes com IAMCSST que desenvolveram RA durante

Tabela 3 – Alterações dinâmicas no miocárdio lesionado de acordo com a presença de remodelação adversa

Variáveis	Remodelação adversa	Segunda semana	Sexto mês	p ¹	p ²
MiVE, g/m ²	Não	143(128-162)	123(112-137)	<0,001	0,011
	Sim	147(133-176)	138(122-166)	<0,001	
Dimensão do infarto, % do VE	Não	15(10-21)	11(7-15)	<0,001	0,715
	Sim	18(12-21)	15(10-18)	<0,001	
Infarto de T1 nativo, ms	Não	1406,5±142,8	1302,4±136,7	<0,001	0,378
	Sim	1421,2±162,8	1320,2±117	0,005	
VEC, %	Não	39,3±8,2	44,0±5,4	<0,001	0,027
	Sim	42,9±6,4	49,7±6,1	<0,001	
MV _i , mL/m ²	Não	56,7±14,7	55,6±11,8	0,480	0,007
	Sim	65,2±13,7	70,7±12,1	<0,001	
CV _i , mL/m ²	Não	88,9±15,6	70,4±10,4	<0,001	0,164
	Sim	86,3±13,6	70,9±12,2	<0,001	

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão ou mediana (FIQ). p¹: Segunda semana vs. sexto mês dentro dos grupos com remodelação. p²: Comparação das alterações no acompanhamento (grupos com remodelação adversa: Não vs. Sim). CV_i: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MV_i: índice de volume de matriz.

Tabela 4 – Associações multivariadas de parâmetros de mapeamento T1 com remodelação adversa no sexto mês após o IM

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	RC	IC 95%	p	RC	IC 95%	p
Modelo I						
cTn-I	1,05	1,01-1,09	0,011	1,28	1,05-1,55	0,013
Proteína C reativa	1,07	1,01-1,12	0,017	1,15	1,01-1,32	0,044
ΔMiVE	1,28	1,12-1,48	0,010	1,36	1,14-1,78	0,012
ΔDimensão do infarto	1,02	0,98-1,06	0,249	-	-	-
ΔInfarto de T1 nativo	1,01	0,97-1,06	0,154	-	-	-
ΔVEC	1,04	1,01-1,08	0,025	1,05	1,02-1,09	0,041
Nagelkerke R ² =0,537, p<0,001						
Modelo II						
cTn-I	1,05	1,01-1,09	0,011	1,32	1,12-1,56	0,014
Proteína C reativa	1,07	1,01-1,12	0,017	1,15	1,03-1,30	0,020
ΔDimensão do infarto	1,02	0,98-1,06	0,249	-	-	-
ΔInfarto de T1 nativo	1,01	0,97-1,06	0,154	-	-	-
ΔMV _i	1,06	1,01-1,11	0,004	1,03	1,01-1,06	0,010
ΔCV _i	0,97	0,95-0,99	0,089	-	-	-
Nagelkerke R ² =0,615, p<0,001						

Fator de confusão, incluindo parâmetros de idade, sexo masculino, tabagismo, linfócitos, neutrófilos e plaquetas, foram ajustados em todas as análises. Δ: alteração nos parâmetros de mapeamento T1 de 2 semanas a 6 meses após o IM. IC: intervalo de confiança; CV_i: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MV_i: índice de volume de matriz; RC: razão de chance.

