

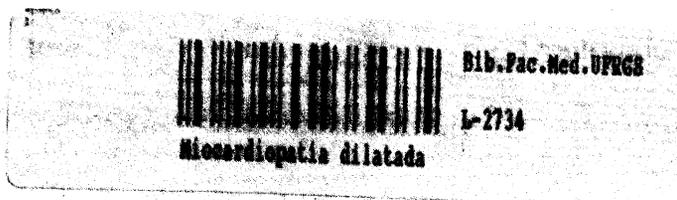
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA

**MIOCARDIOPATIA DILATADA :**  
**ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR E**  
**CORRELAÇÃO COM VARIÁVEIS**  
**HISTOPATOLÓGICAS**

**BEATRIZ PIVA E MATTOS**

**TESE APRESENTADA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR.**

**ORIENTADOR: PROF. ALCIDES JOSÉ ZAGO**



**PORTO ALEGRE**

**- 1994 -**

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Alcides José Zago, orientador desta tese, pelo contínuo incentivo, valiosa colaboração e eficiente acompanhamento ao longo desta pesquisa.

Ao Professor Jorge Pinto Ribeiro, Coordenador deste Curso, pelo apoio decisivo a nós dispensado.

Ao Professor Cláudio Zettler, do Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, pela análise histopatológica e interesse manifestado por este estudo.

Ao Doutor Antonio Furlan Pinotti, do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelos registros ecocardiográficos e sugestões atinentes.

Ao Doutor José Casco Raudales, aluno de Doutorado deste Curso, pela colaboração nas determinações cineangiográficas.

À Esteticista Norma Martinez de Souza, do Grupo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela análise realizada e sugestões na quantificação e apresentação dos dados.

## PREFÁCIO

O estudo das miocardiopatias permaneceu durante longos anos na obscuridade, afigurando-se como área do conhecimento de conceituações imprecisas e classificações inadequadas.

A miocardiopatia dilatada, como entidade nosológica, foi oficialmente reconhecida em 1980. Embora os inúmeros trabalhos de investigação realizados nos últimos anos, muitos aspectos ainda não foram elucidados. Permanece sendo identificada e estudada, sobretudo, em fases evolutivas terminais, caracterizadas por manifestações de falência ventricular e sinais congestivos.

Nosso interesse pelas miocardiopatias data do período de Residência Médica, quando tivemos oportunidade de participar da elaboração de trabalhos apresentados nos congressos da Sociedade Brasileira de Cardiologia, também publicados em Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Em 1985, apresentamos dissertação de Mestrado sobre as formas iniciais da miocardiopatia dilatada, baseada no estudo através de propedêutica invasiva de 30 casos com disfunção ventricular incipiente, que não apresentavam história de insuficiência cardíaca.

Na presente investigação, damos continuidade ao estudo dessa patologia, com a finalidade de analisar a função ventricular e a correlação com variáveis histopatológicas nas formas clínicas iniciais e avançadas da doença.

## RESUMO

Os estudos morfo-funcionais sobre a miocardiopatia dilatada (MCD) revelam aspectos controversos, limitando-se, predominantemente, à avaliação de formas congestivas com ênfase na função sistólica. Em conseqüência, a presente investigação tem como objetivo, nas fases evolutivas iniciais e avançadas da MCD, o estudo da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), analisando a interação entre ambas e a correlação com variáveis histopatológicas determinadas à biópsia endomiocárdica do ventrículo direito (VD). Foram estudados 20 pacientes, com média de idade de  $48 \pm 12$  anos, 9 do sexo masculino e 11 do feminino, os quais foram divididos em 2 grupos de 10 indivíduos, designados como I e II, de acordo, respectivamente, com a ausência ou presença de manifestações de insuficiência cardíaca atual ou progressiva. O estudo da função sistólica do VE através de indicadores cineangiográficos evidenciou, no grupo I, valores médios do índice do volume diastólico final (IVDF) e do índice do volume sistólico final (IVSF) discretamente elevados, com fração de ejeção (FE) média de  $49,80 \pm 3,52\%$ . No grupo II, o IVDF e o IVSF foram significativamente maiores ( $P < 0,05$ ) e a FE significativamente mais reduzida ( $P < 0,05$ ), com média de  $32,00 \pm 3,59\%$ . A análise

da contratilidade segmentar do VE revelou hipocinesia difusa em ambos os grupos, significativamente mais acentuada e menos uniforme no grupo II ( $P < 0,05$ ). Houve correlação inversa significativa entre a FE e o coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos ( $P < 0,05$ ). A função diastólica do VE avaliada através do ecoDopplercardiograma mostrou-se comprometida: no grupo I, registrou-se relaxamento anormal e pseudo-normalização; no grupo II, padrões pseudo-normal, restritivo e relaxamento anormal. Os padrões diastólicos não se associaram de forma significativa com os grupos estudados ( $P > 0,05$ ). A deterioração da função sistólica do VE relacionou-se, através dos indicadores cineangiográficos, a distúrbios da função diastólica, com modificações recíprocas da velocidade de fluxo mitral e dos respectivos índices ecoDopplercardiográficos ( $P < 0,05$ ). A biópsia endomiocárdica do VD evidenciou hipertrofia de células miocárdicas, fibrose intersticial e degeneração celular, sem demonstrar diferenças significativas entre os grupos, quanto à intensidade e distribuição das lesões ( $P > 0,05$ ). As variáveis histopatológicas não apresentaram correlação significativa com os índices de função sistólica e diastólica do VE ( $P > 0,05$ ). Concluímos que o desempenho sistólico do VE se encontra comprometido de forma espectral na MCD, sendo acompanhado por distúrbios da função diastólica, tanto nas formas iniciais sem história de insuficiência cardíaca, como nas fases avançadas com manifestações congestivas. A biópsia endomiocárdica do VD não evidencia diferenças comparativas entre as formas clínicas da doença, assim como o comprometimento da função do VE não se relaciona, reciprocamente, às alterações histopatológicas identificadas através desse método.

## SUMÁRIO

PREFÁCIO .....	3
RESUMO .....	4
1 - INTRODUÇÃO .....	8
2 - MATERIAL E MÉTODO .....	34
2.1 - Casuística .....	34
2.2 - Critérios de Seleção .....	34
2.3 - Método de investigação .....	34
2.3.1 - Estudo da função sistólica do VE .....	34
2.3.1.1 - Determinação dos volumes ventriculares e da fração de ejeção .....	35
2.3.1.2 - Análise da contratilidade segmentar .....	36
2.3.1.3 - Avaliação de insuficiência mitral .....	38
2.3.2 - Estudo da função diastólica do VE .....	38
2.3.3 - Estudo histopatológico .....	41
2.4 - Distribuição dos pacientes .....	44
2.5 - Análise estatística .....	44
3 - RESULTADOS .....	45
3.1 - Características dos grupos .....	45
3.2 - Estudo da função sistólica do VE .....	46

3.2.1 - Análise dos volumes ventriculares e da fração de ejeção . . . . .	46
3.2.2 - Análise da contratilidade segmentar . . . . .	47
3.2.3 - Avaliação de insuficiência mitral . . . . .	51
3.3 - Estudo da função diastólica do VE . . . . .	51
3.4 - Análise da correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	52
3.5 - Estudo histopatológico . . . . .	53
3.6 - Análise da correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	54
4 - DISCUSSÃO . . . . .	56
4.1 - Características dos grupos . . . . .	56
4.2 - Estudo da função sistólica do VE . . . . .	57
4.3 - Estudo da função diastólica do VE . . . . .	66
4.4 - Análise da correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	77
4.5 - Estudo histopatológico . . . . .	79
4.6 - Análise da correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	87
5 - CONCLUSÕES . . . . .	91
5.1 - Em relação à função sistólica do VE . . . . .	91
5.2 - Em relação à função diastólica do VE . . . . .	91
5.3 - Em relação à correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	92
5.4 - Em relação ao estudo histopatológico . . . . .	93
5.5 - Em relação à correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE . . . . .	93
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .	94
SUMMARY . . . . .	112
APÊNDICE . . . . .	114

## 1 - INTRODUÇÃO

No grupo das afecções miocárdicas de etiologia desconhecida, modernamente designadas como miocardiopatias (1,2), a forma dilatada constitui-se na entidade predominante (3-5).

A miocardiopatia dilatada (MCD) foi descrita nos primórdios desse século por Jossierand e Gallavardin (6), embora registrem-se anteriormente, relatos fragmentares relacionando o surgimento de dispnéia e edema a processos patológicos envolvendo o miocárdio.

Os estudos publicados na primeira metade desse século sobre as miocardiopatias (7-10) fundamentaram-se, invariavelmente, em aspectos morfológicos evidenciados à luz da necrópsia, originando descrições que não refletiam o comprometimento funcional do miocárdio e tampouco apresentavam correlação clínica.

A concepção inicial de que as doenças primárias do miocárdio constituir-se-iam em formas subagudas de miocardite (6,11), foi gradativamente abandonada, motivando

o surgimento de designações que tão logo propostas, entraram em subsequente desuso (8,11).

A falta de precisão da terminologia e das classificações sugeridas imprimiu grande retardo ao conhecimento até a chegada dos anos cinqüenta, quando se esboçaram as primeiras tentativas em estabelecer conceitos baseados também em aspectos clínicos (11-13). A grande limitação da propedêutica especializada, ainda nesse período, impediu a individualização da MCD como entidade nosológica, a qual se manteve por longos anos na obscuridade, permanecendo o seu diagnóstico restrito às manifestações sindrômicas ou ocultado por outras cardiopatias.

Somente em 1957, foi o termo miocardiopatia proposto pela primeira vez, para então designar doenças miocárdicas raras, não relacionadas à coronariopatia (14). O advento da cineangiocardiografia, já na década seguinte, trouxe decisiva contribuição, possibilitando a Goodwin (15-20), na Inglaterra, a partir de trabalhos considerados fundamentais, instituir uma sistematização baseada em aspectos não só morfológicos, mas, sobretudo, funcionais. As miocardiopatias passaram a ser identificadas como afecções do miocárdio de causa desconhecida, diferenciando-as, assim, das chamadas doenças específicas do miocárdio, cuja patogenia está, necessariamente, relacionada a um agente etiológico ou decorre de processos sistêmicos. Essa conceituação, conjuntamente com a classificação então proposta, reconhecendo três formas de miocardiopatia, entre as quais a dilatada, foram oficializadas em 1980, pela Organização Mundial de Saúde e Sociedade e Federação Internacional de Cardiologia (1), sendo que, quatro anos após, o Comitê de Miocardiopatias desse mesmo órgão emitiu monografia a respeito (2).

A definição dos critérios diagnósticos e o surgimento, nas décadas posteriores, de

novos métodos de investigação não só favoreceram a identificação dos portadores da doença, mas possibilitaram o reconhecimento dos prováveis mecanismos etiopatogênicos e a descrição das principais manifestações fisiopatológicas.

A MCD caracteriza-se pela presença de dilatação e de hipocontratilidade ventricular, evidenciadas na ausência de qualquer anomalia cardíaca estrutural. Acomete de forma difusa ambos os ventrículos, embora, em certos casos, possa predominar o comprometimento de uma só câmara (1,2,15-21).

Ao exame anátomo-patológico, configura-se cardiomegalia com envolvimento em grau variável das quatro cavidades. O miocárdio apresenta-se pálido e com aspecto flácido. O peso excessivo desses corações traduz a presença de hipertrofia, a qual, mascarada pelo processo de dilatação, confere espessuras normais ou mesmo diminuídas à parede ventricular. O pericárdio mantém-se inalterado. Ocasionalmente, observa-se espessamento endocárdico focal com trombose mural, a qual predomina na região apical de ambos os ventrículos. As artérias coronárias são, por definição, normais. O ventrículo esquerdo (VE) assume conformação globular. As válvulas atrioventriculares podem exibir dilatação secundária do anel valvar e a presença de insuficiência mitral associa-se, muitas vezes, a espessamento nodular dos bordos livres da cúspide anterior (22,23).

A MCD incide em qualquer faixa etária, mas é mais freqüente em adultos jovens e na maturidade (3,24-26). Os dados epidemiológicos, oriundos essencialmente dos Estados Unidos e de países europeus, empregando metodologias diversas, apontam uma incidência variável de 0,7 a 7,5 casos/100.000 habitantes/ano (4,27,28) e uma prevalência de 8,3 a 36,5 casos para cada 100.000 habitantes (4,29). O recente estudo de Olmsted County (4) documentou grande incremento na incidência da doença na última década, passando de 3,9 casos/100.000 habitantes/ano, no período 1975-79 para

7,9 casos de 1980 a 1984. Não há referências específica em comunidades de outros continentes. Presume-se, por outro lado, que a incidência real ultrapasse os valores referidos por esses estudos.

A identificação de um número crescente de casos, nos últimos anos, decorre, em parte, do maior conhecimento a respeito dessa entidade e é, sem dúvida, influenciada pelo grande avanço ocorrido na área do diagnóstico em Cardiologia, com a assimilação de técnicas cada vez mais refinadas.

A MCD é considerada uma doença multifatorial, decorrente da ação agressora exercida por diversos agentes sobre o miocárdio. Fatores como o alcoolismo, gestação e hipertensão arterial sistêmica, ocasionalmente associados, teriam ação predisponente e potencializadora (15-20). Embora identificada como uma moléstia adquirida, vem sendo assinalada a possibilidade de transmissão genética heterogênea (30-32), baseada na detecção esporádica de casos em outros membros do grupamento familiar. Essas formas não mereceriam, na verdade, individualização, pois teriam comportamento semelhante àquelas sem aparente caráter familiar (26), ainda que investigação recente (33) tenha descrito anomalia mitocondrial especificamente associada.

A patogenia é, em grande parte, desconhecida. As hipóteses podem ser reunidas em dois grandes grupos. A primeira considera a possibilidade de tratar-se de doença metabólica, em que a disfunção contrátil decorreria da deficiência de substâncias essenciais ou de alterações iônicas ou biomoleculares, que modificariam os processos celulares. Deficiência de carnitina, tiamina ou selênio determinam quadros semelhantes à MCD; todavia, por definição, constituem-se em doenças específicas do miocárdio (1,2,34). Depleção focal de catecolaminas, sub-regulação de beta-receptores e deficiência de desidrogenase succínica ocorrem também em outras patologias

acompanhadas por insuficiência cardíaca (35,36). A observação, em modelos experimentais, de comprometimento da microvasculatura com a presença de constrição arteriolar e necrose miocárdica, revertida com a administração precoce de verapamil (37), sugere que o maior influxo de cálcio e a conseqüente elevação das concentrações intracelulares, também evidenciadas em células humanas *in vitro* (38,39), possam contribuir para o posterior surgimento de dilatação ventricular. Estudos complementares seriam necessários para que esses mecanismos fossem responsabilizados pelo desenvolvimento da doença no homem, visto que a biópsia endomiocárdica não evidenciou, até o momento, comprometimento da microcirculação (40). Decréscimo na concentração de ATP e de seus metabólitos já foi evidenciada através de ressonância eletromagnética (41). Distúrbios subcelulares na geração de fosfatos de alta energia, ao se mostrarem reversíveis pela administração prévia de dobutamina ou nitroglicerina, indicariam disfunção mitocondrial secundária à hipoperfusão miocárdica e à redução da reserva de fluxo coronário, cujos mecanismos ainda necessitam esclarecimento (42,43).

A hipótese mais aceita, em torno da qual se desenvolvem grande parte das investigações, sugere que a MCD se constituiria em complicação tardia de um processo inflamatório envolvendo o miocárdio, mediado a vírus, o qual, a partir da ativação de reações imunológicas, culminaria em lesão definitiva com perda irreversível de miócitos (19,25,26,36,44-57). A etiologia viral/auto-imune, já suspeitada em investigações preliminares (11,14), apoia-se em evidências clínicas, laboratoriais e histopatológicas. A concepção de que a miocardite viral linfocitária, causada predominantemente por Coxsackie B<sub>1-5</sub>, seja precursora da MCD, fundamenta-se também em conclusões originadas a partir de modelos experimentais, que demonstram relação causal e temporal entre essas duas entidades (49-51,57-60). Embora baseada em evidências a maior parte indiretas, essa teoria se encontra melhor consubstanciada nos dias atuais do que em

décadas passadas, quando tal associação era considerada circunstancial.

A suspeita de que processos virais possam conduzir à cardiopatia, já foi assinalada durante epidemias por Coxsackie B, em que 12 a 15% dos pacientes desenvolveram manifestações clínicas ou sorológicas subseqüentes (48,61). Em 10% dos indivíduos, em que o vírus fora isolado de secreções oro-faríngeas, evidenciou-se, a longo prazo, alterações clínicas e eletrocardiográficas (62). Verificou-se também que, na MCD, 13 a 19% dos casos relatavam infecção a vírus, antecedendo o início dos sintomas (25, 45, 63). Títulos sorológicos de anticorpos anti-Coxsackie B, mais elevados do que em controles, já foram identificados (64); todavia, a valorização dessas determinações ficaria prejudicada pelo caráter endêmico do vírus, visto que a exposição a agentes cardiotrópicos ocorreria, provavelmente, em 70% da população adulta (50,60). Imunoglobina-M-Coxsackie B específica, embora persistente após a fase de infecção aguda, costuma produzir respostas heterotípicas com antigenicidade cruzada a outros enterovírus (60,65).

Ainda que o microorganismo não tenha sido isolado diretamente em culturas de células miocárdicas de indivíduos imunologicamente competentes, técnicas de hibridização com DNA-complementar identificaram seqüências de RNA enteroviral, em biópsias endomiocárdicas de portadores de miocardite e MCD e em corações com formas terminais da doença (66,67). Esses resultados, entretanto, não foram confirmados em estudos posteriores, na mesma proporção (68-70). A possibilidade de replicação viral, em etapas evolutivas tardias, foi afastada em investigação recente (71), a qual, a partir do emprego de metodologia mais específica e de maior número de amostras, evidenciou genomas enterovirais, em reduzida proporção de casos, semelhante ao do grupo-controle.

A inoculação do vírus, em modelos animais, resulta em replicação miocítica,

acompanhada por infiltrado esparso e mínimo grau de necrose. Após a lise do vírus, em torno do 14º dia, inicia-se infiltração por linfócitos T, que, conjuntamente, com anticorpos liberados por células B, iniciam processo inflamatório intenso, com destruição de miócitos infectados e de células íntegras. Um determinado contingente ainda evidencia, seis meses após, infiltrado ativo com hipertrofia celular e fibrose intersticial. Um ano mais tarde, os achados são aqueles da MCD, sem manifestações inflamatórias, embora o quadro de insuficiência cardíaca possa surgir apenas tardiamente (45, 50, 58, 59, 72-74).

Embora essa seqüência não tenha sido integralmente documentada no homem, o quadro histopatológico da MCD em muito se assemelha ao reproduzido experimentalmente. A miocitólise resultaria, inicialmente, da ação direta exercida pelo agente viral, o qual levaria ao desencadeamento de complexas reações imunológicas, que se perpetuariam após a sua lise, modificando a estrutura antigênica tecidual e desencadeando resposta celular e humoral (45-57, 75).

Na MCD, a maior expressão dos gens HLA do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II do cromossoma 6, moduladores da resposta imunológica, indicaria predisposição genética para o desenvolvimento da doença (48). A tipagem de células mononucleadas periféricas revela aumento da freqüência dos antígenos HLA-DR4 e DQw4, no soro de portadores da doença (76, 77). A forma de interação dos antígenos virais ou de auto-antígenos com os peptídeos HLA não foi inteiramente elucidada, mas poderia indicar que a maior suscetibilidade à infecção e ao desenvolvimento de cardiopatia definitiva estaria, em grande parte, sob controle genético (51, 56, 59, 76, 77). A identificação, em biópsias endomiocárdicas com miocardite e MCD, de antígenos MHC classe I e II favorece a hipótese de que ambas compartilhem mecanismos patogênicos semelhantes (78, 79). A resposta imunológica iniciar-se-ia a partir do

reconhecimento de auto-antígenos celulares pelos receptores das células T, através dos peptídeos do complexo MHC.

Distúrbios imunorreguladores, envolvendo subgrupos de pacientes com MCD, já foram assinalados através do decréscimo da atividade supressora dos linfócitos T (80, 81), com deficiência de *natural-killers* (82-84) e conseqüente exacerbação da ação citotóxica das células T (48, 83) e proliferação de linfócitos-auxiliares (85).

A injúria celular dependeria da ação de linfócitos T citotóxicos com liberação de linfocinas e interferon ou da atuação conjunta de mecanismos humorais (86). Imunoglobinas G e M, fixadas às células miocárdicas, já foram identificadas (48, 75, 87). Estudo recente (88) demonstrou a presença de auto-anticorpos circulantes órgão-específico, em 25% dos casos de uma série consecutiva de pacientes com MCD. Já foram detectados, no soro, auto-anticorpos contra constituintes da membrana celular (83), miosina (89), receptores beta-adrenérgicos (90), antígenos mitocondriais (91) e contra o carreador ATP/ADP da membrana mitocondrial (92), que originam reação cruzada com proteínas dos canais de cálcio, demonstrando, assim, que vários elementos celulares podem desempenhar papel antigênico. Auto-anticorpos anti-sarcolema já foram observados, por sua vez, fixado às células miocárdicas (83). O significado desses elementos e a sua capacidade de interferir com as funções celulares não estão elucidados. Resultariam, provavelmente, da exposição ao sistema imunológico de proteínas liberadas pelos miócitos lesados (83, 86). O processo de injúria, iniciado pelo vírus, levaria à produção de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos intracelulares, que reagiriam contra proteínas da membrana de células íntegras, conduzindo a alterações metabólicas e à disfunção miocárdica global (86). Eventuais resultados negativos na detecção de auto-anticorpos podem indicar a pluralidade dos mecanismos envolvidos,

ocorrendo, em certas situações, o predomínio da imunidade celular sobre a humoral ou, ainda, a tendência à redução das titulações, em etapas evolutivas avançadas (54).

A miocardite por Coxsackie B, no homem, resultaria em recuperação espontânea em 90 a 95% dos casos, sem que a maioria exteriorize comprometimento cardiovascular (52, 53, 55). Uma minoria, no entanto, desenvolveria manifestações progressivas de insuficiência cardíaca, evidenciando o quadro clínico e hemodinâmico da MCD; um outro subgrupo evidenciaria a doença após remissão aparente e período de latência, em que persistiriam as reações auto-imunes (19, 49-53, 93).

Os poucos estudos longitudinais, que objetivaram o seguimento dos casos de miocardite viral com a devida comprovação histopatológica, englobaram casuísticas reduzidas e revelaram evolução à MCD, em 33 a 52% (94-96). Esses pacientes seriam representativos de formas potencialmente mais graves da doença, pois, do contrário, a incidência de novos casos de MCD ultrapassaria os valores referidos pelos estudos epidemiológicos.

O enigma que cerca a patogenia da MCD não está seguramente solucionado, em decorrência do próprio caráter heterogêneo dos processos envolvidos. A etiologia viral/auto-imune, embora promissora, só explicaria 50% dos casos (50); os demais resultariam da ação de múltiplos agentes. A identificação etiopatogênica tornar-se-ia limitada caso a caso, pois a própria entidade representaria *per se* a etapa final de um processo.

A MCD resultaria da lesão miocelular originalmente estabelecida, a qual, por sua vez, conduziria ao progressivo comprometimento da função ventricular. O quadro clínico reflete essencialmente esses aspectos. Com freqüência, as primeiras manifestações

já compreendem complicações graves como insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, acidentes tromboembólicos ou arritmias ventriculares; em outras situações, o início pode ser insidioso, com crescente limitação da capacidade funcional, até culminar com a instalação dos sinais congestivos (5, 15-20, 24, 97). Formas assintomáticas podem inclusive ocorrer na vigência de cardiomegalia (19, 24, 98). O potencial evolutivo difere individualmente; a MCD pode não assumir caráter progressivo, assim como registra-se, excepcionalmente, recuperação espontânea parcial ou completa (97, 99). A estabilização ou até mesmo a melhora clínica e funcional é assinalada em 22 a 39% dos casos (100-102).

Essas formas classicamente descritas correspondem, no entanto, a etapas evolutivas muito avançadas, configurando quadros terminais, que a caracterizam como entidade de mau prognóstico com expressiva mortalidade. Poucos são os estudos baseados no acompanhamento a médio ou a longo prazo e incluem, invariavelmente, pacientes com as formas graves. A sobrevida atinge, nessas séries, níveis de 67 a 72% ao final do primeiro ano; aos cinco anos, as cifras tendem a estabilizar-se em torno de 40 ou 50%. Os que sobrevivem a esse período apresentam menor mortalidade nos anos subseqüentes (99-101, 103-105). No recente estudo do Hammersmith Hospital de Londres (98), em que foram seguidos 124 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis, por um período médio de 43 meses, observou-se que os indivíduos com menor limitação funcional tenderam a apresentar maior sobrevida, 93 e 86%, respectivamente, na classe funcional I e II, contra apenas 23%, na classe III NYHA (106). A incidência de morte súbita foi duas vezes mais elevada nos pacientes mais sintomáticos, assim como o óbito por insuficiência cardíaca ocorreu com freqüência significativamente maior nesses últimos.

Embora os estudos longitudinais tenham considerado pacientes em sua maioria com manifestações congestivas (98-105), é possível identificar subgrupos com evolução mais favorável, justamente integrados por aqueles com menor limitação funcional no momento do diagnóstico (98, 102, 104). Esses indivíduos não seriam, necessariamente, aqueles com menor grau de disfunção ventricular, já que, nessa patologia, não se observa correlação entre os índices hemodinâmicos e o nível de tolerância aos esforços (96, 100, 107). O prognóstico seria sobretudo influenciado pelo comprometimento funcional do VE. Taxas de mortalidade expressivamente mais elevadas associam-se, em diversos estudos (99, 101-104), a decréscimo da fração de ejeção. No entanto, em outra série (100), a severidade das manifestações hemodinâmicas, no momento do diagnóstico, não permitiu diferenciar os pacientes com melhor evolução daqueles que apresentaram progressiva deterioração clínica. Bloqueio de ramo esquerdo, arritmias ventriculares, idade avançada, índice cardiotorácico, diâmetro do VE e distribuição da pós-carga já foram igualmente identificados como fatores independentes de prognóstico (102-105, 108).

A recente investigação de Olmsted County, empreendida pela Mayo Clinic (102), sugere que os dados até então referidos não reproduzem na totalidade o curso evolutivo de todos os portadores da doença, pois fundamentam-se em verificações realizadas em centros hospitalares, os quais, por sua vez, incluem as formas mais graves. Na população de doentes baseada na comunidade, a mortalidade mostrou-se significativamente menor, com sobrevida de 95%, no primeiro ano e de 86%, ao final de 5 anos. Esses dados refletem a heterogeneidade da MCD e confirmam observações clínicas isoladas que distinguem pacientes com menor gravidade e evolução mais favorável.

Há mais de dez anos, Oakley (109) referiu-se à MCD como um *iceberg*, em que

os casos diagnosticados representariam pequena parcela da totalidade de doentes, justamente aqueles em que a repercussão clínica seria tão exuberante quanto grave e cujo prognóstico mostrar-se-ia desfavorável. No espectro de manifestações da MCD, haveria num extremo as formas graves, caracterizadas pela presença de cardiomegalia e acentuada disfunção contrátil, acompanhadas por insuficiência cardíaca. No outro, situar-se-iam as formas denominadas como iniciais, latentes ou pré-sintomáticas (24, 34, 100, 103, 110-115), descritas de modo sistemático, em estudo recente (116), as quais corresponderiam a etapas evolutivas mais precoces ou representariam situações em que o processo de injúria celular teria sido originalmente atenuado. Nessas circunstâncias, o comprometimento da função ventricular seria incipiente, já que os pacientes não apresentam insuficiência cardíaca, mantendo-se em classe funcional I e II NYHA. Ocasionalmente, relatam precordialgia incaracterística ou arritmias. O exame do precórdio evidencia *ictus cordis* propulsivo e hiperdinâmico, assim com a presença de terceira ou quarta bulha. No eletrocardiograma, individualizam-se manifestações de sobrecarga ventricular esquerda, distúrbios de condução intraventricular e alterações da recuperação ventricular (116), o que, aliado ao quadro clínico, pode auxiliar na identificação preliminar desses pacientes. Embora o volume cardíaco seja radiologicamente normal (117), seria possível detectar o comprometimento ventricular através da cineangiocardiografia (116) ou mesmo da ecoDopplercardiografia (118). Muitas vezes, nessa fase evolutiva, o diagnóstico constitui-se em achado casual, quando do encaminhamento desses pacientes à investigação especializada. Na verdade, é provável que as formas iniciais representem ainda um pequeno segmento do total de casos rotineiramente diagnosticados e, não raro, a investigação preliminar não-invasiva sugere outra patologia (115).

A importância do estudo dessas formas e do diagnóstico precoce da MCD já foi

convenientemente enfatizado pelo Comitê de Miocardiopatias da Organização Mundial de Saúde (2). No entanto, ainda na atualidade, a maior parte das investigações incluem quase que, exclusivamente, pacientes com severa disfunção ventricular. A história natural e o prognóstico das formas iniciais não foram ainda plenamente apreciados. Em determinadas séries (98, 102, 104), presume-se a inclusão indistinta desses pacientes, os quais seriam eventuais integrantes dos subgrupos que exibem menor limitação funcional e maior sobrevida. Nos pacientes estudados por Hess (113), com função ventricular e capacidade funcional preservadas, seguidos por um período médio de 4, 7 anos, 7 permaneceram estáveis, 2 progrediram à insuficiência cardíaca e apenas 1 ao óbito. Figulla (100) identificou pacientes portadores de formas designadas como "muito precoces", com fração de ejeção maior do que 50%, que, no entanto, apresentaram rápida deterioração clínica, evoluindo ao óbito num prazo inferior a 24 meses.

A MCD, por definição, caracteriza-se por determinar o comprometimento da função sistólica (1, 2, 15-20). Ainda que do ponto de vista histopatológico, tenha distribuição biventricular (20, 22, 23), no aspecto funcional, ocorre o envolvimento predominante do VE. Formas raras restritas ao ventrículo direito (VD), já foram assinaladas (21). As manifestações hemodinâmicas e cineangiográficas descritas preliminarmente (13, 16-18, 111, 119-122) evidenciam progressiva deterioração da função sistólica, a qual, expressa na vigência de elevação da pré-carga, indicaria redução da contratilidade (123). À medida que a doença evolui e a disfunção do VE se acentua, observa-se decréscimo da fração de ejeção e do índice cardíaco, aumento dos volumes sistólico e diastólico finais e elevação da pressão diastólica final. Em estágio avançados, sobrevém hipertensão arterial pulmonar secundária e falência do VD.

Nas formas iniciais, o comprometimento seria menor: a função ventricular encon-

trar-se-ia ainda preservada ou exibiria mínima redução (24, 110, 111, 116). A descompensação hemodinâmica não resultaria apenas da perpetuação dos processos celulares degenerativos, mas dependeria de mecanismos que propiciariam a elevação da pós-carga, a qual, por sua vez, deprimiria ainda mais a função contrátil (123-125).

A redução da contratilidade na MCD tem caráter global e traduz-se pela presença de hipocinesia ventricular difusa (126, 127), evidenciada através de cineangiocardiografia (16-18, 112, 119-122), ecocardiografia (128, 129) ou ventriculografia radioisotópica (130). Estudos assinalam, ocasionalmente, a ocorrência de dissinergias segmentares (122-124, 130-133), cujos mecanismos não se encontram ainda plenamente elucidados. Bloqueio de ramo esquerdo, trombose mural do VE, microembolias coronárias e espasmo envolvendo a microcirculação já foram sugeridas como hipóteses (37, 130-133). Fibrose focal associada a áreas de miocárdio íntegro poderia justificar essas manifestações, com base em processos estruturais (122-124, 131, 133). Distúrbios contráteis de caráter segmentar podem refletir diferenças regionais do *stress* ventricular, o qual se encontra elevado na MCD (108, 123, 124). O aumento do volume ventricular e a desproporcional redução da espessura parietal (134) favorecem a elevação do *stress* regional ao final da sístole. À medida que a disfunção contrátil se agrava, o VE perde progressivamente sua conformação elipsóide habitual, assumindo forma globular (17, 22, 108, 123). Esse processo de remodelação é atribuído a alterações envolvendo o colágeno intersticial, responsável pelo alinhamento das células miocárdicas (135). Alterações na proporção entre colágeno I e III, evidenciadas pela imuno-histoquímica, provocariam deslizamento das fibras, com conseqüente redução da espessura parietal, distorção da morfologia ventricular e dilatação da câmara (5, 123, 136, 137). A depressão contrátil aliada à remodelação condicionam o aumento do *stress* regional e a redução da motilidade segmentar (108, 123, 124).

Formas denominadas como "moderadamente dilatadas" (129, 138) foram descritas em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca. Nesse grupo, que representaria de 5 a 10% das formas graves, ocorre, apesar do discreto aumento do volume ventricular, grande comprometimento da contratilidade com decréscimo da função sistólica e da fração de ejeção.

Defeitos de enchimento, correspondentes a trombos murais laminares ou móveis, podem ser visualizados pela cineventriculografia (111) e pela ecocardiografia bidimensional (128) e predominam ao nível da região apical de ambos os ventrículos.

A presença de regurgitação através das valvas atrioventriculares é evidenciada com maior frequência e magnitude, à medida que sobrevém a dilatação ventricular. A insuficiência mitral é, habitualmente, de grau leve ou moderado, embora, em determinados casos, possa atingir maior repercussão (16-18, 111, 112). Distorção do aparelho subvalvar com dilatação do anel e lateralização dos músculos papilares determinariam a má coaptação dos folhetos e a ocorrência de refluxo (128, 129, 139).

Nos últimos anos, evidências sugerem que a disfunção sistólica provavelmente não se constitua no único mecanismo envolvido na fisiopatologia da MCD (117, 124, 128, 129, 140-151). O comprometimento do desempenho diastólico e sua possível participação nos diferentes estágios evolutivos vem sendo enfatizada, ainda que aspectos permaneçam obscuros. A identificação de distúrbios envolvendo o enchimento ventricular ampliaria a compreensão dos fenômenos que caracterizam a doença, cuja avaliação fundamentava-se, preliminarmente, na aferição de indicadores sistólicos. A disfunção diastólica é reconhecida como importante fator de descompensação, mesmo em situações em que a função de bomba se encontra preservada (152-155).

A diástole constitui-se em múltipla seqüência de eventos interrelacionados, muitos dos quais não são integralmente conhecidos (156-159). A avaliação da função diastólica do VE, realizada em laboratórios de hemodinâmica, baseia-se na determinação das relações pressão /volume e de índices que expressam a rigidez miocárdica, a rigidez da câmara e o relaxamento, cuja obtenção requer medidas de alta fidelidade. A comparação dessas variáveis em diferentes grupos de pacientes torna-se dificultada pela influência direta de fatores como pré e pós-carga (156, 159, 160). Variações instantâneas do volume ventricular podem, também, ser analisadas de forma não-invasiva através da ventriculografia radioisotópica (161). Ambas as técnicas caracterizam-se pela complexidade, o que limitaria a sua utilização em maior escala (158, 162). A ecocardiografia modo-M computadorizada possibilita determinar a variação dos volumes ventriculares na fase de enchimento (163). Entretanto, a sua aplicação foi eclipsada pelo advento da ecoDopplercardiografia na década passada, o que favoreceu o estudo da função diastólica nas diversas afecções cardiovasculares, dada a maior simplicidade e fidedignidade das medidas. Através do Doppler pulsado, é possível registrar curvas espectrais da velocidade de fluxo mitral, as quais refletem padrões hemodinâmicos anormais de enchimento (156-159, 164). A resultante assemelha-se a primeira derivada da curva de volume do VE (158).

No entanto, a caracterização do enchimento dessa câmara através do Doppler mostrou-se mais complexa do que inicialmente suspeitada, pois dependeria da interação de processos ativos e de propriedades passivas do miocárdio (129, 140, 147, 157, 165, 166). A velocidade de fluxo através da válvula mitral é modulada por diversos fatores hemodinâmicos. Reflete primordialmente a diferença de pressão entre o átrio esquerdo (AE) e o VE (143, 147, 157, 165, 167, 168), embora sofra direta influência das propriedades mecânicas intrínsecas do miocárdio. Mostra-se igualmente sensível à alteração nas

condições de carga e na frequência ventricular, à presença de insuficiência mitral e à ação de fatores extrínsecos representados pelo pericárdio e pelo VD (147, 148, 156-158, 166-169). A velocidade das fases de enchimento rápido e tardio modifica-se à medida que também se altera a função diastólica, conferindo grande diversidade aos padrões de enchimento do VE (158, 168, 170). Variáveis diastólicas podem ser determinadas a partir desses registros, tais como o tempo de relaxamento isovolumétrico, a velocidade de fluxo da fase de enchimento rápido e de enchimento tardio, a relação entre ambas, o tempo de desaceleração da fase de enchimento rápido e as frações de enchimento (158, 168). Esses índices foram validados através de estudos de correlação com outros métodos (145, 162, 168), assim como foram determinados os valores médios em indivíduos normais (158, 168, 171).

Grande parte das manifestações clínicas e hemodinâmicas presentes na insuficiência cardíaca resultaria da deterioração da função diastólica, os pacientes com maior grau de disfunção sistólica apresentariam provavelmente maior comprometimento diastólico (152-154). Na MCD, todavia, os mecanismos responsáveis pelos distúrbios envolvendo o processo de relaxamento e a complacência passiva do VE não foram convenientemente elucidados, embora possam expressar alterações relacionadas ao conteúdo de colágeno intersticial (117, 135) e à captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (38, 172). A determinação da constante de rigidez miocárdica, cuja recíproca é a complacência, evidenciou valores normais mesmo em pacientes com severa disfunção sistólica, mas mostrou-se elevada naqueles com maior comprometimento histopatológico, relacionando-se com o grau de fibrose intersticial (142). Do mesmo modo, identificou-se, num grupo de pacientes com fração de ejeção reduzida, o prolongamento do tempo de relaxamento do VE em relação ao grupo-controle, sendo que esses índices mostraram melhora com a redução da pré e pós-carga (124).

Os estudos baseados na aplicação do Doppler pulsado, na MCD, são ainda restritos em número e incluem, invariavelmente, formas avançadas com acentuada disfunção sistólica. Ampla gama de variação dos padrões diastólicos foi identificada (141, 144, 147, 150). Num grupo de pacientes, a velocidade de fluxo mitral e os respectivos índices apresentaram maior correlação com a classe funcional do que os indicadores sistólicos (144). Entretanto a valorização desses resultados tornar-se-ia prejudicada pela inclusão indistinta de outras patologias com dilatação do VE. Recentemente, foi demonstrado que as variáveis diastólicas determinadas pelo ecoDopplercardiograma se constituem em elementos para a estratificação do risco na MCD, sobretudo, quando analisadas de forma conjunta com parâmetros clínicos e de função sistólica (149-151). A monitorização das alterações observadas mostrar-se-ia útil para a avaliação de medidas terapêuticas instituídas a longo prazo (150). Na análise parcial de nossa casuística (118), abrangendo formas iniciais, foi possível identificar distúrbios envolvendo o enchimento do VE e o desempenho diastólico.

Apesar de diversas investigações já terem assinalado o comprometimento diastólico do VE na MCD, muitos aspectos não se encontram devidamente esclarecidos. Inúmeras interrogações permanecem: a disfunção diastólica antecederia o surgimento e a deterioração do desempenho sistólico ou ambas desenvolver-se-iam simultaneamente? Padrões diastólicos caracterizariam as diversas fases evolutivas e, nessas condições, os respectivos índices guardariam correlação? Estudos complementares, incluindo pacientes com distintos graus de acometimento sistólico, fazem-se necessários com o objetivo de esclarecer esses aspectos.