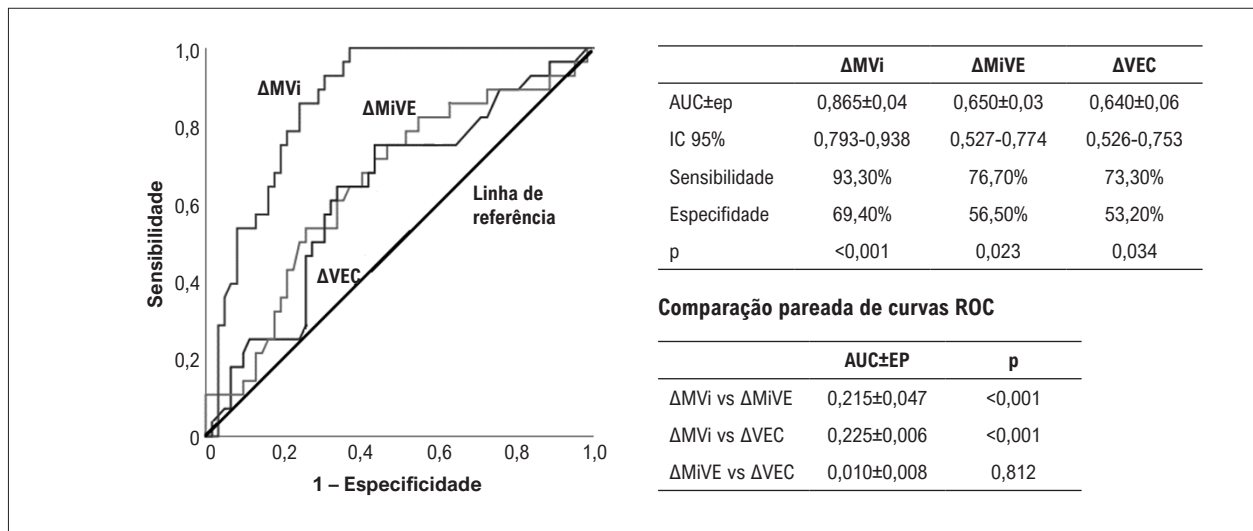


Figura 3 – Desempenho diagnóstico de ΔVEC , $\Delta MiVE$ e ΔMVi na previsão da RA. AUC: área sob a curva; ΔAUC : diferença da área sob a curva; IC: intervalo de confiança; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz; EP: erro padrão.

o acompanhamento de 6 meses: 1) Os valores de VEC aumentaram mais proeminentemente após 6 meses; 2) Esse aumento foi na direção do volume da matriz; 3) Foi identificada uma correlação positiva entre os níveis de MMP-2 e os níveis de VEC e MVi; 4) ΔMVi no acompanhamento de 6 meses foi superior a ΔVEC na previsão da RA; e 5) O modelo de regressão em que o MVi foi incluído foi superior para explicar RA.

O mapa T1 quantitativo mede o tempo de relaxamento T1 baseado em pixels no miocárdio. O tempo de relaxamento T1 varia dependendo da diferenciação ao redor do tecido e reflete processos patológicos no nível do tecido.²⁰ Em pacientes com insuficiência cardíaca, relatou-se que os tempos de relaxamento de T1 têm correlação positiva com a fibrose detectada por biópsia.¹⁷ Quantidades aumentadas de fibrose miocárdica atrapalham a estrutura do miocárdio e causam disfunção diastólica e sistólica.²¹ Isso é caracterizado pelo acúmulo excessivo de proteínas MEC. Aumentos no total de água, edema e depósito de colágeno no miocárdio se devem ao resultado da resposta inflamatória em valores de T1 nativo.²² Diminuições nos valores de T1 nativo em pacientes de IAMCSST, independentemente do desenvolvimento de RA podem ser associadas à preservação da capacidade de cura, reabsorção de edema, e tecido necrótico no miocárdio infartado. A fibrose segmentar se desenvolve na área da necrose e a fibrose intersticial ou substitutiva se desenvolve em áreas não necróticas após o IM. Valores altos de VEC refletem depósitos excessivos de colágeno, cicatrização, e fibrose intersticial extensa⁵ e podem ser indicadores importantes de RA.²³

Isso é consistente com o fato de que VEC foi um preditor independente no modelo de regressão l estabelecido na presente pesquisa. Além disso, a eliminação do T1 nativo corrobora a ideia de que o espaço extracelular tem um papel mais prognóstico no desenvolvimento de RA.^{22,24}