Em síntese, poderíamos afirmar que a pesquisa em torno da MCD floresceu na primeira metade do século, fundamentada em estudos morfológicos, para evoluir, a partir

dos anos sessenta, a descrições clínico-funcionais favorecidas pelo surgimento da cineangiocardiografia e, posteriormente, da ecoDopplercardiografia, permitindo, assim, a melhor caracterização dos processos fisiopatológicos envolvidos. A década de oitenta marcou o período em que o interesse científico foi novamente direcionado às manifestações estruturais, fazendo com que o diagnóstico passasse a ser definido com base em critérios histopatológicos. O rumo tomado pelos trabalhos de investigação resultou da introdução da biópsia endomiocárdica transvenosa, cuja metodologia foi idealizada no Japão, em 1962, por Konno e Sakakibara (173), a partir da utilização de um cateter dotado em sua extremidade distal de uma pinça com superfícies cortantes, o qual possibilitava a retirada de tecido miocárdico *in vivo*, de forma percutânea. Novos instrumentos foram desenvolvidos na década seguinte, na Inglaterra (174, 175) e nos Estados Unidos (176, 177), para aplicação por via transvenosa ou transarterial, em salas de hemodinâmica, sob controle fluoroscópico. No momento, estão em uso a versão atualizada da pinça de Konno, o modelo King's, adotado em países europeus e o bióptomo de Caves-Schultz-Stanford, modificado por Mason (177), mais curto e com maior mobilidade, o qual permite o acesso ao VD, de forma segura, através de punção da veia jugular interna. Encontra-se igualmente disponível o cateter Cordis, em duas modalidades, para uso jugular ou femoral.

O refinamento tecnológico aliado ao treinamento especializado possibilitou a difusão do método e sua crescente aplicação, caracterizando-o como procedimento de baixa morbidade, capaz de prover material suficiente para análise (178-182). A introdução da biópsia endomiocárdica é responsável pelo grande impulso tomado pela pesquisa na área da MCD nos últimos anos, propiciando, além do exame histopatológico, a realização de estudos específicos na área da imuno-histoquímica, biologia molecular e virologia.

A incidência de complicações é mínima, não ultrapassando 1%, em centros de referência (175, 177, 178, 182, 183), ainda que revisão recente de 546 exames consecutivos, em hospital terciário, tenha evidenciado percentuais de até 6% (184).

Realiza-se, rotineiramente, a biópsia do VD ao nível da região apical do septo interventricular, o que asseguraria menor risco de perfuração ou de lesão do sistema excito-condutor (178, 180-183). A obtenção de amostras do VE torna-se dificultada pela menor trabeculação e superfície mais lisa desta câmara, pela presença de trombose mural, pelo regime de maior pressão e pela necessidade de canulação do sistema arterial, conferindo maior complexidade e risco ao procedimento (182). Por esses motivos, aborda-se preferencialmente o VD em doenças de caráter difuso (182).

Na MCD, a biópsia do VD é considerada representativa das alterações morfológicas que envolvem o coração (182, 185-187), ainda que ocorra variação histopatológica, à medida em que são examinadas sucessivas amostras de uma mesma câmara (186). Biópsias seriadas realizadas em corações de necrópsia revelam, contudo, comportamento semelhante (186). A comparação de biópsias do VD e do VE tem demonstrado concordância em estudos comparativos (185, 187-189), incluindo casos com MCD e miocardite viral. A experiência acumulada na Universidade de Stanford, a partir de programas de transplantes, evidencia que processos inflamatórios ou degenerativos de caráter focal não costumam conduzir à disfunção ventricular; esta somente sobreviria naqueles casos em que as manifestações estruturais assumem caráter universal e exteriorizam-se em todos os cortes analisados (190-192).

A exata sensibilidade do método seria de difícil determinação. Estudos de correlação com necrópsia evidenciam coeficientes significantes (175, 193). Na análise comparativa com cortes histológicos de corações de receptores de transplantes,

observou-se concordância em 64% das biópsias (190). Na verdade, através desta técnica, pretende-se avaliar o tecido contido em corações que pesam de 300 a 1000g nas formas terminais, com base em fragmentos de 1 mg ou pouco mais. A biópsia atinge áreas adjacentes ao endocárdio numa profundidade de 3 a 5 mm (178, 180). Com o bióptomo Cordis, as amostras obtidas são de menor dimensão do que com o modelo Caves-Schultz-Stanford; ambos, entretanto, teriam sensibilidade semelhante (194). Na tentativa de minimizar o erro dependente da amostragem, preconiza-se biopsiar pontos diversos do septo interventricular (180, 195, 196) ainda que a abordagem de outras regiões, que não a apical, pareça não aumentar a sensibilidade diagnóstica (194). Muitas vezes, porém, a própria anatomia do VD impulsiona a pinça para locais muito próximos entre si, podendo, eventualmente, atingir mais a *trabeculae carnae* do que o septo propriamente dito (178). A retirada de 3 a 5 fragmentos (186, 195-197) reduziria o risco de falsos-negativos para 5 e 3%, respectivamente (197).

A biópsia na MCD tem como objetivo precípuo a caracterização das manifestações histopatológicas, permitindo, entre outros aspectos, o diagnóstico diferencial com doenças inflamatórias e infiltrativas do miocárdio, as quais se apresentam de forma semelhante do ponto de vista clínico e hemodinâmico (25, 26, 115, 178-181, 191, 198, 199). A introdução desse método evidenciou a presença de um vínculo entre essa entidade e a miocardite viral, expresso pela ocorrência de infiltrado inflamatório num percentual variável de 0 a 67% dos casos de MCD (44, 94, 196, 200-206). Esses resultados indicariam que, em determinadas situações, a disfunção ventricular decorreria de um processo inflamatório ativo, tornando decisiva a realização sistemática da biópsia. A disparidade dessas cifras resulta, entre outros fatores, da precocidade com que o procedimento foi realizado após o início dos sintomas (50, 94) e, sobretudo, dos múltiplos critérios diagnósticos adotados preliminarmente (25, 26, 55, 180, 181). A

posterior unificação desses aspectos, consignada por um grupo de patologistas oriundos dos principais centros de referência, reunidos em Dallas, em 1984, sob os auspícios do American College of Cardiology (207), considera essencial para a identificação de miocardite, além do infiltrado celular, a ocorrência simultânea de necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes. Focos isolados contendo linfócitos no interstício celular constituem-se em achado ocasional, em necrópsias de adultos jovens falecidos por acidente (208). Igualmente, foram evidenciados em 87% dos corações de portadores de MCD submetidos a transplante e não indicam a presença de processo inflamatório ativo (190). Decorreriam do efeito catecolamínico observado na vigência de insuficiência cardíaca, seriam induzidos pelo uso de vasopressores (191) ou se constituiriam meramente em elementos residuais (190). Estima-se que a miocardite linfocitária não corresponda, na verdade, a mais do que 10 ou 20% do total de casos com MCD (25, 26, 55, 115, 181, 199, 209-211). O seguimento desses pacientes seria decisivo para a melhor compreensão dos processos envolvidos na patogenia da doença.

Na MCD, a biópsia tem caráter descritivo e não evidencia aspectos específicos (175, 181, 199-205, 212, 213). O fato do miocárdio reagir de forma semelhante frente à injúria impediria a individualização de padrões histopatológicos, mesmo com o emprego de múltiplas técnicas de mensuração e processamento dos tecidos (181, 199). A biópsia do VD é capaz de identificar alterações na maioria dos casos, mesmo naqueles em que a história clínica é de início recente (110, 200, 214). Considera-se a possibilidade das manifestações estruturais antecederem por período de tempo variável, o surgimento dos primeiros sintomas e a descompensação hemodinâmica (110, 200, 211). Biópsias normais são assinaladas num percentual mínimo, variável de 7 a 9% dos casos (175, 196).

A análise através da microscopia ótica revela o predomínio de hipertrofia das células miocárdicas, cujo diâmetro se encontra aumentado, com valores habitualmente superiores a 20 micras (188, 213, 215). Na presença de acentuada dilatação ventricular, em decorrência do processo de remodelação, haveria deslizamento e estiramento das estruturas celulares, resultando em atenuação dos miócitos, os quais passariam a exibir dimensões normais (188, 199). Nessa situação, a hipertrofia seria melhor avaliada pelas características do núcleo, o qual se apresenta aumentado, hipercromático, com forma bizarra e não raro duplicado (178, 199, 213). O diâmetro dos miócitos acentua-se com a idade e em resposta ao *stress*; no entanto, à medida que ultrapassa limites críticos, ocorre progressiva deterioração funcional, constituindo-se em manifestação patológica. A hipertrofia, na MCD, é de caráter reacional e o exato mecanismo responsável pelo seu desenvolvimento e ainda desconhecido (214). Apresenta distribuição homogênea pelos diferentes segmentos ventriculares e não diverge qualitativamente daquela evidenciada em outras cardiopatias (175, 199, 214). Caso a amostra inclua a *trabeculae carnae* do VD, é possível observar algum grau de desarranjo miofibrilar, o qual não merece valorização (178).

A hipertrofia faz-se acompanhar, com freqüência, por alterações degenerativas, que indicariam a exaustão dos processos celulares (215). Envolvem o sarcoplasma, o qual apresenta vacuolização e perda de elementos contráteis (199, 212-214). À microscopia eletrônica, é possível visualizar, a esse nível, acúmulo de lipídeos, depósitos de glicogênio, proliferação do retículo sarcoplasmático, dilatação do sistema tubular e anomalias mitocondriais, as quais são tidas como inespecíficas (178, 199, 213). A perda de miofilamentos pode ser visualizada por microscopia ótica e expressa-se por apagamento ou desaparecimento dessas estruturas (199, 212, 213).

A fibrose é achado freqüente na MCD. Deve-se à proliferação de fibroblastos e

de outras células mesenquimais no interstício, as quais podem eventualmente ser confundidas com infiltrado inflamatório (199). Em biópsias, identificam-se poucos fibroblastos a esse nível, mas evidencia-se aumento do conteúdo de colágeno (175, 199, 216), cuja detecção baseia-se na aplicação de colorações específicas. Utiliza-se, preferencialmente, o tricrômico de Masson ou o elástico de van Gieson, havendo tendência à superestimação com o primeiro e maior especificidade com o último (188, 199). No caso de processo recente, pode haver excesso de glicosaminas no interstício celular, em proporção superior ao colágeno (199). A fibrose pode ser fina ou densa, ser intersticial ou assumir caráter de substituição (213). É predominantemente pericelular e perivascular (199). Tem distribuição variável nos diversos segmentos do coração: é mais acentuada no subendocárdio do que no epicárdio e mais intensa no VE do que na face septal direita (214). Os mecanismos determinantes não são conhecidos, provavelmente, essa distribuição é influenciada pelas características hemodinâmicas de cada câmara (214).

A biópsia pode, eventualmente, conter mais fibrina ou trombos do que tecido miocárdico. É freqüente a presença de artefatos; para minimizá-los, seria mais indicado obter os fragmentos por avulsão do que por secção (188). As características dessas manifestações devem ser consideradas sob o risco de conduzir a diagnóstico errôneo. Bordos lacerados e necrose em faixa de contração ocorrem na maior parte das amostras e podem produzir vacuolização do sarcolema e ruptura intersticial (178, 199). A valorização do edema é dificultada pela formação de faixas de contração, que ampliariam o espaço entre as células (199).

Os estudos realizados nos últimos anos, na MCD, tem se baseado na aplicação da microscopia ótica. A microscopia eletrônica traria contribuição restrita, por não distingüir manifestações próprias e pela grande variação dos achados (199). A análise

histoquímica para detecção de glicogênio, desidrogenase succínica, fosfatos e estearatos demonstra distribuição heterogênea e caráter inespecífico, refletindo apenas a severidade da hipertrofia e a presença de disfunção contrátil (36, 183).

A partir da década passada, foram desenvolvidos estudos que buscam identificar, através da biópsia endomiocárdica, elementos estruturais que expressem o comprometimento funcional do VE na MCD. A hipertrofia celular, a fibrose intersticial e as alterações degenerativas podem ser avaliadas, quanto à distribuição e à intensidade, através de microscopia ótica ou eletrônica, mediante a utilização de distintos métodos de aferição. As medidas podem ser realizadas sob forma quantitativa, através de morfometria ou, pela aplicação de escores semiquantitativos. A contribuição da biópsia para a determinação do prognóstico e do grau de severidade da doença constitui-se em tema de interesse, já que o diagnóstico se fundamenta mais em aspectos clínicos e funcionais do que em características estruturais. A análise comparativa com outras entidades, como a cardiopatia chagásica crônica (212) e a cardiopatia isquêmica (217), revela diferenças quantitativas quanto ao conteúdo fibrótico e o grau de hipertrofia. Zimmer (218) evidenciou através de regressão multivariada que, nas diversas patologias estudadas, os índices morfométricos relacionados à hipertrofia do miócito e à redução dos miofilamentos associavam-se, de forma independente, com a disfunção sistólica do VE.

Na MCD, a interação entre variáveis histopatológicas e indicadores clínicos ou hemodinâmicos já foi analisada em alguns estudos (100, 110, 142, 201, 215, 216, 219-224), evidenciando, todavia, resultados divergentes. A maior parte das investigações tem empregado a microscopia ótica, por permitir o exame de áreas mais abrangentes, além de favorecer a identificação de padrões histopatológicos, os quais seriam minimizados em eletromicrografias (215, 220). A variação interobservador pode atingir níveis expressivos nessas análises (224), ainda que estudo multicêntrico contemporâneo

tenha evidenciado consenso entre os patologistas (225).

Os estudos de correlação morfo-funcionais realizados até o momento têm se referido, sobretudo, ao desempenho sistólico do VE. Não foi ainda analisada a interação com os distúrbios que afetam o enchimento do VE, identificados através do ecocardiograma com Doppler pulsado. As casuísticas abrangem, predominantemente, pacientes com história de insuficiência cardíaca e severo comprometimento da função ventricular, restringindo suas conclusões a essas formas evolutivas. A contribuição da biópsia endomiocárdica, nas formas iniciais, não foi ainda completamente esclarecida. A interação entre manifestações estruturais e o comprometimento funcional do VE também não foi determinada nas fases prévias à descompensação clínica e hemodinâmica.

Da análise detalhada da literatura e de nossa própria experiência, torna-se evidente que investigações complementares se fazem necessárias com a finalidade de ampliar o conhecimento a respeito dessa patologia, no que se refere à disfunção ventricular e sua possível interdependência com alterações morfológicas detectáveis à biópsia endomiocárdica.

Em conseqüência, nessa investigação, estabelecemos como objetivos, na MCD:

- 1.1 - estudar a função sistólica do VE através de indicadores cineangiográficos;
- 1.2 - avaliar a função diastólica do VE por meio do ecoDopplercardiograma;
- 1.3 - analisar a correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE;
- 1.4 - identificar, à biópsia endomiocárdica, variáveis histopatológicas representativas do comprometimento miocárdico;
- 1.5 - analisar a correlação entre variáveis histopatológicas e os índices de função sistólica e de função diastólica do VE.

## **2 - MATERIAL E MÉTODO**

### **2.1 - Casuística**

Foram estudados, de forma prospectiva, 20 pacientes portadores de MCD, registrados no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período 1989-1992, com idade de 32 a 70 anos, média:  $48 \pm 12$  anos, sendo 9 do sexo masculino e 11 do feminino.

### **2.2 - Critérios de seleção**

O diagnóstico de MCD baseou-se nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde/Sociedade e Federação Internacional de Cardiologia (1, 2).

Os pacientes selecionados não apresentavam, de forma associada, fibrilação atrial, hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose coronária, valvopatias, cardiopatias congênitas ou patologias sistêmicas com envolvimento secundário do sistema cardiovascular.

Todos os casos evidenciavam reações sorológicas negativas para a doença de Chagas e ausência de manifestações histopatológicas compatíveis com miocardite (207)

### **2.3 - Método de investigação**

Os pacientes foram estudados de forma contemporânea, de acordo com o protocolo a seguir:

#### **2.3.1 - Estudo da função sistólica do VE**

A função sistólica do VE foi avaliada através de estudo cineangiográfico realizado na Unidade de Hemodinâmica do HCPA, com equipamento Phillips Super M-100 e Siemens Polidoros-80, utilizando cine-câmara filmadora Arrithecno, com velocidade respectiva de 48 e 33 quadros/segundo, filme Kodak-Cineflure 35 mm e fisiógrafos

Honeywell VR-12 Eletronics for Medicine e Mingograf-Siemens.

Constou de cateterismo esquerdo através de dissecação da artéria braquial direita ou de punção da artéria femoral direita. As artérias coronárias foram cateterizadas, de forma seletiva, pela técnica de Sones (226) ou Judkins (227) e filmadas em diversas projeções oblíquas. A cineventriculografia esquerda foi realizada em projeção oblíqua anterior direita (OAD) a 30°, injetando-se com cateter Sones 8F ou *pigtail* USCI 8F, 40 a 50 ml de contraste Pielograf, Urografina ou Hypaque diretamente na cavidade ventricular, através de bomba injetora modelos Contract III e Simtrach DH, na vasão respectiva de 15 a 20 e 12 a 16 ml/segundo.

Os resultados foram avaliados utilizando projetor de filmes de 35mm, modelo Tagarno 35 AX, por dois examinadores experientes. A medicação em uso foi suspensa 24 horas antes do exame.

O estudo da função sistólica do VE constou de:

#### **2.3.1.1 - Determinação dos volumes ventriculares e da fração de ejeção**

Com a finalidade de calcular os volumes ventriculares, foi utilizado o método área-comprimento, proposto por Dodge (228) e modificado por Kennedy (229-231), para cineangiocardiografia uniplanar em OAD.

Uma grade calibrada foi filmada sobre o ventriculograma esquerdo em OAD, a 30°. O contorno do VE foi delineado no final da sístole e da diástole, com a respectiva área (A) determinada por planimetria. A grade foi projetada sobre o ventriculograma a meio-ciclo, calculando-se a área englobada em centímetros quadrados (cm<sup>2</sup>) por planimetria. O fator de correção para distorção e magnificação dos raio-X foi calculado, extraíndo-se a raiz-quadrada do quociente da área englobada pela área planimetrada,

no ventriculograma a meio ciclo. Os eixos maiores (L) foram medidos diretamente e os menores (D) calculados pela fórmula:  $D = \frac{4A}{L}$ , respectivamente, em diástole e sístole finais.

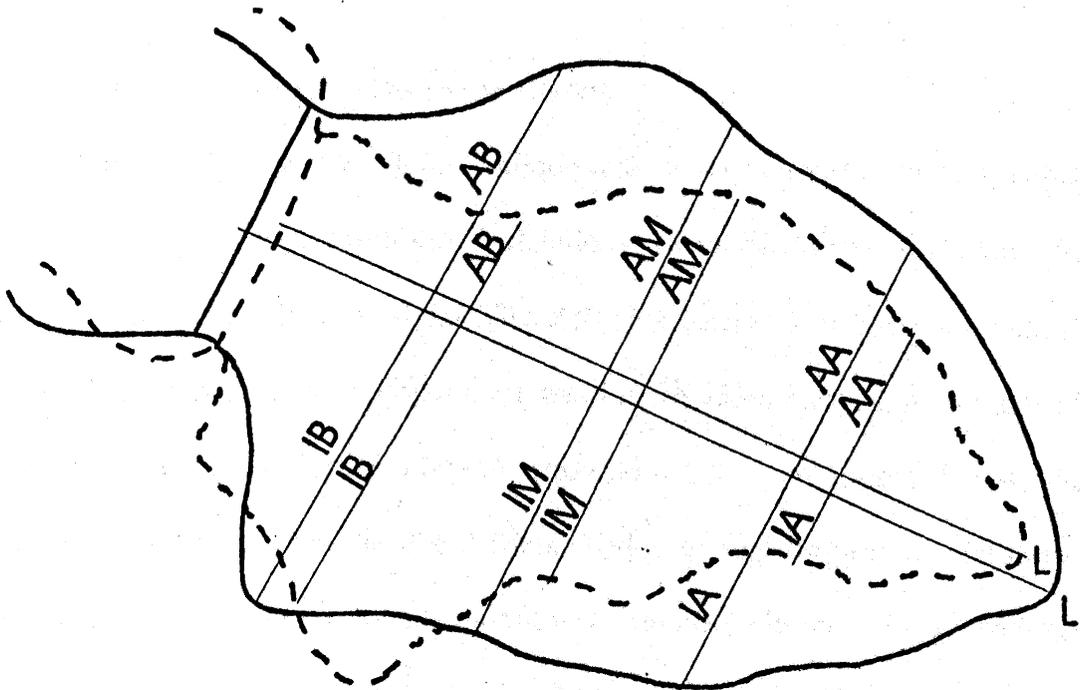
Para a obtenção do índice do volume diastólico final (IVDF) e do índice do volume sistólico final (IVSF), os volumes ventriculares foram corrigidos para a área corporal. O volume ventricular foi considerado aumentado, quando o IVDF foi igual ou superior a  $70 \pm 20$  ml/m e o IVSF igual ou maior do que  $24 \pm 10$  ml/m (230-232). A fração de ejeção (FE) foi determinada pela fórmula:  $\frac{VDF - VSE}{VDF}$  e expressa em percentual.

### 2.3.1.2 - Análise da contratilidade segmentar

Foi avaliada através da determinação do percentual de encurtamento dos eixos em sístole e diástole, pelo método de Carroll (233), conforme ilustra a figura 1. O eixo maior (L) foi traçado da altura da válvula aórtica, em seu ponto mediano, até o ápex, em sístole e diástole, respectivamente. Três eixos perpendiculares ao eixo L e equidistantes foram delineados em ambas as figuras, dividindo a parede anterior, em três semi-eixos: ântero-basal (AB), ântero-medial (AM) e ântero-apical (AA) e a inferior, em outros três semi-eixos: ínfero-basal (IB), ínfero-medial (IM) e ínfero-apical (IA).

O critério para a identificação de hipocinesia ventricular foi a presença de redução do percentual de encurtamento dos eixos, considerando-se para tal, os seguintes valores: eixo L > 10%, eixo AB:  $51, 3 \pm 14\%$ , eixo AM:  $46, 6 \pm 14\%$ , eixo AA:  $50, 00 \pm 15\%$ , eixo IB:  $39, 3 \pm 18\%$ , eixo IM:  $44, 1 \pm 18\%$  e eixo IA:  $48, 5 \pm 18\%$  (230, 233, 234).

Em cada caso, foi determinado o coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos seis semi-eixos transversos.



**Figura 1**

Análise da contratilidade segmentar do VE: determinação do percentual de encurtamento dos eixos ventriculares em sístole e diástole.



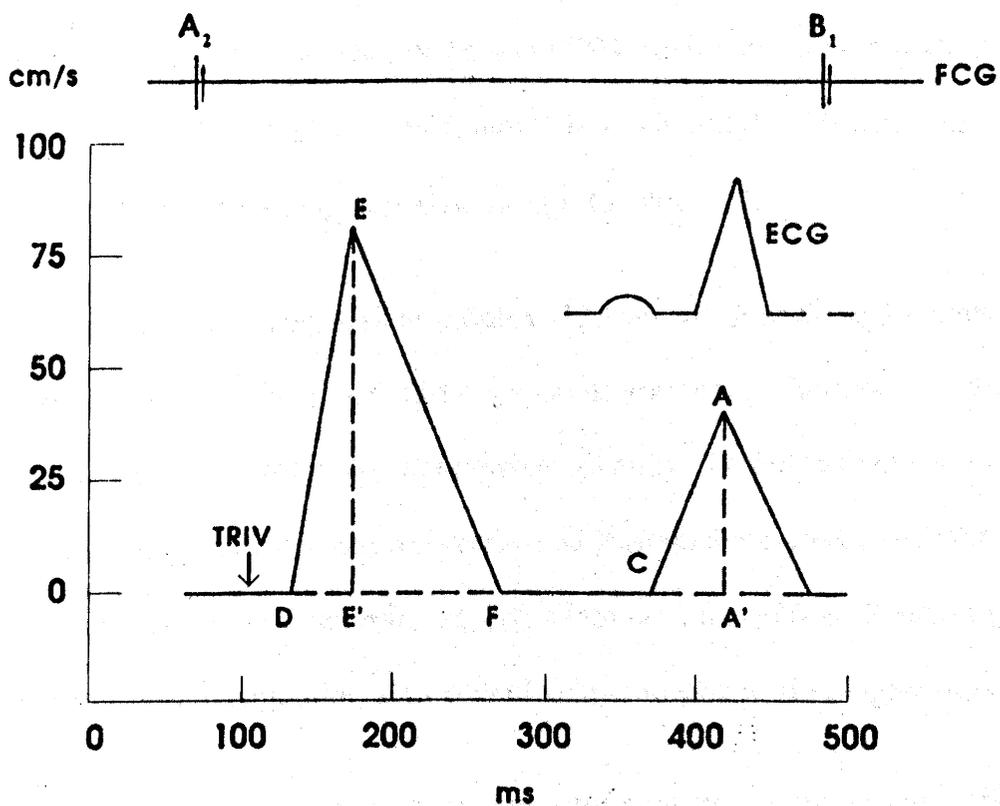
diastólico e o feixe de ultra-som foi estimado em inferior a  $15^\circ$  e o mais próximo possível de  $0^\circ$ .

A curva foi registrada em papel fotográfico, na velocidade de 100 mm/s, de forma simultânea com a derivação  $D_2$  do eletrocardiograma e com o fonocardiograma para a identificação do componente aórtico da segunda bulha. As medidas realizadas representaram a média de 3 a 5 batimentos e, para a sua determinação, foram selecionados os traçados com a melhor qualidade, onde era possível identificar dois picos distintos correspondentes, respectivamente, à onda E e à onda A.

Os seguintes índices foram calculados (158), a partir dos registros realizados (figura 2):

- tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV): intervalo de tempo entre o componente aórtico da segunda bulha e o início do fluxo mitral diastólico, expresso em ms;
- velocidade máxima da fase de enchimento rápido ( $V_{maxE}$ ): altura da onda E em cm/s;
- velocidade máxima da fase de enchimento tardio ( $V_{maxA}$ ): altura da onda A em cm/s;
- relação entre a velocidade máxima da fase de enchimento rápido e a velocidade máxima da fase de enchimento tardio (E/A);
- tempo de desaceleração da fase de enchimento rápido (TD): medido através de uma reta traçada do ponto E ao ponto de interseção com a linha de base (ponto F) em ms.

Foram considerados os seguintes valores normais para as variáveis estudadas (158): TRIV:  $69 \pm 12$  ms (< 40 anos),  $76 \pm 13$  ms (> 40 anos);  $V_{maxE}$ :  $86 \pm 16$  cm/s;



**Figura 2**  
Curva da velocidade de fluxo mitral e índices  
ecoDopplercardiográficos

VmaxA:  $56 \pm 13$  cm/s; E/A:  $1,6 \pm 0,5$  e TD:  $199 \pm 32$  ms. Com base na análise desses indicadores, foi identificado, em cada paciente, o padrão diastólico do VE (158, 168).

### 2.3.3 - Estudo histopatológico

O estudo histopatológico constou da análise da biópsia endomiocárdica transvenosa percutânea do VD, realizada na Unidade de Hemodinâmica do HCPA. Foi obtida através de técnica proposta por Mason (177), utilizando a veia jugular interna como via-de-acesso e o bióptomo de Caves-Schultz-Stanford (176) ou, por meio de punção da veia femoral direita, com o bióptomo Cordis.

Foram retiradas, sob visão radioscópica, de 3 a 5 amostras do septo interventricular, com área medindo de 1 a 6 mm<sup>2</sup>, as quais foram imediatamente fixadas em formalina a 10% e, posteriormente, incluídas em parafina. Foram realizados cortes com espessura de 5 micras, os quais foram corados pela hematoxilina-eosina e elástico de van Gieson e avaliados através de microscopia ótica em microscópio Zeiss, em 200 x e 400 x, pelo mesmo examinador, sem o conhecimento prévio do diagnóstico.

Não foram considerados os cortes que apresentavam, exclusivamente, fibrina ou trombos, assim como aqueles que evidenciavam laceração decorrente de lesão mecânica induzida pelo procedimento. Foram estudadas as seguintes variáveis, assim definidas:

- hipertrofia celular: aumento do volume dos miócitos com núcleo aumentado, irregular e hiper cromático;
- fibrose: depósito de colágeno no interstício;
- alterações degenerativas celulares: fragmentação de miofibrilas, apagamento dos miofilamentos e vacuolização do sarcoplasma;
- relação entre áreas contendo miócitos e áreas contendo fibrose: baseada na distribuição dos tecidos em cada campo microscópico.

A análise histopatológica foi realizada de forma semiquantitativa, atribuindo-se a cada variável um valor numérico arbitrário em escala crescente, designado como "escore", baseado na intensidade e distribuição de cada uma das manifestações. O escore final de cada caso foi obtido através da soma dos escores correspondentes a cada variável. Os escores representaram o padrão predominante em cada caso examinado.

As variáveis hipertrofia e fibrose foram classificadas quanto à intensidade, por um escore na escala de 0 a 2 e quanto à distribuição, através de um escore de 0 a 4. O escore de cada uma dessas variáveis foi calculado pela soma dos escores parciais, sendo o valor mínimo 0 e o máximo 6.

As alterações degenerativas celulares foram analisadas, conjuntamente, quanto à intensidade e distribuição e expressas por um escore variável de 0 a 2.

A relação entre áreas contendo miócitos e áreas contendo fibrose foi representada por um escore de 0 a 4.

Os escores atribuídos a cada uma dessas variáveis, nos diversos aspectos analisados, basearam-se nos seguintes critérios:

#### Escore hipertrofia celular (EscH)

##### Intensidade

- 0: ausente
- 1: dimensão do núcleo até duas vezes o normal
- 2: dimensão do núcleo mais de duas vezes o normal

##### Distribuição

- 0: ausente
- 1: presente em um só quadrante do campo microscópico
- 2: presente em dois quadrantes do campo microscópico

- 3: presente em três quadrantes do campo microscópico
- 4: presente nos quatro quadrantes do campo microscópico

#### Escore fibrose (EscFb)

##### Intensidade

- 0: ausente
- 1: focos de fibrose interrompendo parcialmente e de forma descontínua a contigüidade entre os miócitos
- 2: miócitos totalmente circundados por fibrose densa

##### Distribuição

- 0: ausente
- 1: presente em um só quadrante do campo microscópico
- 2: presente em dois quadrantes do campo microscópico
- 3: presente em três quadrantes do campo microscópico
- 4: presente nos quatro quadrantes do campo microscópico

#### Escore alterações degenerativas celulares (Esc ADC)

- 0: ausente
- 1: alterações parciais de caráter focal
- 2: alterações intensas de caráter difuso

Escore relação entre áreas contendo miócitos e áreas contendo fibrose (EscM/Fb) (os valores entre parênteses referem-se à distribuição dos respectivos tecidos, de acordo com os mesmos critérios já aplicados para hipertrofia e fibrose)

- 0: miócitos (4), fibrose (0)
- 1: miócitos (3), fibrose (1)
- 2: miócitos (2), fibrose (2)
- 3: miócitos (1), fibrose (3)
- 4: miócitos (0), fibrose (4)

O comprometimento histopatológico foi avaliado com base no escore final (EscF) de cada paciente, a saber:

- 0 a 6: comprometimento de grau leve;
- 7 a 12: comprometimento de grau moderado;
- 13 a 18: comprometimento de grau severo.

#### **2.4 - Distribuição dos pacientes**

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, assim caracterizados:

- Grupo I: sem manifestações de insuficiência cardíaca atual ou progressa.
- Grupo II: com manifestações de insuficiência cardíaca atual ou progressa.

#### **2.5 - Análise estatística**

Os dados foram analisados através de estatística descritiva. A diferença entre dois grupos foi avaliada com base na comparação entre médias, aferida pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis qualitativas nominais foram confrontadas através do teste qui-quadrado e do teste exato de Fisher e as variáveis qualitativas ordinais, pelo teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. A correlação entre variáveis foi determinada por meio do coeficiente de correlação de Pearson (237).

Para análise estatística, foi utilizado "software" SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc).

O nível de significância adotado foi de 0,05.

### 3 - RESULTADOS

Em seqüência aos objetivos enunciados, apresentamos a análise dos resultados, de acordo com o protocolo estabelecido.

Os dados referentes a cada caso estão relacionados no apêndice.

#### 3.1 - Características dos grupos

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, constituídos cada qual, por 10 indivíduos.

A comparação entre as médias de idade não evidenciou diferença significativa entre os grupos ( $P > 0,05$ ), conforme demonstra a tabela I.

TABELA I

COMPARAÇÃO ENTRE A MÉDIA DE IDADE DE 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

	Grupo I média±dp	Grupo II média±dp	tcalc	P
Idade	50, 40±11, 97	46, 40±11, 72	0, 75	0, 460

A distribuição dos indivíduos por sexo não diferiu de forma significativa entre os 2 grupos de pacientes, quando analisados pelo teste exato de Fisher ( $P > 0,05$ ), conforme indica a tabela II.

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS POR SEXO EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA .

	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Grupo I	7	3
Grupo II	2	8
Total	9	11

P=0, 070

### 3.2 - Análise da função sistólica do VE

#### 3.2.1 - Análise dos volumes ventriculares e da fração de ejeção

Os dados referentes à função sistólica do VE encontram-se dispostos na tabela III.

A comparação entre as médias demonstrou que os valores evidenciados pelo IVDF e IVSF foram significativamente maiores no grupo II do que no grupo I ( $P < 0, 05$ ).

No grupo I, a FE variou entre 45% e 57% com média de  $49, 80 \pm 3, 52\%$ . No grupo II, mostrou-se significativamente mais reduzida, permanecendo entre 27% e 36%, com média de  $32, 00 \pm 3, 59\%$  ( $P < 0, 05$ ).

TABELA III

ANÁLISE DA FUNÇÃO SISTÓLICA DO VE: COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DO ÍNDICE DO VOLUME DIASTÓLICO FINAL (IVDF), ÍNDICE DO VOLUME SISTÓLICO FINAL (IVSF) E FRAÇÃO DE EJEÇÃO (FE) EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

	Grupo I média $\pm$ dp	Grupo II média $\pm$ dp	tcalc	P
IVDF (ml/m <sup>2</sup> )	98,41 $\pm$ 25,29	127,48 $\pm$ 35,32	-2,12	0,049
IVSF (ml/m <sup>2</sup> )	49,35 $\pm$ 13,83	86,21 $\pm$ 23,06	-4,33	<0,001
FE (%)	49,80 $\pm$ 3,52	32,00 $\pm$ 3,59	11,19	<0,001

### 3.2.2 - Análise da contratilidade segmentar

A tabela IV contém os dados referentes ao percentual de encurtamento dos eixos longitudinal e transversos do VE, nos 2 grupos de pacientes que integraram esse estudo.

O confronto entre as médias não revelou diferença estatística entre os eixos L e IA ( $P > 0,05$ ), ao contrário dos eixos IB, IM, AB, AM e AA, os quais apresentaram percentuais significativamente maiores no grupo I ( $P < 0,05$ ).

TABELA IV

ANÁLISE DA CONTRATILIDADE SEGMENTAR DO VE: COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE ENCURTAMENTO DO EIXO LONGITUDINAL (L) E DOS EIXOS TRANSVERSOS (IB, IM, IA, AB, AM, AA) EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

		Grupo I média $\pm$ dp	Grupo II média $\pm$ dp	tcalc	P
L	(%)	6,81 $\pm$ 2,77	4,77 $\pm$ 2,49	1,73	0,1
IB	(%)	22,24 $\pm$ 3,68	13,98 $\pm$ 4,59	4,44	<0,001
IM	(%)	22,55 $\pm$ 5,65	11,19 $\pm$ 6,80	4,06	<0,001
IA	(%)	23,07 $\pm$ 12,61	15,43 $\pm$ 9,26	1,54	0,140
AB	(%)	30,16 $\pm$ 7,08	18,80 $\pm$ 5,58	3,99	0,001
AM	(%)	24,62 $\pm$ 5,46	8,61 $\pm$ 3,96	7,51	<0,001
AA	(%)	25,96 $\pm$ 8,67	9,09 $\pm$ 3,85	5,62	<0,001

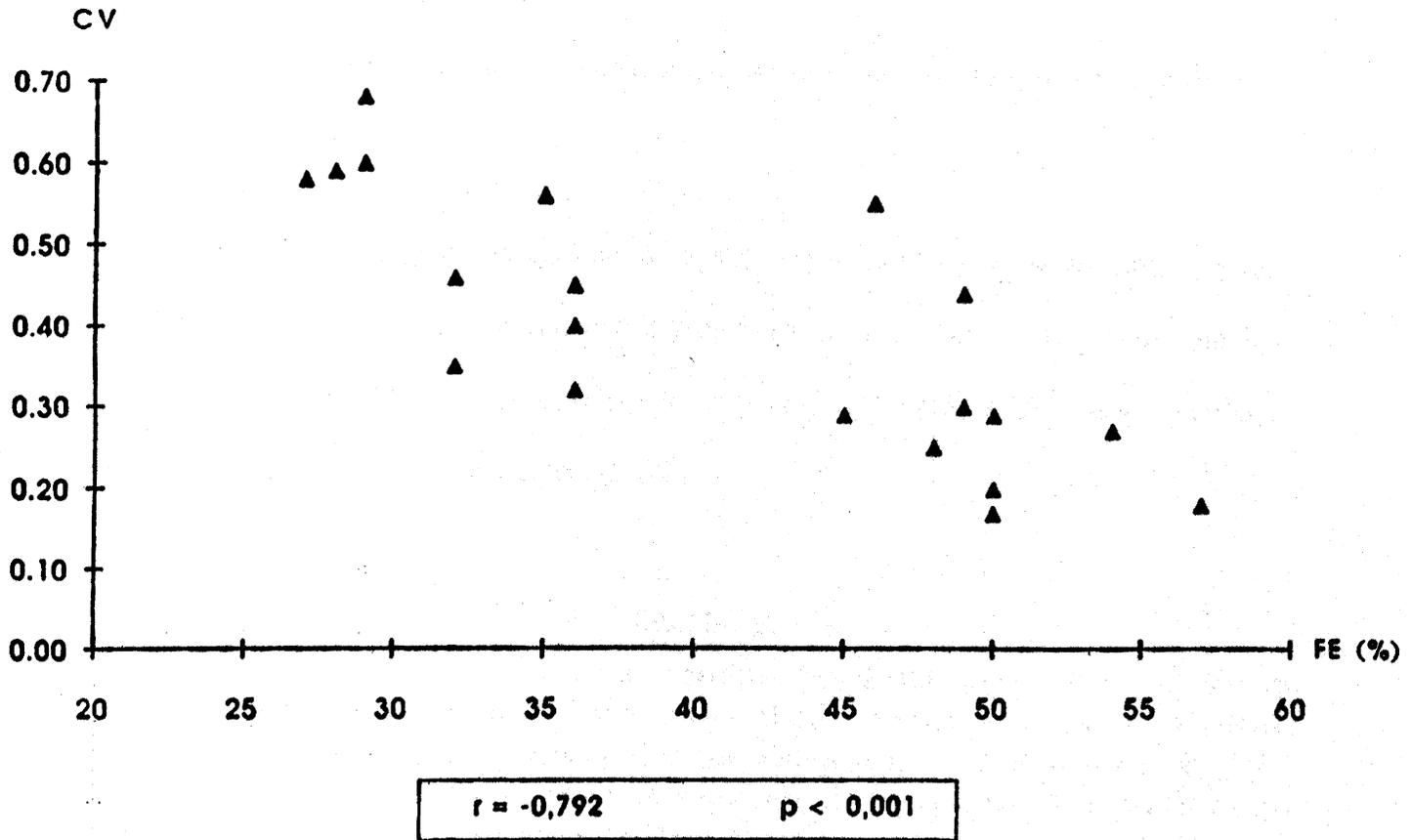
Em cada um dos casos, foi determinado o coeficiente de variação(CV) do percentual de encurtamento dos eixos transversos do VE. A comparação entre as médias dos respectivos coeficientes demonstrou valores significativamente maiores no grupo II, em relação ao grupo I ( $P < 0,05$ ), de acordo com os dados apresentados na tabela V.