O mapa T1 introduziu um novo conceito na prática cardiológica permitindo que o miocárdio se separe em seu compartimento celular (principalmente miócitos) e compartimento intersticial (principalmente colágeno ou edema). O VEC reflete uma razão de volume relativa do volume miocárdico total. Entretanto, ele não reflete sensivelmente as alterações dinâmicas no tecido miocárdico quando há alteração dos componentes celular e extracelular.¹⁷ Portanto, a avaliação do VEC dividindo-o em índices de matriz e volume celular pode oferecer informações mais detalhadas sobre o mecanismo da RA e fazer com que o novo paradigma de vulnerabilidade cardíaca seja mais fácil de entender e aplicar. Em estudos anteriores de doenças cardíacas diferentes, foram estabelecidos modelos de matriz e célula aumentada, foi detectada uma diminuição em seus níveis com tratamento médico de acordo com as diretrizes relevantes, e a redução foi associada à melhoria no volume e nas funções cardíacas.^{7,17} Em nosso estudo, embora o tempo sintoma-balão não tenha sido diferente entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram RA após o IM, todos os pacientes receberam o tratamento de diretriz e foi detectada uma redução significativa no índice de volume celular. Além disso, não houve diferença significativa na dimensão do infarto na segunda semana entre os dois grupos de estudo. Entretanto, uma redução semelhante em CVi foi observada entre os que desenvolveram RA apesar de receber tratamento semelhante, mas concluiu-se que a alta variação incremental no MVi foi um preditor independente de RA. Esse achado é consistente com os mecanismos pelos quais a recuperação de miócitos pode preceder a remodelação adaptativa no componente extracelular.^{7,25} Além disso, pode indicar que os volumes celulares se normalizam mais cedo que os volumes de matriz. Por outro lado, níveis altos de MMPs podem contribuir para a normalização tardia de volumes de matriz, que pode estar associada a uma melhoria posterior na dimensão do infarto após 6 meses em pacientes com RA.²⁶

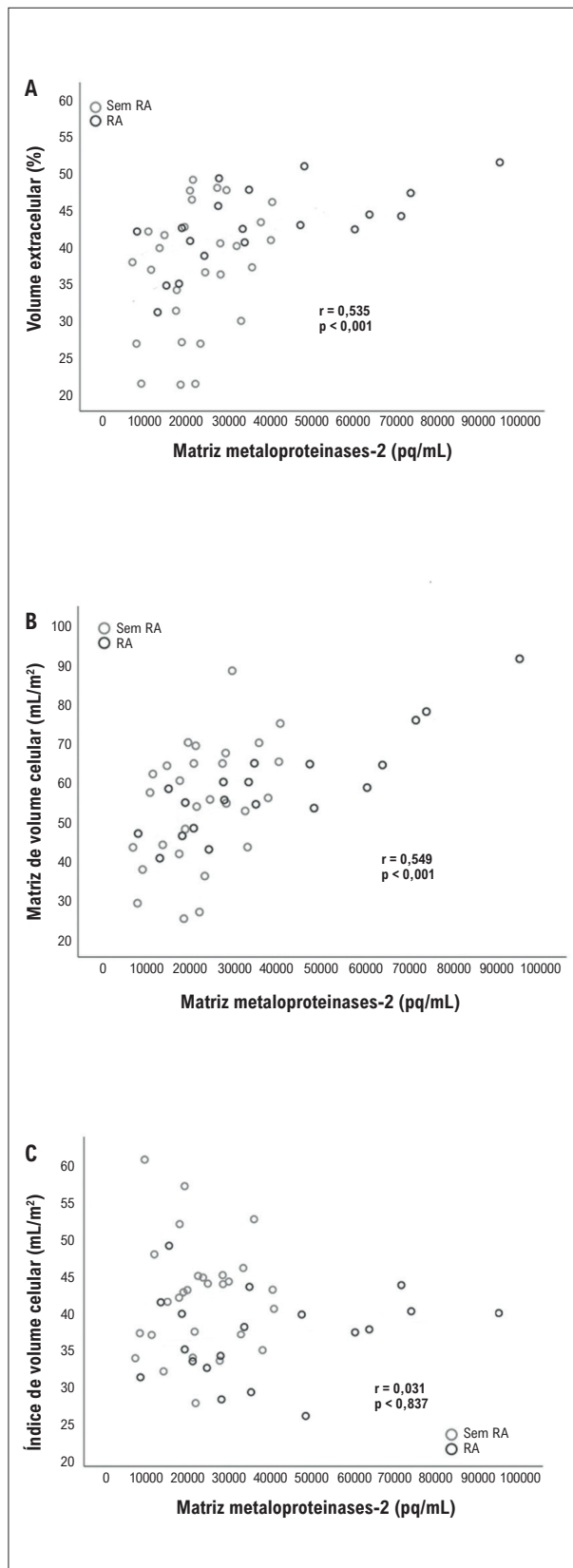


Figura 4 – Relação entre matriz metaloproteinases-2 e parâmetros VEC (A), MVi (B) e CVi (C). RA: remodelação cardíaca adversa; CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MVi: índice de volume de matriz.