TABELA V

ANÁLISE DA CONTRATILIDADE SEGMENTAR DO VE: COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DO COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (CV) DO PERCENTUAL DE ENCURTAMENTO DOS EIXOS TRANSVERSOS (IB, IM, IA, AB, AM, AA) EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

	Grupo I	Grupo II	tcalc	P
CV	0,29 $\pm$ 0,12	0,50 $\pm$ 0,12	-3,88	0,001

A correlação entre o CV e a FE foi avaliada com base nos dados obtidos nos 20 pacientes, sem considerar a divisão em 2 grupos, através do coeficiente de correlação de Pearson. O diagrama de dispersão evidencia a presença de correlação inversa significativa entre as 2 variáveis ( $P < 0,05$ ), ocorrendo maior variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos, à medida que decresce a FE (figura3).



**FIGURA 3**  
**DIAGRAMA DE DISPERSÃO: ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE FE (%) E CV PELO**  
**COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON**

### 3.2.3 - Avaliação de insuficiência mitral

Insuficiência mitral não foi identificada em nenhum dos integrantes do grupo I. No grupo II, regurgitação mitral foi constatada em 7 (70%) pacientes, sendo de grau leve em 3 (30%) e de moderada magnitude em 4 (40%).

### 3.3 - Estudo da função diastólica do VE

Na tabela VI constam os dados referentes aos índices de função diastólica do VE.

O TRIV foi registrado em apenas 8 dos 10 pacientes que integraram o grupo II. A comparação entre as médias dos 2 grupos revelou valores homogêneos relacionados ao TRIV e à  $V_{maxE}$  ( $P > 0,05$ ), enquanto que a  $V_{maxA}$ , a E/A e o TD evidenciaram diferenças significativas ( $P < 0,05$ ).

TABELA VI

ANÁLISE DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE: COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DO TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO (TRIV), VELOCIDADE MÁXIMA FASE DE ENCHIMENTO RÁPIDO ( $V_{maxE}$ ), VELOCIDADE MÁXIMA FASE DE ENCHIMENTO TARDIO ( $V_{maxA}$ ), RELAÇÃO  $V_{maxE}/V_{maxA}$  (E/A) E TEMPO DE DESACELERAÇÃO FASE DE ENCHIMENTO RÁPIDO (TD) EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

	Grupo I média±dp	Grupo II média ±dp	tcalc	P
TRIV (ms)	110, 21±33, 50	102, 79±21, 22	0,54	0,595
$V_{maxE}$ (cm/s)	66, 93±13, 84	78, 95±21, 60	-1,48	0,156
$V_{maxA}$ (cm/s)	77, 76±18, 12	59, 92±19, 52	2,12	0,048
E/A	0, 90±0, 26	1,49±0, 67	-2,61	0,018
TD (ms)	203, 64±50, 85	155, 46±50, 42	2,13	0,047

As médias de frequência ventricular diferiram, de forma significativa, entre os

grupos ( $P=0,020$ ), sendo de  $70, 10\pm 6, 62$  bpm, no grupo I e de  $80, 80\pm 11, 46$  bpm, no grupo II.

Padrões diastólicos foram identificados em cada caso; no entanto, a análise pelo teste qui-quadrado não verificou a presença de associação entre os referidos padrões e os grupos estudados ( $P > 0, 05$ ), conforme indica a tabela VII.

TABELA VII  
ANÁLISE DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE: PADRÕES DIASTÓLICOS EM 2 GRUPOS DE  
PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA

	Pseudo-normal	Relaxamento anormal	Restritivo
Grupo I	4	6	0
Grupo II	4	3	3
Total	8	9	3

$\chi^2=4,0$

$P=0,135$

### 3.4 - Análise da correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE.

A análise da relação mútua entre índices sistólicos e índices de função diastólica do VE foi realizada através do coeficiente de correlação de Pearson, com base nos dados obtidos nos 20 pacientes.

Os resultados constam da tabela VIII. A FE apresentou correlação positiva com a  $V_{maxA}$  ( $P=0, 022$ ) e o TD ( $P=0, 006$ ) e correlação inversa com E/A ( $P=0, 006$ ).

O IVDF demonstrou coeficientes positivos de correlação com a  $V_{maxE}$  ( $P=0, 037$ ) e negativos com o TD ( $P=0, 006$ ).

O IVSF evidenciou correlação positiva com a VmaxE (P=0, 013) e E/A (P=0, 008) e inversa com a VmaxA (P=0, 037) e o TD (P=0, 001).

O CV do percentual de encurtamento dos eixos transversos correlacionou-se de forma positiva com a VmaxE (P=0, 009) e E/A (P=0, 002) e através de coeficientes negativos com a VmaxA (P=0,031) e com o TD (P=0,001)

TABELA VIII

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE ÍNDICES DE FUNÇÃO SISTÓLICA E DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA .

	TRIV	VmaxE	VmaxA	E/A	TD
	r	r	r	r	r
FE	0,274	-0,339	0,455*	-0,548**	0,547**
IVDF	0,090	0,408*	-0,284	0,373	-0,550**
IVSF	-0,026	0,496*	-0,408*	0,534**	-0,663**
CV	-0,232	0,525**	-0,426*	0,611**	-0,658**

\* ==> p < 0,05

\*\* ==> p < 0,01

### 3.5 - Estudo histopatológico

Os escores histopatológicos foram comparados entre os grupos de pacientes, através do teste de Mann-Whitney para escalas ordinais, não sendo observada diferença significativa entre ambos (P>0, 05), conforme indica a tabela IX.

TABELA IX

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA: COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES HIPERTROFIA (EscH), FIBROSE (EscFb), ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS CELULARES (EscADC), RELAÇÃO MIÓCITOS / FIBROSE (EscM/Fb) E ESCORE FINAL (EscF) EM 2 GRUPOS DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA.

	Grupo I mediana (min;max)	Grupo II mediana (min;max)	U	P
EscH	2,50 (2;6)	3,00 (2;6)	39,50	0,401
EscFb	2,00 (0;2)	2,00 (0;3)	49,00	0,925
EscADC	0,00 (0;1)	0,50 (0;1)	30,00	0,057
EscM/Fb	1,00 (0;1)	1,00 (0;1)	45,00	0,615
EscF	5,50 (2;10)	5,50 (2;10)	45,50	0,730

O grau de comprometimento histopatológico foi semelhante, do ponto de vista estatístico, nos 2 grupos de pacientes, quando comparados pelo teste exato de Fisher ( $P=0,628$ ). No grupo I, 8 pacientes apresentaram comprometimento de grau leve e 2 moderado. No grupo II, 6 evidenciaram comprometimento leve e 4 moderado.

### 3.6 - Análise da correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE.

Para a análise da correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE, foram apenas incluídos os escores H, Fb e F, face aos reduzidos valores alcançados pelos escores ADC e M/Fb.

Não foi evidenciada, através do coeficiente de correlação de Pearson, significância estatística no confronto entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE ( $P > 0,05$ ), conforme indica a tabela X.

TABELA X

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS E ÍNDICES DE FUNÇÃO  
SISTÓLICA E DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE

	FE	IVDF	IVSF	CV	TRIV	VmaxE	VmaxA	E/A	TD
	r	r	r	r	r	r	r	r	r
EscH	-0,178	-0,149	-0,012	0,228	-0,012	-0,098	0,028	-0,082	-0,209
EscFb	0,029	-0,144	-0,124	0,138	-0,203	0,240	0,199	0,028	-0,229
EscF	-0,165	-0,149	-0,024	0,287	0,085	0,101	0,110	-0,001	-0,311

P > 0,05

## 4 - DISCUSSÃO

A MCD, como entidade nosológica, foi individualizada há pelo menos três décadas e, desde 1980 (1), critérios para o seu diagnóstico encontram-se oficialmente estabelecidos. A evolução do conhecimento a respeito dessa patologia foi notável nos últimos anos, influenciada pela crescente acuidade dos métodos de investigação, possibilitando a gradativa detecção de um número maior de casos.

A MCD afigura-se como afecção que, caracteristicamente, determina a deterioração do desempenho sistólico, estando o seu reconhecimento, em grande parte, vinculado à presença de cardiomegalia e insuficiência cardíaca.

A introdução da biópsia endomiocárdica inseriu essencial contribuição ao estudo dessa patologia, propiciando a análise de elementos estruturais e de sua possível relação com o quadro funcional. No entanto, muitos aspectos atinentes à fisiopatologia da MCD e sua interação com as manifestações histopatológicas presentes no tecido miocárdico obtido *in vivo* não foram elucidados. A pesquisa restringe-se, na sua quase totalidade, às formas avançadas e terminais da doença, com ênfase no comprometimento sistólico.

Na presente investigação, objetivamos o estudo da função sistólica e diastólica do VE na MCD, em formas clínicas com e sem história de insuficiência cardíaca, analisando a interdependência desses processos e a possibilidade de correlação com variáveis morfológicas identificadas à biópsia endomiocárdica.

### 4.1 - Características dos grupos

Para constituição da casuística, foram incluídos 20 pacientes portadores de MCD, selecionados, previamente, através de propedêutica clínica, invasiva e não-invasiva, de

acordo com os critérios estabelecidos pela OMS/SFIC (1, 2).

Individualizaram-se dois grupos de pacientes equânimes em número, caracterizados, respectivamente, pela presença ou não de manifestações de insuficiência cardíaca progressa ou concomitante, com médias semelhantes de idade e distribuição homogênea quanto ao sexo .

Estudos epidemiológicos (4, 27-29, 102) referem a ocorrência da doença em qualquer faixa etária, com maior incidência em adultos jovens, na maturidade e no sexo masculino. De Maria e colaboradores (238), em estudo multicêntrico recente de 303 casos consecutivos onde apenas 21% eram mulheres, observaram maior gravidade da doença nesse subgrupo, ainda que do ponto de vista evolutivo, não tenham encontrado diferenças entre os sexos.

No grupo II de nosso estudo, integrado por indivíduos clinicamente mais graves, apenas 2 dos 10 pacientes eram homens, o que, de certa forma, poderia corroborar essas observações. Os mecanismos patogênicos responsáveis por tal distribuição são seguramente complexos e não estão, todavia, elucidados. A participação de processos auto-ímmunes vem sendo considerada na patogenia da MCD (47-57, 74-92). Esses fenômenos mostram-se, genericamente, exacerbados no sexo feminino, contudo podem não se constituir em mecanismos relevantes em mulheres portadoras da doença.

#### **4.2 - Estudo da função sistólica do VE**

A MCD, por definição, caracteriza-se pela presença de disfunção sistólica com envolvimento fundamental do VE, culminando com o surgimento de insuficiência cardíaca e sinais de baixo débito. Formas clínicas prévias ao desenvolvimento de tais manifestações já foram referidas (24, 34, 100, 103, 110-115) e indicariam a ocorrência

de comprometimento funcional incipiente em fases evolutivas mais precoces.

A avaliação cineangiográfica dos dois grupos de pacientes, que integraram a casuística, evidenciou que o desempenho sistólico do VE se encontra comprometido de forma espectral nesta entidade. A ausência de história de insuficiência cardíaca, utilizada como critério para a individualização dos grupos, permitiu, nesse estudo, a identificação de pacientes, cujo grau de disfunção sistólica era mínimo, se comparado ao grupo descompensado. A determinação dos volumes ventriculares e da FE mostrou diferenças significativas entre os grupos.

Os integrantes do grupo I são representativos das denominadas formas iniciais da doença (116), já manifestando certo grau de envolvimento anátomo-funcional, quando avaliados à cineventriculografia esquerda. Os valores médios do IVDF e IVSF mostraram-se discretamente elevados nesse grupo. Em 6 casos, o IVDF evidenciou aumento; em 4, permaneceu nos limites superiores da normalidade. O IVSF apresentou-se elevado em todos os pacientes. Em comparação com o grupo II, os volumes ventriculares foram significativamente menores. A FE permaneceu entre 45% e 57%, com média de 49,  $80 \pm 3$ , 52%, revelando discreto comprometimento sistólico, significativamente menos acentuado do que aquele evidenciado nas formas com insuficiência cardíaca.

Registram-se, na literatura, referências incidentais a respeito das formas iniciais da doença, nas fases prévias ao surgimento de manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, embora o consenso acerca da importância do diagnóstico precoce, por parte de pesquisadores e de órgãos oficiais, como o Comitê de Miocardiopatias da OMS (2).

Kuhn (110) considerou a presença de bloqueio de ramo esquerdo indicativa de

processo incipiente, baseado na associação desse distúrbio de condução com a MCD (18). Sugeriu a designação "latente" para aqueles com volume diastólico do VE normal e elevação da pressão diastólica final durante exercício, os quais seriam portadores da doença ou viriam a desenvolvê-la em etapas subseqüentes. Dados relativos à evolução desses casos não se encontram disponíveis.

Hess (113) e Curtius (114) descreveram formas raras com volumes ventriculares e FE ainda normais ou levemente alterados e aumento da pressão diastólica final do VE em repouso, sem, contudo, referir padrões dissinérgicos.

Bersano e colaboradores (111), em estudo retrospectivo, verificaram, em 17 pacientes hemodinamicamente compensados, de leve a moderado aumento dos volumes ventriculares com FE igual ou superior a 50%.

Brandenburg (24) descreveu a doença em três estágios evolutivos, de acordo com o comprometimento da função sistólica. No estágio I, identificou formas precoces sem insuficiência cardíaca, as quais evidenciavam, à ecocardiografia, leve aumento do diâmetro diastólico do VE com FE entre 40% e 50%. Considerou essa fase como sendo de difícil diagnóstico, pelo fato dos pacientes serem predominantemente assintomáticos e não exibirem manifestações relevantes à radiologia convencional e ao eletrocardiograma em repouso.

Figulla (115), na revisão de 444 casos consecutivos, identificou, ainda que sem especificar critérios, 41 pacientes com formas "latentes", cujo diagnóstico só foi elucidado através de cineangiocardiografia. Indicadores clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos revelaram, nesse estudo, em relação à investigação invasiva sensibilidade de apenas 59% e um valor preditivo de somente 66%. Esses dados sugerem

que, em determinadas situações, entre as quais poderiam estar incluídas as formas iniciais, a realização de cineangiocardiografia seria decisiva para o esclarecimento diagnóstico.

As formas iniciais foram por nós estudadas, de modo sistematizado, em 1985 (116). Os pacientes selecionados apresentaram FE estimada pela cineventriculografia esquerda em igual ou superior a 50%. Na presente investigação, presenciaram-se cifras ligeiramente inferiores correspondentes, no entanto, a índices calculados pelo método área-comprimento.

O grupo II foi constituído por pacientes com história de insuficiência cardíaca atual ou progressiva, correspondentes às formas avançadas da doença, classicamente descritas. Caracterizaram-se pelo severo comprometimento da função sistólica do VE. Os valores médios do IVDF e do IVSF evidenciaram grande aumento dos volumes ventriculares, significativamente maior do que o observado no grupo I. A FE permaneceu entre 27% e 36%, com média de  $32,00 \pm 3,59\%$ , manifestando significativo decréscimo em comparação com o grupo I. Os achados cineangiográficos coincidem com aqueles referidos na literatura em formas congestivas (16-18, 111, 112, 119-122). Em um único caso, registraram-se volumes ventriculares normais, certamente compatíveis com as formas "moderadamente dilatadas", descritas por Keren (129, 138), em que, inexplicadamente, o grau de dilatação seria mínimo, face ao acentuado decréscimo da contratilidade miocárdica e da FE. Esse subgrupo representaria, igualmente, estágios terminais, os quais poderiam estar relacionados a maior integridade miofibrilar (138).

Os mecanismos responsáveis pela progressiva dilatação do VE nessa patologia, não se encontram devidamente esclarecidos. O alongamento dos miócitos, associado a distúrbios envolvendo a matriz intersticial, afetaria a função contrátil e amplificaria os

efeitos iniciais decorrentes da perda celular focal (239). É possível que a disfunção ventricular evolua não somente pelo comprometimento contrátil dos miócitos individualmente, mas, em consequência de distúrbios periféricos e de alterações da pós-carga (123-125, 239).

A análise da contratilidade segmentar do VE é considerada de fundamental importância para o diagnóstico da MCD, ao possibilitar a identificação de padrões cineangiográficos característicos da doença. Assume, tipicamente, caráter difuso e hipocinético, diferindo, portanto, do aspecto discinético presenciado na cardiopatia isquêmica (16-18, 111, 112, 122).

A contratilidade segmentar do VE pode ser avaliada de forma qualitativa ou aferida, quantitativamente, através do cálculo do percentual de encurtamento dos eixos ventriculares (230, 233). Valores médios, determinados em normais (230, 233), apresentam correlação com a velocidade de encurtamento da fibra miocárdica no segmento ventricular correspondente (230).

Os 20 casos estudados evidenciaram redução do percentual de encurtamento dos eixos, configurando a presença de hipocinesia difusa do VE (126). Os pacientes do grupo I, portadores de formas iniciais, apresentaram discreto grau de hipocinesia, mesmo em situações em que o IVDF se encontrava normal. Em alguns casos desse grupo, entretanto, observou-se que determinados eixos, isoladamente, exibiam percentuais de encurtamento nos limites inferiores da normalidade.

O grupo II, ao contrário, evidenciou hipocinesia severa do VE, com nítida redução do percentual de encurtamento dos eixos, num grau proporcionalmente maior do que aquele apresentado pelos pacientes do grupo I.

O eixo longitudinal demonstrou encurtamento insuficiente em ambos os grupos, sem evidenciar diferença significativa entre esses. Sua exclusão dessa modalidade de análise vem sendo sugerida devido a ampla variação individual (230) e ao desproporcional encurtamento desse eixo em relação aos demais (123).

A comparação entre os eixos transversos revelou diferenças entre os grupos, com valores significativamente mais reduzidos no grupo II, exceção feita ao eixo ínfero-apical, cujas médias, ainda que inferiores, não diferiram do ponto de vista estatístico. A análise realizada evidenciou que, na MCD, a hipocinesia, embora difusa, não assume caráter uniforme. Nas formas incipientes, determinados segmentos podem exibir maior ou menor comprometimento contrátil ou, excepcionalmente, demonstrar dinâmica preservada em relação aos demais. Nas fases avançadas, verificou-se, igualmente, variação da contratilidade segmentar, coexistindo, num mesmo caso, áreas com menor grau de hipocinesia e outras quase que, verdadeiramente, acinéticas. Nessas condições, o confronto entre grupos constituídos por pacientes com distintos graus de disfunção sistólica poderia evidenciar, como nesse estudo, segmentos ventriculares isolados que, quando comparados através dos respectivos eixos, não demonstram diferenças significativas quanto ao percentual de encurtamento, provavelmente, pelas razões expostas.

Em ambos os grupos, foi possível observar que à medida que a FE decrescia, maior tendência havia do percentual de encurtamento dos eixos transversos evidenciar valores anormalmente dispersos. Nessa patologia, por conseguinte, a redução da contratilidade não seria homogênea nos diversos segmentos ventriculares. O processo de remodelação sofrido pelo VE faria com que, gradativamente, essa câmara perdesse sua forma elipsóide, assumindo aspecto globular e trazendo conseqüências hemodinâmi-

cas deletérias (17, 108 123, 124). Em condições normais, a incursão sistólica dos segmentos apicais é maior em relação aos demais (230). Na MCD, esse padrão fisiológico modifica-se. As regiões basais exibem motilidade preservada em comparação com os segmentos apicais, os quais manifestam maior redução (240). Nos pacientes do grupo II, particularmente, naqueles com FE muito reduzida, foi possível identificar essas características, sobretudo nos eixos relacionados à parede anterior do VE.

A presença de dissinergias segmentares já foi assinalada por outros pesquisadores (112, 122, 123, 130-133, 240), nessa entidade, como forma de manifestação de determinados subgrupos. Kreulen (122) sugeriu como possível mecanismo oclusão transitória de caráter tromboembólico. Ritchie (131) atribuiu a ocorrência de dissinergias segmentares à distribuição heterogênea do tecido fibroso no miocárdio desses corações. Wallis (130), em 50 pacientes com artérias coronárias cineangiograficamente normais, identificou, à ventriculografia radioisotópica, comprometimento segmentar do VE em 64% dos casos e em 59% de um subgrupo sem bloqueio de ramo esquerdo. Distúrbios de condução intraventricular poderiam gerar assincronias de contração, as quais, na presença de FE muito reduzida, seriam erroneamente interpretadas como dissinergias (130, 133). Esses pacientes, na referida investigação, apresentaram em relação àqueles com envolvimento difuso, melhor função ventricular global, menor mortalidade e escores histopatológicos mais reduzidos.

Em nossa casuística, a hipocinesia do VE evidenciou diferenças regionais em todos os pacientes. A determinação do coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos revelou valores mais elevados do que os registrados em normais (133) Esse coeficiente mostrou-se significativamente maior no grupo II. Nos 20 casos, observou-se correlação inversa altamente significativa entre a FE e o coeficiente de

variação; ou seja, na proporção em que ocorreu maior comprometimento sistólico, de forma menos uniforme, contraíram-se os diversos segmentos ventriculares.

A metodologia aqui utilizada poderia limitar a avaliação desses aspectos. O ventriculograma filmado numa só projeção, com medidas tomadas manualmente, restringiria a análise da dinâmica global de contração do VE durante o ciclo cardíaco (123, 124). Mesmo admitindo-se que a hipocinesia, quando severa, possa dificultar determinações acuradas em relação a formas incipientes ou a normais, tal fato não induziria maior dispersão dos dados com coeficientes de variação mais elevados (133).

Nossos resultados confirmam os já referidos por outros autores. Zucchi (133), em 18 pacientes com MCD e FE média de  $36,9 \pm 12,1\%$ , identificou coeficientes de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos mais elevados do que em normais e em portadores de insuficiência aórtica. Hayashida (123) evidenciou, em 10 pacientes com a doença e FE de  $27 \pm 10\%$ , com base no cálculo do percentual de variação de área, coeficientes igualmente elevados, em comparação com o grupo-controle.

Os mecanismos responsáveis pelas características evidenciadas pela hipocinesia ventricular esquerda, na MCD, são ainda obscuros. A depressão contrátil estaria primariamente relacionada à injúria celular e decorreria, em grande parte, de processos degenerativos envolvendo as fibras miocárdicas e o colágeno intersticial (136, 215, 221). A variação regional do grau de hipocinesia poderia refletir a presença de um substrato histopatológico irregular com áreas de miocárdio relativamente íntegras (131, 133, 214, 221). Apesar da função contrátil se encontrar difusamente acometida, alguns segmentos poderiam ainda gerar tensão sistólica, mesmo em formas avançadas da doença (123).

Estudos demonstram que, na MCD, a motilidade segmentar do VE não seria apenas determinada pela maior ou menor integridade dos tecidos, mas sofreria direta influência das condições de carga (108, 123-125). A redução da contratilidade miocárdica é acompanhada por progressiva dilatação do VE, modificando a orientação das fibras e a geometria dessa câmara, tornando-a tipicamente globular (108, 123, 240). Esse processo favoreceria a desproporcional elevação do *stress* regional ao final da sístole, o qual se associaria a menor encurtamento dos sarcômeros no segmento ventricular correspondente (123). A remodelação e a disfunção contrátil condicionariam, desse modo, a anormal distribuição da pós-carga com a conseqüente elevação do *stress* regional e ulterior depressão da contratilidade segmentar (108, 123, 124). A acentuação do raio da curvatura apical do VE com a recíproca elevação do *stress* parietal justificaria o maior envolvimento dessa região nos casos avançados (240).

Insuficiência mitral foi apenas evidenciada nos pacientes do grupo II, incidindo em 70% dos casos, sendo de leve ou moderada magnitude. Sua ausência, no grupo I, confirma a relação da disfunção valvar com o grau de dilatação do VE. Nas formas iniciais, em que esse processo é incipiente, a válvula mitral mantém-se funcionalmente íntegra, embora possa manifestar, em determinadas situações, regurgitação mínima, conforme já referido em outros estudos (111, 116).

Da análise realizada, depreende-se que, na MCD, a função sistólica do VE se encontra fundamentalmente atingida, evidenciando todavia, distintos graus de comprometimento, de acordo com a fase evolutiva. Nas formas clínicas, sem história de insuficiência cardíaca, é possível, através da cineventriculografia esquerda, detectar o envolvimento anátomo - funcional dessa câmara, caracterizado por menor aumento dos volumes sistólico e diastólico finais com FE maior ou igual a 45%. Identifica-se,

igualmente, nesses pacientes, a presença de hipocinesia difusa, num grau ainda discreto, mas pouco uniforme. Nessa fase, suscita-se que o processo de agressão à célula miocárdica seja originalmente menor. Em conseqüência, a remodelação viria a estabelecer-se de modo menos intenso. Essas formas designadas como iniciais poderiam corresponder, eventualmente, a formas atenuadas da doença, sem representar, necessariamente, estágios precoces. Somente o seguimento sistemático desses pacientes permitiria avaliar o seu potencial evolutivo e o seu verdadeiro significado clínico, aferindo observações isoladas de que, determinados subgrupos não progrediriam à disfunção ventricular severa (98, 100, 102, 113). Nas formas clínicas acompanhadas por insuficiência cardíaca, o VE mostra-se gravemente atingido com profundas modificações em sua geometria, evidenciando volumes sistólico e diastólico finais significativamente maiores, FE marcadamente reduzida e insuficiência mitral funcional. A hipocinesia de caráter difuso, significativamente mais acentuada, exhibe padrão pouco homogêneo com considerável variação segmentar. Nas formas avançadas, a lesão às estruturas teciduais teria sido, primariamente, mais severa, determinando maior distorção da geometria da câmara ventricular, conduzindo a maior deterioração da função sistólica do VE.

#### **4.3 - Estudo da função diastólica do VE**

A descrição de distúrbios diastólicos associados à disfunção sistólica, em pacientes com insuficiência cardíaca (151-156), tem suscitado o seu possível envolvimento na MCD. A diástole não se constitui em processo passivo, mas decorre, essencialmente, da complexa interação de mecanismos dinâmicos, também relacionados à função contrátil (156-159).

O estudo da função diastólica através do ecocardiograma com Doppler pulsado demonstrou, em ambos os grupos de pacientes, a presença de alterações envolvendo a

velocidade de fluxo mitral, refletindo padrões hemodinâmicos de enchimento ventricular anormal.

No grupo I, formado por pacientes com mínima disfunção sistólica, a avaliação das médias relacionadas às variáveis diastólicas evidenciou relaxamento anormal do VE (158, 168), com prolongamento do TRIV, redução da velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido ( $V_{maxE}$ ), aumento compensatório na fase de enchimento tardio ( $V_{maxA}$ ) e baixa relação entre ambas (E/A). Quando considerada a análise caso a caso, esse padrão manifestou-se em 6 dos 10 pacientes. Nos 4 restantes, observou-se a pseudo-normalização da velocidade de enchimento, a qual representaria situação intermediária, em que distúrbios envolvendo o relaxamento estariam associados a moderada elevação da pressão no AE, numa curva de aspecto normal (158, 168).

Nos pacientes do grupo II, com acentuada disfunção sistólica, a análise das médias referentes aos índices diastólicos revelou tendência à pseudo-normalização. No entanto, individualmente, foram evidenciados múltiplos distúrbios afetando o enchimento diastólico e a velocidade de fluxo mitral. Em 4 pacientes, presenciou-se padrão pseudo-normal, em 3, relaxamento anormal e nos 3 restantes, o enchimento apresentou características restritivas, com encurtamento do TRIV, aumento da velocidade de fluxo proto-diastólica, determinando onda E de grande amplitude, seguida de rápida desaceleração e relação E/A aumentada (158, 170).

A análise estatística não identificou a presença de associação significativa entre os grupos estudados e os padrões diastólicos individualizados. A comparação entre os grupos evidenciou diferenças significativas, com maior elevação da  $V_{maxA}$  e do TD, nos pacientes do grupo I, os quais apresentaram, também, relação E/A mais reduzida. Os múltiplos distúrbios do enchimento do VE individualizados no grupo II poderiam ter

minimizado as diferenças entre determinadas variáveis, possivelmente, pela ocorrência de curvas pseudo-normais e com relaxamento anormal em ambos os grupos.

Nos pacientes do grupo I, com relaxamento inadequado, o TD apresentou menor duração em 5, revelando certa tendência à pseudo-normalização. A desaceleração da velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido seria modulada tanto pelo relaxamento, como pela complacência da câmara (158), relacionando-se à magnitude de reversão da pressão ventricular (167). Em situações, em que a constante do tempo de relaxamento mostra-se consideravelmente prolongada, o TD já pode evidenciar menor duração, indicando maior envolvimento da complacência em relação ao relaxamento (158).

Em nosso estudo, evidenciou-se que a função diastólica se altera precocemente na MCD, comprometendo predominantemente o processo de relaxamento nas formas evolutivas iniciais, sem história de insuficiência cardíaca. Nas formas avançadas, individualizam-se múltiplos padrões diastólicos, indicando distúrbios do relaxamento e das propriedades passivas do miocárdio. Resultados semelhantes são referidos nas formas congestivas, por outros pesquisadores (141, 147 149-151, 168).

Os padrões diastólicos tem caráter dinâmico com variação temporal num mesmo indivíduo (144, 149). Expressam distúrbios de difícil mensuração *in vivo*, envolvendo o processo de relaxamento e as propriedades passivas e inerciais do miocárdio (158; 168). O estado contrátil, a progressão da doença e a instituição de medidas terapêuticas, interferindo com o inotropismo, a frequência cardíaca e as condições de carga produzem, igualmente, modificações na velocidade de fluxo mitral (144, 147, 165). Estudos combinando registros hemodinâmicos e ecoDopplercardiográficos demonstram íntima relação entre o gradiente máximo de pressão atrioventricular e a velocidade da onda E (167, 168). Diversos fatores fisiológicos seriam capazes de modificar o gradiente

transmitral, tornando, desse modo, mais complexa a interpretação das alterações registradas pelos diferentes índices diastólicos (145, 159). O gradiente instantâneo de pressão seria determinado, em grande parte, pelo relaxamento do VE e pela complacência passiva do miocárdio e da câmara ventricular. Sofreria, todavia, a influência exercida pelo pericárdio, VD e pelas propriedades viscoelásticas do músculo cardíaco durante o enchimento (147, 158, 168). Mínimas modificações da relação pressórica entre o AE e o VE afetam, sensivelmente, a velocidade de enchimento, a qual se inicia no momento em que a pressão diastólica do VE decresce a níveis inferiores a atrial (158, 167). O relaxamento combinado ao efeito de sucção diastólica do sangue contido no AE propicia tal efeito (157). O próprio gradiente de pressão induz a aceleração do fluxo mitral na proto-diástole, de modo a tornar a pressão do VE maior ou igual a do AE. A partir desse momento, a velocidade de fluxo sofre gradativa desaceleração, a qual pode ser medida através do TD (158). Na fase tardia do enchimento ventricular, com a contração atrial, ocorre ulterior elevação da pressão no AE, superando, transitoriamente, a do VE, resultando em aceleração tardia do fluxo, ainda que, comparativamente, em menor grau. Apesar da contração atrial aumentar, substancialmente, a diferença de pressão nessa fase, o gradiente aí originado pode ser, transitoriamente, arrefecido pela maior complacência do VE, produzindo menor velocidade de fluxo em relação à fase de enchimento rápido (158, 168).

O padrão de enchimento diastólico individualizado em 6 pacientes com as formas iniciais e em 3 casos do grupo avançado, com redução da  $V_{maxE}$ , aumento da  $V_{maxA}$ , relação E/A baixa com TRIV prolongado, resultaria de distúrbio, afetando fundamentalmente o relaxamento do VE (158, 168). Em pacientes portadores de MCD clinicamente compensados, com mínima disfunção sistólica e sem insuficiência mitral, a pressão no AE costuma ser normal ou mesmo reduzida em repouso (143, 144). Nessas condições,

o maior determinante da fase de enchimento rápido é o tempo de relaxamento do VE (168). Quando o relaxamento se altera, como ocorre na MCD, o enchimento rápido torna-se reduzido, com retardo na abertura da válvula mitral, prolongando o relaxamento isovolumétrico e determinando lenta dissipação do gradiente de pressão atrioventricular (166).

O relaxamento ventricular é um processo ativo, que corresponde à retirada de cálcio do sarcolema para o retículo sarcoplasmático e para o meio extracelular. A bomba de cálcio,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, determina recaptção para as cisternas do retículo sarcoplasmático. Numa segunda fase mais lenta, através do sarcolema, ocorre troca sódio-cálcio para o espaço extracelular. Esses processos, modulados pelo AMP cíclico, visam reduzir o cálcio citosólico para  $10^{-7}$  mol/l, resultando na dissociação cálcio-troponina, que voltaria a sua forma inibida. Com a ligação do ATP à miosina, essa deixaria de interagir com a actina, favorecendo o relaxamento da fibra (153, 155).

Esse processo, denominado inativação, estaria afetado na MCD, na dependência de alterações estruturais (152) ou de sobrecarga diastólica de cálcio (38, 39, 172). A hipertrofia celular e alterações envolvendo qualitativamente o colágeno com o desenvolvimento de fibrose intersticial poderiam justificar esses distúrbios. Em preparações contendo miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca terminal, as concentrações intracelulares de cálcio mostram-se elevadas durante a diástole, embora permaneçam normais durante a sístole (38). Observa-se verdadeiro retardo no declínio do cálcio ionizado para níveis normais durante a diástole. A hipertrofia celular poderia deprimir a bomba do retículo sarcoplasmático (38, 152). Decréscimo na expressão do gen do RNA mensageiro, relacionado a esses mecanismos subcelulares, já foi descrito no miocárdio ventricular de corações com insuficiência cardíaca (152, 155). Deficiente

produção de AMP cíclico, decorrente da sub-regulação de receptores beta-adrenérgicos da membrana celular ou da expressão anormal de proteína-G, influenciaria, negativamente, esse processo, alterando o relaxamento da fibra miocárdica (152). Na MCD, distúrbios envolvendo a geração de fosfatos de alta energia (41) poderiam reduzir os níveis de ATP citosólico, causando alterações na conformação da  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPase e da bomba sódio-potássio, da qual dependeria a troca sódio-calcio (153). A diminuição da atividade do carreador ADP-ATP mitocondrial, descrita por Schulthëiss (92) nessa entidade, poderia interferir com o relaxamento da fibra miocárdica, ao determinar menor transferência de ATP para o citosol, com conseqüente decréscimo na remoção do cálcio ativado.

Estudos consideram que o relaxamento e a contração miocárdica sejam processos acoplados, os quais compartilhariam mecanismos iônicos e subcelulares semelhantes (154, 155, 172). Eichhorn (154) descreveu a presença de relação hiperbólica entre ambos, sugerindo que, na insuficiência cardíaca, genericamente, a função diastólica manter-se-ia preservada até sobrevir o agravamento do desempenho sistólico. Na presente investigação, a identificação de distúrbios afetando o enchimento do VE, em pacientes com leve comprometimento sistólico, demonstra que, na MCD, a disfunção diastólica pode ser evidenciada antes mesmo de se estabelecer significativa deterioração da função sistólica. Por outro lado, não poderia se afastar a possibilidade de que, nessa doença, o relaxamento anormal decorresse da própria disfunção contrátil, a qual já seria capaz de interferir com processos diastólicos, mesmo em formas incipientes. A contração influenciaria o relaxamento através das forças restauradoras (157). O relaxamento, como mecanismo ativo, dependeria da inativação de fatores envolvidos na contração, mas poderia tornar-se comprometido antes mesmo da contratilidade ser severamente afetada (153). O recuo elástico, o qual estaria implicado na sucção diastólica (157), proporciona-

ria o maior declínio da pressão ventricular no início da diástole, aumentando o gradiente transvalvar. A elevação do volume sistólico final, verificada na MCD, diminuiria a magnitude e a eficácia desses processos, prejudicando o relaxamento (153). Esse mecanismo poderia explicar a ocorrência de distúrbios diastólicos numa patologia que fundamentalmente, acomete o desempenho sistólico.

Distúrbios envolvendo o relaxamento foram, inicialmente, descritos com base na determinação da constante do tempo de relaxamento, em laboratórios de hemodinâmica, a partir da análise da curva de pressão do VE (140, 156, 160). Significativa correlação já foi evidenciada entre a velocidade de fluxo mitral e medidas cineangiográficas de variação instântanea de volume (164). A constante do tempo de relaxamento do VE apresenta-se elevada na MCD (124), mas exibe apenas leve correlação com a velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido (166), a qual, nessas condições, pode apresentar-se normal ou mesmo aumentada (147).

O relaxamento do VE, ao se tornar prolongado, reduziria o gradiente transvalvar, determinando maior duração do TRIV e menor velocidade de fluxo proto-diastólico. O enchimento passaria a ocorrer em maior proporção e velocidade na fase tardia; com aumento compensatório da velocidade de fluxo, no momento em que o relaxamento for completado (158, 168).

O aumento e a distribuição anormal da pós-carga prolongariam o relaxamento, ao diminuírem a magnitude do recuo elástico e das forças restauradoras (124, 147, 153, 159). Hipocinesia segmentar de caráter pouco homogêneo e assincronias contráteis, ambas evidenciadas na MCD (124, 133), influenciariam, diretamente, o relaxamento no segmento ventricular correspondente, determinando maior duração do relaxamento isovolumétrico (124).

O enchimento rápido não é só dependente do relaxamento, é também influenciado pela pré-carga (143, 158, 166, 169). O padrão de relaxamento diastólico anormal associa-se à pressão de enchimento do VE normal ou discretamente elevada (143, 168). A pressão no AE, no momento da abertura da válvula mitral, tem influência decisiva no enchimento diastólico. Quando normal, na presença de relaxamento prolongado, o gradiente atrioventricular torna-se ainda mais reduzido, determinando menor velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido, com aumento compensatório na fase de enchimento tardio. A maior duração do TD reflete o lento decréscimo da pressão diastólica do VE, a qual se associa à relaxamento isovolumétrico prolongado e menor velocidade de fluxo proto-diastólica (158, 168.).

O relaxamento anormal do VE, identificado através do ecoDopplercardiograma, já foi evidenciado na MCD, nas formas avançadas em pacientes sem insuficiência mitral (141), em classe funcional I e II NYHA (144) ou com pressão de enchimento do VE normal (143, 144, 168). É considerado sinal precoce de disfunção ventricular independente da patologia (168). Relação E/A menor do que 2 (149, 150) e TD maior do que 115 ms (151) identificaram os pacientes com prognóstico mais favorável, os quais apresentaram menor mortalidade e melhora funcional em estudos evolutivos, com seguimento a longo prazo.

Nos pacientes com MCD e relaxamento anormal, a elevação moderada da pressão de enchimento do VE anteciparia a abertura da válvula mitral, aumentando, transitoriamente, as diferenças instantâneas de pressão entre a cavidade ventricular e o AE. Em decorrência, observa-se, nessas condições, o encurtamento do TRIV, aumento da velocidade da fase de enchimento rápido, com recíproca elevação da pressão diastólica do VE, reduzindo o TD. A curva da velocidade de fluxo mitral sofre, em

conseqüência, pseudo-normalização (158, 168). O maior grau de reversão do fluxo em veia pulmonar, no momento da contração atrial, indicaria a maior elevação da pressão no VE, a qual mascararia o relaxamento prolongado, aumentando o gradiente instantâneo de pressão transvalvar e normalizando o enchimento.

Nos pacientes do grupo I, a ausência de insuficiência mitral associada, possivelmente, a gradiente diastólico transmitral reduzido ou normal teria influenciado os padrões identificados.

No grupo II, foram individualizados múltiplos padrões diastólicos. Em 7 dos 10 pacientes, ocorreu pseudo-normalização ou registros com fisiologia restritiva. Nos 3 casos restantes, presenciou-se relaxamento anormal. A grande variação apresentada pelos padrões diastólicos, em pacientes com formas avançadas de MCD, estaria, certamente, na dependência do modo como a doença seria capaz de interferir com as propriedades intrínsecas do miocárdio e com os mecanismos ativos envolvidos no processo de enchimento do VE.