Tabela 5 – Relação entre matriz metaloproteinases-2 e parâmetros de RMC

Variáveis	Primeiro dia após o IM MMP-2		2 semanas após o IM MMP-2	
	r	p	r	p
2 semanas				
MiVE	0,301	0,047	0,089	0,551
Dimensão do infarto	0,024	0,878	0,221	0,144
Infarto de T1 nativo	0,135	0,367	0,166	0,263
VEC (%)	0,535	<0,001	0,355	0,014
MVi	0,549	<0,001	0,325	0,029
CVi	0,031	0,837	0,143	0,338

CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MMP-2: matriz metaloproteinases-2; MVi: índice de volume de matriz.

O modelo de regressão incluindo o VEC demonstrou desempenho diagnóstico menor comparado ao modelo de regressão, incluindo componentes do VEC. Por outro lado, o desempenho diagnóstico mais baixo do VEC comparado a componentes celulares e extracelulares na análise ROC corrobora o fato de que o VEC pode ser menos sensível a alterações histológicas. O desempenho diagnóstico superior do MVi para prever a RA, comparado ao VEC e ao CVi, pode indicar que ele pode ser mais sensível a alterações histológicas. Todas as constatações apresentadas aqui destacam a importância dos fibroblastos cardíacos nas alterações da estrutura dinâmica da matriz extracelular, incluindo a fibrose difusa (volume de matriz).²⁷ A associação entre fibroblastos cardíacos e alterações no ciclo de colágeno destaca a natureza dinâmica da matriz extracelular. A quantificação de MVi poderia acrescentar mais informações preditivas e corroborar a reversibilidade do desenvolvimento da RA, especialmente considerando sua associação a MMPs. Na prática clínica, o MVi pode oferecer informações detalhadas sobre o mecanismo de RA refletindo melhor as alterações no tecido miocárdico. Portanto, o MVi pode ser um guia em termos de prognóstico desfavorável após o IAMCSST. Também pode ser importante em termos de desfechos,¹⁷ porque a fibrose focal e a fibrose extensa demonstraram ser preditores univariados de resultado.²⁸ Pesquisas anteriores demonstraram que fibroblastos cardíacos constituem 60 a 70% de todas as células miocárdicas, exercendo uma influência crucial no processo de reparo miocárdico para garantir a continuação das funções cardíacas pós-lesão. Perfis pró-inflamatórios e pró-fibróticos realçados podem levar a aumentos graduais na rigidez do miocárdio bem como uma conformidade miocárdica diminuída juntamente com disfunção diastólica e sistólica ventricular. Esse processo está fundamentado na ativação precoce de MMPs.^{29,30} MMP-2 podem ser autoativadas na MEC pela ação de radicais livres produzidos por macrófagos teciduais ativados.³¹ Uma resposta inflamatória excessiva pode resultar em produção

excessiva de MMP-2, e isso, por sua vez, pode ter um papel na RA causando vulnerabilidade cardíaca.³² O mecanismo desse processo pode ser orientado para um aumento de VEC (principalmente com o aumento do volume de matriz) resultante de uma produção de MMP-2 excessiva devido a uma resposta inflamatória excessiva. Portanto, a ativação de MMP pode representar um alvo terapêutico viável para a regulação da transformação de MEC durante o processo patológico de desenvolvimento de RA após IM.

Este estudo, que representa uma coorte de pacientes que passaram por IAMCSST pela primeira vez, tem certas limitações. Embora os achados desta pequena amostra estejam alinhados à literatura, uma amostra maior poderia oferecer resultados mais consistentes. Por outro lado, a fisiopatologia da RA é complexa. Alterações no miocárdio da zona remota, micro RNAs e citocinas podem desempenhar papéis importantes que não puderam ser avaliados neste estudo. A consideração desses fatores em estudos futuros poderia iluminar melhor a associação entre mudança nos compartimentos do VEC com inflamação.