O padrão restritivo descrito na MCD e em outras afecções em fase terminal (168), é considerado como conseqüente ao aumento da rigidez da câmara (158). Caracteriza-se pelo desproporcional aumento da velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido, com onda E de grande amplitude e menor velocidade na fase de enchimento tardio. Níveis elevados de pressão no AE causariam a precoce abertura da válvula mitral com acentuação do gradiente transvalvar, seguida de grande elevação da pressão do VE por unidade de volume na proto-diástole, com subsequente desaceleração rápida por absoluta interrupção do fluxo de enchimento (170). A diástase e a fase de enchimento tardio dependeriam, essencialmente, das propriedades passivas do miocárdio e da câmara ventricular. A redução da complacência propiciaria, no início da diástole, o

significativo aumento da pressão do VE para pequenos incrementos de volume (160). Na vigência de dilatação ventricular, a diminuição da complacência poderia ser atribuída ao desvio do volume, na curva pressão-volume, para a extremidade direita, na presença de um módulo de rigidez da câmara normal (158, 160). O aumento do volume ventricular acentuaria a interdependência entre as câmaras e a contenção exercida pelo pericárdio, resultando em redução da complacência e aumento da pressão de enchimento do VE (151, 156). A constante de rigidez miocárdica pode se mostrar normal ou elevada na MCD, evidenciando correlação com fatores histopatológicos (142). Áreas de fibrose contribuiriam para o aumento da rigidez. A reduzida complacência induziria sensível modificação da pressão diastólica do VE frente a qualquer alteração de volume (153). Com a substancial elevação da pressão após a fase de enchimento rápido, a velocidade da onda A tenderia a decrescer. O encurtamento do TD, conseqüente ao aumento da rigidez da câmara, sugeriria equalização precoce das pressões em AE e VE durante a diástole (168-170). A contribuição da contração atrial encontrar-se-ia minimizada, face a elevada pressão diastólica do VE na fase de enchimento tardio, implicando em redução da velocidade da onda A (158).

Padrões restritivos são descritos, na MCD, associados a maior limitação funcional (144), pressões de enchimento do VE mais elevadas (143, 151), menor idade, maior grau de dilatação e disfunção do VE (151) e pior prognóstico (149-151).

A menor duração do TD, nos pacientes do grupo II com curvas pseudo-normais, poderia sugerir o maior comprometimento da complacência. A restrição ao enchimento ventricular, embora decorra essencialmente da redução da complacência, poderia também manifestar-se em indivíduos com relaxamento prolongado (158). Nesse grupo, do mesmo modo, a tendência do TD em apresentar menor duração do que o esperado,

em pacientes com curvas sugestivas de relaxamento anormal, indicaria acometimento das propriedades passivas do VE.

O registro de insuficiência mitral, em 70% dos pacientes do grupo II, influenciaria, de forma decisiva, o gradiente AE/VE na MCD (141, 144), levando ao aumento da velocidade de fluxo proto-diastólica. De acordo com Lavine (143), a regurgitação mitral associar-se-ia ao aumento da  $V_{maxE}$ , independente do nível de pressão de enchimento do VE e do grau de disfunção sistólica, não afetando a distribuição da curva e as demais variáveis diastólicas. Muito mais decisiva seria a influência exercida pela pressão de enchimento do VE, a qual, quando aumentada, não somente induziria a elevação da  $V_{maxE}$ , mas alteraria, profundamente, a curva da velocidade de fluxo, convertendo-a em padrão pseudo-normal. Em nosso estudo, a individualização de padrão restritivo e pseudo-normal, em formas avançadas, expressaria maior gravidade hemodinâmica em relação aos pacientes do grupo I. A identificação de alguns casos com relaxamento anormal, em pacientes com significativa disfunção sistólica, indicaria que, por vezes, a complacência poderia não estar substancialmente comprometida em formas graves da doença. A ocorrência desse padrão poderia, contudo, relacionar-se ao maior grau de compensação clínica ou, ainda, a frequência ventricular elevada no momento da avaliação.

A análise realizada evidência que o ecoDopplercardiograma é capaz de individualizar a presença de distúrbios afetando o enchimento do VE em pacientes com MCD, indicando a existência de disfunção diastólica, tanto nas fases iniciais sem manifestações congestivas e com mínimo comprometimento sistólico, como nas formas avançadas com insuficiência cardíaca e grave disfunção contrátil. Verifica-se, em conseqüência, que o desempenho diastólico se altera precocemente, nessa patologia,

antes mesmo de sobrevir disfunção sistólica significativa. Os padrões diastólicos identificados exibem caráter heterogêneo. Nas formas iniciais, com FE maior ou igual a 45%, observa-se o comprometimento do relaxamento ventricular. Nos pacientes com severa disfunção contrátil e FE reduzida, evidenciam-se múltiplos distúrbios, entre os quais afetando o relaxamento e, também, a complacência da câmara, com registros de caráter restritivo. Em ambas as formas da doença, manifesta-se padrão intermediário com pseudo-normalização da velocidade de fluxo mitral.

Distúrbios do enchimento diastólico do VE avaliados através do Doppler pulsado não haviam ainda sido analisados de forma a abranger todo o espectro de manifestações da MCD. Os estudos, embora considerem subgrupos clinicamente compensados, com menor limitação funcional, sem insuficiência mitral ou com pressão de enchimento do VE normal, incluem, invariavelmente, indivíduos com significativa dilatação ventricular e acentuada disfunção sistólica. Nas formas avançadas, nossos resultados corroboram aqueles já referidos na literatura. A influência exercida pelos inúmeros fatores que, potencialmente, interferem com a velocidade de fluxo mitral limitaria, todavia, a direta aferição dos processos ativos e das propriedades passivas do miocárdio relacionados à função diastólica do VE.

#### **4.4 - Análise da correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE**

Foi evidenciada, nesse estudo, correlação significativa entre indicadores cineangiográficos de função sistólica do VE e índices diastólicos determinados através do ecoDopplercardiograma.

Verificou-se, a partir da análise das variáveis obtidas nos 20 pacientes, que a

deterioração do desempenho sistólico do VE foi acompanhada por distúrbios envolvendo a velocidade de fluxo mitral. A maior elevação do IVDF e do IVSF correlacionou-se com TD de menor duração e com onda E de maior velocidade. O IVSF apresentou, igualmente, correlação direta com E/A e inversa com  $V_{maxA}$ . FE mais reduzida relacionou-se à E/A proporcionalmente mais elevada e a maior decréscimo do TD e da  $V_{maxA}$ . Graus menos homogêneos de hipocinesia segmentar, expressos por maior coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos, evidenciaram mútua relação com o aumento do  $V_{maxE}$  e E/A e com redução da  $V_{maxA}$  e TD.

Depreende-se que, na MCD, o maior comprometimento da função sistólica do VE, expressa por volumes ventriculares mais elevados com contração segmentar menos uniforme e FE mais reduzida, relaciona-se, reciprocamente, a modificações envolvendo o enchimento diastólico, as quais são compatíveis com padrão pseudo-normal ou restritivo.

A presença de correlação entre indicadores diastólicos obtidos através do Doppler pulsado e variáveis hemodinâmicas foi referida na MCD, em poucos estudos. Pressão capilar pulmonar mais elevada associou-se a menor duração do TD, assim como à  $V_{maxE}$  mais elevada e a maior redução da  $V_{maxA}$  (143, 168). Vanoverschelde (144) evidenciou que o encurtamento do TRIV e a maior velocidade da onda E relacionavam-se a maior elevação da pressão capilar pulmonar e da pressão arterial pulmonar média. Recentemente, Pinamonti e colaboradores (151) identificaram, no estudo multicêntrico de 70 casos consecutivos, correlação direta de caráter independente entre TD e FE.

Esses resultados indicam que o comprometimento da função sistólica, na MCD, se faz acompanhar, reciprocamente, por distúrbios afetando o enchimento do VE,

possivelmente, pela interferência direta com o relaxamento e a complacência passiva da câmara ventricular e, em decorrência, de alterações relacionadas à pré e à pós-carga.

#### 4.5 - Estudo histopatológico

O estudo histopatológico baseado na biópsia endomiocárdica do VD revelou a presença de alterações envolvendo as células miocárdicas e a matriz intersticial, nos 2 grupos de pacientes.

A MCD determina manifestações estruturais inespecíficas, o que limitaria a valorização diagnóstica dos aspectos evidenciados. O miocárdio reage de forma semelhante à injúria celular, determinando padrões histopatológicos sem características patognomônicas.

A MCD exterioriza-se através de hipertrofia celular, fibrose intersticial ou por meio de alterações degenerativas compreendendo a fragmentação de miofibrilas, o apagamento de miofilamentos e a vacuolização do sarcoplasma (175, 199).

Manifestações histopatológicas foram identificadas em todos os casos examinados, não sendo evidenciada a presença de biópsias normais mesmo nos pacientes do grupo I, portadores de formas leves. As variáveis histopatológicas relacionadas à hipertrofia celular, fibrose, relação miócitos/fibrose e alterações degenerativas celulares foram avaliadas, respectivamente, quanto à intensidade e à distribuição e expressas através de escores semiquantitativos, os quais representaram os padrões predominantes em cada caso. A identificação de achados patológicos, em amostras de VD, comprova que a MCD, com grande freqüência, apresenta do ponto de vista estrutural caráter biventricular presenciado mesmo em fases evolutivas precoces.

Em nosso estudo, a hipertrofia constituiu-se na manifestação predominante, incidindo em todas as biópsias examinadas. Expressou-se pelo aumento do diâmetro celular com núcleo de grande dimensão, forma irregular e aspecto hiper Cromático. Considerou-se para análise, a determinação comparativa das dimensões do núcleo, visto que a dilatação ventricular, ao induzir o estiramento das estruturas teciduais, pode produzir diâmetros celulares aparentemente normais. A hipertrofia apresentou distribuição predominantemente focal, com aumento do núcleo até duas vezes o normal, na quase totalidade das biópsias.

A hipertrofia teria caráter compensatório, resultando da aposição de novas miofibrilas à estrutura do miócito (218). Desenvolver-se-ia em resposta à lesão celular e à perda funcional de elementos contráteis, embora possa decorrer, diretamente, das alterações hemodinâmicas evidenciadas nessa patologia (214, 218, 239) A hipertrofia não compreenderia apenas o aumento do diâmetro celular, mas incluiria distúrbios ao nível dos receptores de membrana, dos canais iônicos, do transporte ativo de substâncias, do fluxo de energia entre mitocôndrias e miofibrilas e da própria configuração das proteínas contráteis (241). Em consequência, em etapas iniciais, os miócitos hipertrofiados mostram-se aptos a gerar energia contrátil, ainda que evidenciando redução na velocidade de contração (239). No entanto, nessas condições, o relaxamento miocárdico já evidencia considerável prolongamento. Os mecanismos moleculares e celulares, que determinam a gradual deterioração da performance global do VE, não são verdadeiramente conhecidos. Nas patologias, em que a hipertrofia é adequada, a tensão da parede torna-se normalizada e a função contrátil não é atingida (240). Na MCD, deduz-se que esse processo se torna insuficiente para manter a tensão parietal em níveis normais. As células hipertrofiadas entrariam em exaustão, passando a evidenciar depressão do inotropismo. Em consequência, o *stress* parietal tenderia a

aumentar progressivamente, favorecendo, ainda mais, o desenvolvimento de hipertrofia e de dilatação da câmara (239). A disfunção ventricular instalar-se-ia, em parte, na dependência do número de células que permanecessem íntegras após a injúria inicial. Nessa situação, os miócitos não lesados desenvolveriam hipertrofia em resposta à sobrecarga de volume imposta (241). Nas formas terminais de MCD, a miosina e o processo de ativação dos miofilamentos estariam alterados estrutural e funcionalmente com decréscimo da ATPase miofibrilar (242). Ocorre que os estudos realizados em nível bioquímico e molecular consideram fragmentos obtidos de pacientes submetidos à transplante cardíaco, não estendendo a análise histoquímica a formas evolutivas iniciais, o que restringiria, em grande parte, suas conclusões. É possível que a sobrevida dos miócitos esteja reduzida na MCD, em fases evolutivas precoces (239). O progresso da doença resultaria de modificações quantitativas, assim como de distúrbios afetando a composição e a função celular (239, 241).

Estudo baseado em corações necropsiados (134) demonstrou que os pacientes, que tinham apresentado maior sobrevida após o surgimento de insuficiência cardíaca, evidenciavam maior grau de hipertrofia e maior espessura parietal. Sugeriu-se, em conseqüência, que a habilidade do coração em desenvolver hipertrofia adequada, capaz de reduzir o *stress* parietal imposto pela dilatação, teria implicação prognóstica significativa. No entanto, a relação entre hipertrofia celular e sobrevida não foi confirmada em investigações subseqüentes baseadas em biópsias endomiocárdicas (100, 220, 222), exceção feita ao estudo de Tanganelli e colaboradores (223).

Em nosso estudo, o grau de hipertrofia mostrou-se semelhante nos 2 grupos, não se relacionando, portanto, ao quadro clínico e funcional exibido pelos pacientes. Resultados concordantes foram obtidos por Nakayama (221), na análise comparativa,

através de microscopia ótica, do diâmetro celular em 22 pacientes com MCD e FE média de  $35\pm 13\%$ , divididos em 2 grupos, de acordo com a classe funcional NYHA. Kunkel (200), por meio de microscopia eletrônica, evidenciou diferença significativa em pacientes com MCD e insuficiência cardíaca, agrupados de acordo com os mesmos critérios, concluindo que diâmetros celulares mais elevados se associavam a formas clinicamente mais graves. Mall (215) identificou, no estudo de 57 pacientes, à microscopia ótica, medidas morfométricas mais elevadas em pacientes com FE inferior a 45%. Tanganelli (223) observou maior área celular em indivíduos com idade mais avançada e maior intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o momento do diagnóstico. As discordâncias evidenciadas devem-se, a diferenças metodológicas relacionadas à análise histopatológica e à seleção dos pacientes.

A presença de fibrose intersticial foi registrada em 15 casos, sendo, em todos, de leve intensidade, distribuição irregular e aspecto fino. Sua detecção baseou-se na deposição de colágeno no interstício celular, em pequenos focos corados pelo elástico de van Gieson, interrompendo de forma parcial e descontínua a contigüidade entre os miócitos. Embora, predominantemente pericelular, assumiu, por vezes, localização perivascular e endocárdica ou aspecto de fibrose reparativa, em áreas nas quais os miócitos foram substituídos por colágeno. Essas manifestações costumam ser circunscritas na MCD, ao contrário da cardiopatia isquêmica, na qual assumem maior dimensão (199, 217). Esse processo é, ocasionalmente, acompanhado por proliferação fibroblástica traduzida por hiper celularidade intersticial.

A estimativa da fibrose sofre direta influência do método de coloração adotado. O tricrômico de Masson, amplamente utilizado, tende a superestimar o colágeno presente no interstício. Por seu caráter regressivo, altamente sensível a variações de pH,

reage também com glicosaminoglicanas e outros mucopolissacarídeos presentes na matriz (188, 199). Nesse estudo, optou-se pelo elástico de van Gieson, o qual reage, especificamente, com o colágeno, elemento considerado como sensível marcador de anormalidades envolvendo o interstício celular, pela sua menor vulnerabilidade em relação a outros componentes estruturais (188).

A participação do colágeno na fisiopatologia da MCD vem sendo enfatizada nos últimos anos. De acordo com os estudos desenvolvidos por Weber (135, 136), a viabilidade do miocárdio não estaria condicionada somente à integridade celular ou vascular, mas dependeria, em grande parte, das características da matriz intersticial. Composta de fibras colágenas, essa estrutura fornece suporte aos miócitos e capilares, sendo responsável pela manutenção da arquitetura tecidual. Na MCD, observam-se anomalias ao nível do endomísio, fina rede de colágeno, que conecta as células entre si e essas aos capilares. A adequação do processo contrátil, assim como o relaxamento e a complacência da fibra miocárdica, dependeria, em parte, da integridade dessas estruturas. Através da aplicação de técnicas eletroforéticas adaptadas à imuno-histoquímica, evidencia-se, nessa entidade, decréscimo de colágeno tipo I e predomínio de fibras finas, formadas por colágeno tipo III, dotadas de maior distensibilidade, mas que romperiam, quando submetidas a elevado nível de tensão, acarretando deslizamento dos miócitos e conseqüente modificação da geometria do VE (136). Possíveis distúrbios afetando os fibroblastos e a síntese de colágeno favoreceriam a instalação e a progressão da fibrose intersticial, determinando aumento da rigidez miocárdica (136). Essa teoria atribui, desse modo, as anomalias funcionais evidenciadas na MCD, ao comprometimento da matriz intersticial e de seus elementos, contrapondo-se à concepção, que considera como fator primário, a lesão dos miócitos e dos processos subcelulares relacionados ao inotropismo e lusitropismo (83, 90, 92, 137, 154, 155, 218).

O conteúdo de tecido fibroso estaria proporcionalmente aumentado no miocárdio de corações com MCD (214). A lesão celular constituir-se-ia em estímulo para o desenvolvimento de fibrose, a qual teria finalidade reparativa. Por outro lado, o próprio processo de dilatação ventricular estimularia a síntese de colágeno quer, diretamente, pela elevação do *stress* parietal, quer através da ativação de mecanismos neuro-hormonais (218). A fibrose intersticial forma verdadeiras bainhas, que envolvem, individualmente, os miócitos ou feixes de fibras miocárdicas (216). Esse processo poderia causar inibição das trocas iônicas e moleculares entre as células e os capilares, assim como induzir atrofia secundária dos miócitos, culminando, em certos casos, com necrose dessas estruturas (218).

Na presente investigação, a análise realizada não evidenciou diferença estatística relacionada ao grau de fibrose, nos 2 grupos estudados. Os pacientes com disfunção severa do VE não manifestaram maior gravidade, quanto à distribuição e à intensidade da fibrose, em relação às formas iniciais, quando avaliados com base na biópsia endomiocárdica do VD. Considerando-se que, na MCD, a hipertrofia celular costuma predominar sobre o conteúdo de colágeno (199, 201, 214), foram atribuídos escores à relação entre áreas contendo, respectivamente, miócitos e fibrose, nos diferentes quadrantes do campo microscópico, com a finalidade de valorizar essa manifestação patológica, quando da determinação do escore final. No entanto, os escores M/Fb evidenciados em cada grupo não diferiram de forma significativa entre si.

De acordo com esses resultados, graus mínimos de fibrose ou mesmo a sua ausência são observados em biópsias endomiocárdicas de formas graves de MCD, conforme já assinalado na literatura (199, 200, 220). No estudo de Nakayama (221), os pacientes em classe funcional III/IV NYHA apresentaram maior conteúdo de fibras

colágenas, cuja magnitude exibiu correlação direta com o grau de hipertrofia celular. Kunkel (200), em investigação preliminar com microscopia eletrônica, identificou resultados semelhantes. Mall (215) evidenciou maior volume de tecido fibroso intersticial no grupo de pacientes com FE reduzida. Os mesmos autores, (220), conjuntamente com Figulla (100), em trabalhos subseqüentes, concluíram que o grau de fibrose não contribuiria, de forma significativa, para a determinação do prognóstico a longo prazo, contrariando resultados preliminares, referidos por Shirey(219).

O conteúdo de tecido fibroso, em biópsias endomiocárdicas, tem se mostrado pouco representativo daquele presente em todo o miocárdio ventricular (201, 215, 216, 220). Sua pronunciada variação topográfica favoreceria o erro de amostragem, tornando, provavelmente, necessária a retirada de fragmentos de pontos distintos da câmara ventricular. A margem de erro evidenciada em biópsias de VE seria de 43% (215), muito superior àquela relacionada à hipertrofia e ao volume de miofibrilas. O caráter focal da fibrose limitaria determinações mais precisas, quer por morfometria, quer por método semiquantitativo. A validação seria dificultada, em relação à necrópsia, em decorrência da autólise (100). Esses aspectos justificariam a discordância observada nas conclusões dos diversos estudos de correlação.