Conclusão

Este estudo oferece maiores evidências para a significância fisiopatológica das características histológicas e da remodelação do VE no início do IAMCSST. Concluímos que alteração no volume de matriz, superior à alteração de VEC, após o período do IM agudo, é um preditor independente de RA, refletindo fibrose intersticial aumentada. Níveis aumentados de MMP-2 no início do IM

agudo desempenham um papel importante na alteração do volume de matriz, e, portanto, podem ser um alvo terapêutico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Eyyupkoc F; Obtenção de dados e Análise estatística: Eyyupkoc F, Eyerci N, Altintas MS, Felekoglu MA, Bite HI, Hidayet S, Sivri S, Demirtas B, Ates OF; Análise e interpretação dos dados: Eyerci N, Altintas MS, Felekoglu MA, Bite HI, Hidayet S, Sivri S, Demirtas B, Ates OF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Eyerci N, Ates OF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde da República da Turquia (Departamento de Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação de Tecnologia de Saúde) projeto 2015/SAGEM-2/001.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:79-84. DOI: 10.4137/CMC.S33164
2. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15
3. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(8):71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
4. Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(3):504-11. DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.07.015
5. Adam RD, Shambrook J, Flett AS. The Prognostic Role of Tissue Characterisation using Cardiovascular Magnetic Resonance in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):86-96.
6. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
7. Xu Y, Li W, Wan K, Liang Y, Jiang X, Wang J, et al. Myocardial Tissue Reverse Remodeling After Guideline-Directed Medical Therapy in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021;14(1):e007944. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007944
8. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1600-12. DOI: 10.1172/JCI187491
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382
12. Eng J, McClelland RL, Gomes AS, Hundley WG, Cheng S, Wu CO, et al. Adverse left ventricular remodeling and age assessed with cardiac MR imaging: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Radiology*. 2016;278(3):714-22. DOI: 10.1148/radiol.2015150982
13. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):26. DOI: 10.1186/s12968-017-0343-9
14. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, et al. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58(1):34-40. DOI: 10.1002/mrm.21272

15. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozierke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6. DOI: 10.1002/mrm.20110
16. Carrick D, Haig C, Rauhalampi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1044-59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv372
17. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):860-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.035
18. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17. DOI: 10.1186/1751-0473-3-17
19. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Community Health*. 2020;8(1):e000262. DOI: 10.1136/fmch-2019-000262
20. Alkhalil M, Borlotti A, De Maria GL, Wolfrum M, Dawkins S, Fahrni G, et al. Hyper-acute cardiovascular magnetic resonance T1 mapping predicts infarct characteristics in patients with ST elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):3. DOI: 10.1186/s12968-019-0593-9
21. Scalise RFM, De Sarro R, Caracciolo A, Lauro R, Squadrito F, Carerj S, et al. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):16 DOI: 10.3390/medsci9010016
22. Garg P, Saunders LC, Swift AJ, Wild JM, Plein S. Role of cardiac T1 mapping and extracellular volume in the assessment of myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(6):404-11. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.39586
23. Chan W, Duffy SJ, White DA, Gao XM, Du XJ, Ellims AH, et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):884-93. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.03.015
24. Cannao PM, Altabella L, Petrini M, Ali M, Secchi F, Sardanelli F. Novel cardiac magnetic resonance biomarkers: native T1 and extracellular volume myocardial mapping. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl E):E64-E71. DOI: 10.1093/eurheartj/suw022
25. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation*. 1998;98(7):656-62. DOI: 10.1161/01.cir.98.7.656
26. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM, et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107(4):618-25. DOI: 10.1161/01.cir.0000046449.36178.00
27. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):15-26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158
28. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1320-33. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.10.007
29. Kandalam V, Basu R, Abraham T, Wang X, Awad A, Wang W, et al. Early activation of matrix metalloproteinases underlies the exacerbated systolic and diastolic dysfunction in mice lacking TIMP3 following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(4):H11012-23. DOI: 10.1152/ajpheart.00246.2010
30. Turner NA, Porter KE. Regulation of myocardial matrix metalloproteinase expression and activity by cardiac fibroblasts. *IUBMB Life*. 2012;64(2):143-50. DOI: 10.1002/iub.594
31. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):005058 DOI: 10.1101/cshperspect.a005058
32. Ma Y, de Castro Bras LE, Toba H, Iyer RP, Hall ME, Winniford MD, et al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1113-27. DOI: 10.1007/s00424-014-1463-9