Alterações degenerativas celulares foram individualizadas num número reduzido de biópsias, incidindo em apenas um paciente do grupo I e em 5, do grupo II. A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre os grupos. A degeneração envolvendo os miócitos apresentou caráter parcial e distribuição focal, compreendendo perda de elementos contráteis, traduzida por miofibrilas em fragmentação, desaparecimento de miofilamentos e vacuolização sarcoplasmática. Não foi evidenciada miocitólise em nenhum dos casos.

Essas manifestações indicam, possivelmente, exaustão do processos celulares, constituindo-se em achado inespecífico em pacientes com insuficiência cardíaca (215, 218), o que poderia explicar sua quase ausência nos pacientes do grupo I. Todavia, não foram evidenciadas na totalidade dos casos clinicamente descompensados. Os mecanismos responsáveis pela deficiente síntese e pela aumentada degradação de proteínas contráteis não são exatamente conhecidos. Seriam decorrentes do efeito exercido pela disfunção ventricular e pela sobrecarga de volume sobre as miofibrilas (218). A degeneração celular com decréscimo de miofibrilas por unidade de área associou-se, em alguns estudos, à depressão da contratilidade miocárdica (138, 215, 218). Keren (129) observou que o grau de perda de miofilamentos era significativamente maior nos casos de MCD com grave disfunção do VE e grande aumento dos volumes ventriculares, em relação às formas "moderadamente dilatadas" e aos casos com miocardiopatia restritiva. Nakayama (221) não evidenciou diferenças quanto à presença de degeneração celular, em pacientes em classe funcional II NYHA, em relação àqueles em classe III/IV. Figulla (100) constatou que a redução do volume de miofibrilas se associou à deterioração hemodinâmica e a maior mortalidade a longo prazo. Esses resultados não foram, entretanto, reproduzidos por outros pesquisadores (220, 222).

O emprego da microscopia ótica para a avaliação da densidade de miofibrilas poderia trazer limitações, por não possibilitar a exata diferenciação entre a redução causada pela rarefação desses elementos e aquela determinada pelo decréscimo de outras organelas subcelulares (100). Resultados divergentes decorreriam de variação histopatológica e de diferenças relacionadas à metodologia adotada.

O escore final, determinado pela soma dos escores específicos, evidenciou acometimento estrutural de grau leve ou moderado em todos os pacientes. Não se

observou diferenças significativas entre os grupos, em relação ao escore final e à severidade do quadro histopatológico. Embora os grupos representem, essencialmente, formas clínicas com progressivo comprometimento anátomo-funcional do VE, a biópsia não se mostrou, em nosso estudo, capaz de diferencia-los com base na análise de variáveis morfológicas.

#### **4.6 - Análise da correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE**

Os distúrbios, que afetam o desempenho global do VE na MCD, refletiriam anomalias estruturais envolvendo o tecido miocárdico. A biópsia endomiocárdica possibilitaria, a partir de material obtido *in vivo*, analisar de forma simultânea a interação entre elementos histopatológicos e indicadores de função ventricular. No entanto, na presente investigação, não se observou correlação significativa entre escores histopatológicos e índices de função sistólica e diastólica do VE.

Estudos preliminares utilizando microscopia eletrônica são referidos na literatura, com o objetivo de avaliar a severidade da doença com base no exame de biópsias endomiocárdicas. Kuhn (110), através da aplicação de escores semiquantitativos, não evidenciou diferenças clínicas e hemodinâmicas entre grupos com comprometimento histopatológico de grau distinto, embora tenha identificado taxas de mortalidade significativamente maiores naqueles com escores mais elevados. Kunkel (200) observou correlação inversa entre FE e alterações ultra-estruturais identificadas à biópsia, ainda que registrasse casos isolados, em que manifestações histopatológicas severas estiveram associadas a menor comprometimento funcional do VE. Esses resultados não foram confirmados por Baandrup e colaboradores (201), na revisão de biópsias de VD e VE de portadores de MCD, os quais não evidenciaram correlação significativa entre variáveis

hemodinâmicas e índices morfométricos indicativos do grau de hipertrofia e do conteúdo de colágeno.

Em decorrência da variação topográfica apresentada pelo tecido miocárdico, considera-se que a microscopia eletrônica traria limitações ao restringir a análise a áreas menores. Nos últimos anos, os estudos de correlação morfo-funcionais tem utilizado, preferencialmente, a microscopia ótica, na tentativa de minimizar o erro de amostra. Tal metodologia foi utilizada, inicialmente, com essa finalidade, por Mall e colaboradores (215), os quais, a partir de biópsias de VE, evidenciaram forte correlação entre o decréscimo da FE e a severidade das manifestações histopatológicas relacionadas, sobretudo, à redução de miofibrilas. Investigações subseqüentes, empregando métodos morfométricos ou semiquantitativos, aplicados, predominantemente, em biópsias de VD, mostraram resultados divergentes. Shanes (224) evidenciou correlação inversa entre FE e tecido fibroso, determinado por sistema de escores, não constatando significância no confronto com outras variáveis morfológicas. Zimmer (218), embora tenha identificado a redução de miofibrilas e o aumento do diâmetro celular como fatores determinantes independentes do grau de disfunção ventricular, fundamentou sua análise, simultaneamente, em biópsias de corações com outras patologias. No estudo de Nakayama (221), os pacientes com maior proliferação de fibras colágenas apresentaram significativa redução da contratilidade do VE, resultando em FE mais reduzida e maior elevação do *stress* parietal. Tanganelli (223) observou correlação positiva da área celular com o volume diastólico final do VE e negativa com a FE. Bortone (142), com o objetivo de avaliar a interação entre manifestações estruturais e as propriedades elásticas passivas do miocárdio, observou relação exponencial entre fibrose intersticial e a constante de rigidez miocárdica.

Outros estudos, todavia, registraram ausência de correlação entre indicadores de função sistólica e variáveis histopatológicas, confirmando resultados preliminares (201) com microscopia eletrônica. Em seu estudo evolutivo, Figulla (100) não identificou relação entre índices hemodinâmicos e medidas morfométricas determinadas em biópsias de VD e VE. Graus mais acentuados de fibrose intersticial não foram, igualmente, acompanhados por maior comprometimento da função sistólica do VE (216), e tampouco, associaram-se à padrão diastólico restritivo (151), em estudos recentes.

A divergência observada entre os resultados decorreria, em grande parte, das limitações impostas pelo método. A biópsia endomiocárdica, mesmo em múltiplas amostras, forneceria material escasso, se comparado à área total do miocárdio. Embora a doença tenha caráter difuso, existiria considerável variação topográfica, sobretudo, relacionada à fibrose intersticial e às alterações degenerativas celulares. A presença ou não de correlação morfo-funcional significativa é registrada pelos diversos estudos, independente da câmara biopsiada ou da metodologia empregada para análise e quantificação dos achados patológicos. Diferenças quanto à definição dos elementos teciduais e à seleção dos pacientes favoreceriam resultados pouco uniformes e conclusões discordantes. Os estudos realizados até o momento abordam, predominantemente, a correlação de variáveis histopatológicas com índices de função sistólica do VE, em pacientes com FE reduzida, sem muitas vezes excluir casos com outras patologias associadas, limitando, desse modo, suas conclusões a essas formas clínicas.

Nessa investigação, objetivamos ampliar a análise da correlação entre o comprometimento funcional do VE e as alterações histopatológicas, incluindo também formas evolutivas iniciais e considerando indicadores de função sistólica e de função diastólica. A análise de nossos resultados indica que a biópsia endomiocárdica do VD

é capaz de evidenciar manifestações patológicas, tanto nas formas clínicas sem história de insuficiência cardíaca e menor comprometimento da função ventricular, como naquelas em que a doença determina grave deterioração funcional do VE com sinais de descompensação. Não obstante, em nosso material, o estudo histopatológico baseado na biópsia endomiocárdica não apresentou, através dos elementos individualizados, correlação significativa com índices de função sistólica e de função diastólica do VE. Concluímos que a biópsia endomiocárdica não evidencia, na MCD, diferenças comparativas entre as formas com e sem história de insuficiência cardíaca, assim como o comprometimento da função ventricular esquerda não se relaciona reciprocamente às alterações histopatológicas identificadas através desse método.

## **5 - CONCLUSÕES**

O estudo realizado sobre a MCD permite concluir que:

### **5.1 - Em relação à função sistólica do VE:**

5.1.1 - Os pacientes do grupo I, sem história de insuficiência cardíaca, evidenciaram valores médios do IVDF e IVSF discretamente elevados, com FE entre 45% e 57%;

5.1.2 - Os pacientes do grupo II, com história de insuficiência cardíaca, apresentaram, em comparação com o grupo I, IVDF e IVSF significativamente mais elevados e FE significativamente mais reduzida, entre 27% e 36%;

5.1.3 - A análise da contratilidade segmentar do VE revelou redução do percentual de encurtamento dos eixos, configurando hipocinesia difusa em ambos os grupos, sendo significativamente mais severa e menos uniforme no grupo II;

5.1.4 - Houve correlação inversa significativa entre a FE e o coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos, ou seja, o agravamento da função sistólica relacionou-se à contração menos homogênea dos segmentos ventriculares.

### **5.2 - Em relação à função diastólica do VE:**

5.2.1 - Mostrou-se comprometida em ambos os grupos, evidenciando, através do ecoDopplercardiograma, múltiplos distúrbios;

5.2.2 - No grupo I, presenciou-se relaxamento anormal e padrão pseudo-normal;

5.2.3 - No grupo II, identificaram-se padrões pseudo-normal, restritivo e relaxamento anormal;

5.2.4- Os padrões diastólicos não se associaram de forma significativa com os grupos estudados .

**5.3 - Em relação a correlação entre índices de função sistólica e de função diastólica do VE:**

5.3.1 - A deterioração da função sistólica relacionou-se, através de indicadores cineangiográficos, a distúrbios da função diastólica, expressos por modificações recíprocas envolvendo a curva da velocidade de fluxo mitral e os respectivos índices ecoDopplercardiográficos;

5.3.2 - Observou-se correlação direta significante entre FE e VmaxA e TD, entre IVDF e VmaxE, entre IVSF e VmaxE e E/A, entre o coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos e VmaxE e E/A;

5.3.3 - Registrou-se correlação inversa significante entre FE e E/A, entre IVDF e TD, entre IVSF e VmaxA e TD e entre o coeficiente de variação do percentual de encurtamento dos eixos transversos e VmaxA e TD.

#### **5.4 - Em relação ao estudo histopatológico:**

5.4.1 - A biópsia endomiocárdica do VD evidenciou alterações histopatológicas compatíveis com hipertrofia de células miocárdicas, fibrose intersticial e degeneração celular, não identificando, entre os grupos, diferenças significativas quanto à intensidade e à distribuição das lesões.

#### **5.5 - Em relação a correlação entre variáveis histopatológicas e índices de função sistólica e de função diastólica do VE:**

5.5.1 - As variáveis histopatológicas individualizadas não apresentaram correlação significativa com indicadores de função sistólica e de função diastólica do VE.

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-673.
2. Report of a WHO expert committee. *Cardiomyopathies*. Geneve: WHO Health Technical Report Series, 1984:3-72.
3. Gillum RF. Idiopathic cardiomyopathy in the United States 1970-1982. *Am Heart J* 1986;111:752-755.
4. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton IJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;80: 564-572.
5. Abelman WH, Lorell B. The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1219-1239.
6. Josserand E, Gallavardin L. De l'asystole progressive de jeunes sujets par myocardite subaigüe primitive. *Arch Gen de Med* 1901;78: 684-704.
7. Whittle CH. Idiopathic hypertrophy of heart in young man. *Lancet* 1929; 1:1354-1355.
8. Hyman AS, Personnet AE. Myocardosis. *JAMA* 1930;94:1645-1646.
9. Von Bonsdorff B. Myocardial disease of unknown cause. *Acta Med Scand* 1939; 100:403-408.
10. Levy RL, Von Glahn WC. Cardiac hypertrophy of unknown cause. *Am Heart J* 1944;28:714-741.

11. Blakenhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardosis. A clinicopathological appraisal. *Circulation* 1956; 13:217-233.
12. Christian H. Clinically the myocardium. *Arch Int Med* 1950;86:491-497.
13. Mattingly TW. The clinical and hemodynamic features of primary myocardial disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1959;70:132-141.
14. Brigden W. Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957;273:1179-1184.
15. Goodwin JF, Gordon H, Hollmann A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1961;1:69-79.
16. Goodwin JF. Cardiac function in primary myocardial disorders. *Br Med J* 1964; 1:1527-1533.
17. Goodwin JF. Congestive and hypertrophic cardiomyopathies: a decade of study. *Lancet* 1970; 2:731-739.
18. Goodwin JF, Oakley C. The cardiomyopathies. *Br Heart J* 1972;34: 545-552.
19. Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;48:1-18.
20. Goodwin JF. Cardiomyopathies and specific heart muscle diseases: definition, terminology and classification. In: Goodwin JF, ed. *Heart muscle disease*. Lancaster: MTP Press Limited, 1985:1-5.
21. Fitchett DH, Sugrue DD, MacArthur CG, Oakley CM. Right ventricular dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984;51:25-29.
22. Davies MJ. The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1984; 8:363-393.
23. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-1355.
24. Brandenburg RO. Dilated cardiomyopathy. Clinical aspects, treatment and prognosis. In: Goodwin JF, ed. *Heart muscle disease*. Lancaster: MTP Press Limited, 1985: 75-86.
25. Kopecky SL, Gersh BJ. Dilated cardiomyopathy and myocarditis: natural history, etiology, clinical manifestations and management. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12:569-647.
26. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels W, Abelmann WH, Harlan WR. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1458-1466.

27. Torp A. Incidence of congestive cardiomyopathy. *Post Grad Med J* 1978; 54: 435-437.
28. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T. Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 1984;52:327-331.
29. Williams DJ, Olsen EGJ. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1985;54:153-155.
30. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987; 316:1186-1191.
31. Valantine AH, Hunt SA, Fowler MB, Billingham ME, Schroeder JS. Frequency of familial nature of dilated cardiomyopathy and usefulness of cardiac transplantation in this subset. *Am J Cardiol* 1990; 63:959-963.
32. Michels W, Moll PR, Miller FA, Tajik AJ, Driscoll DJ, Chu JS, Burnett JC, Chasebro JH, Rodeheffer RJ, Tazelaar HD. The frequency of family dilated cardiomyopathy in a serie of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326: 77-82.
33. Urie PM, Billingham ME. Ultrastructural features of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:325-327.
34. Goodwin JF. Thirty years of cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathy*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:1-4.
35. DeMaria R, Accini R, Baroldi G, Repossini A, Garino-Canina G, Caroli A, Vago T, Bevilaqua M, Pellegrini A. Catecholamines, beta-receptors and morphology in dilated cardiomyopathy: a preliminary report. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathy*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:257-265.
36. Olsen EGJ. Dilated(congestive) cardiomyopathy. Pathology, causes and relation to myocarditis. In: Goodwin JF, ed. *Heart muscle disease*. Lancaster: MTP Press Limited, 1985:57-74.
37. Factor SM, Sonnenblick EH. Microvascular spasm in the cardiomyopathic syrian hamsters as a cause of focal necrosis and myocardial failure. In: Kawai C, Abelmann WH, eds. *Pathogenesis of myocarditis and cardiomyopathy*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1987:63-78.
38. Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987; 61:70-76.
39. Movsesian MA, Bristow MR, Kroll J.  $Ca^{2+}$  uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989; 65:1141-1144.

40. Mosseri M, Schaper J, Admon D, Hasin Y, Gotsman M, Sapoznikov D, Pickering JG, Yarom R. Coronary capillaries with congestive cardiomyopathy or angina pectoris with patent main coronary arteries. *Circulation* 1991;84:203-210.
41. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gertenblith G. Altered myocardial high energy phosphates metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;122:795-801.
42. Leier CV. Myocardial reperfusion and metabolism in dilated cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathy*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:190-200.
43. Cannon RO, Cunnion RE, Parrillo JE, Palmeri ST, Tucker EE, Schenke WH, Epstein SE. Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10: 1190-1200.
44. Olsen EGJ. Myocarditis - a case of mistaken identity. *Br Heart J* 1983; 50:303-311.
45. O'Connell JB. Evidence linking viral myocarditis to dilated cardiomyopathy in humans. In: Robinson JA, O'Connell JB, eds. *Myocarditis: precursor of cardiomyopathy*. Lexington: Collamore Press, 1983:83-108.
46. MacArthur CGC, Tarin D, Goodwin JF, Halliidge-Smith KA. The relationship of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1984; 5:1023-1025.
47. Lowry PJ, Littler WA. Dilated (congestive) cardiomyopathy - the evidence for and against a disorder of cellular immunity and infection. In: Goodwin JF, ed. *Heart muscle disease*. Lancaster: MTP Press, 1985:263-271.
48. Bolte HD. Dilated (congestive) cardiomyopathy - arguments for immunological relevance. In: Goodwin JF, ed. *Heart muscle disease*. Lancaster: MTP Press, 1985: 273-284 .
49. Fallon JT. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: different stages of the same disease? In: Waller B. *Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology*. *Cardiovascular Clinics* 1987; 18:155-162.
50. O'Connell JB. The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J* 1987; 14:268-275.
51. Gravanis MB, Ansari AA. Idiopathic cardiomyopathies. A review of pathologic studies and mechanisms of pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:915-929.
52. Goodwin JF. Myocarditis and perimyocarditis. Historical survey, epidemiology and clinical features. *Eur Heart J* 1987;8 (suppl J) : 7-9.
53. Remes J, Helin M, Vaino P, Rautio P. Clinical outcome and left ventricular function 23 years after acute Coxsackie virus myopericarditis. *Eur Heart J* 1990; 11:182-188.

54. Caforio ALP, Stewart JT, McKenna WJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Rational treatment awaits better understanding of pathogenesis. *Br Med J* 1990; 300:890-891.
55. Peters NS, Poole-Wilson PA. Myocarditis - continuing clinical and pathologic confusion. *Am Heart J* 1991;121:942-946.
56. Bender JR. Idiopathic dilated cardiomyopathy. An immunologic, genetic or infectious disease or all of the above? *Circulation*1991; 83:704-706.
57. Huber SA. Viral myocarditis: a tale of two diseases. *Lab Invest* 1992; 66:1-3.
58. Woodruff JF. Viral myocarditis: a review. *Am J Pathol* 1980;101:425-484.
59. Reyes MP, Lerner AM. Coxsackie virus myocarditis with special reference to acute and chronic effects. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 373-394.
60. Eggers HJ, Mertens TH. Viruses and myocardium: notes of a virologist. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J):129-133.
61. Helin M, Savola J, Lapinleimu K. Cardiac manifestations during a Coxsackie B5 epidemic. *Br Med J* 1968;3:97-99.
62. Orinies E. The late cardiac prognosis after coxsackie B infection. *Acta Med Scand*1968;183:235-237.
63. Kieling PJ, Lukaszuk A, Sodha N, Caforio ALP, Bent S, Mowbray JF , Davies MJ, Booth JC, McKenna WJ. Serological evaluation of the role of enteroviral infection in idiopathic dilated cardiomyopathy a matched-case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21(supplA):21A.
64. Cambridge G, MacArthur CGC, Waterson AP, Goodwin JF, Oakley CM Antibody to coxsackie viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979; 41:692-696.
65. Muir P, Nicholson F, Tilzey AJ, Signy M, English TA, Banatvala JE. Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enteroviral infection. *Lancet* 1989; 1: 804-807.
66. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC. Detection of coxsackie B virus specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1:1120-1123.
67. Bowles NE, Rose ML, Taylor P, Banner N, Morgan-Capner P, Cunningham L, Archard LC, Yacoub LA. End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enteroviral RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 1989; 80:1128-1136.

68. Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia WK, McLaughlin PR, Liu P, Liew CC. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1990;82:8-16.
69. Tracy S, Wiegand V, MacMacnus B, Gauntt C, Pallansch M, Beck M, Chapman N. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic dilated cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 : 1688-1694.
70. Grazzo M, Arbustini E, Diegoli M, Percivalle E, Ratti G, Bramerio M, Gavazzi A, Vigano M, Milanesi G. Search for Coxsackie B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992;69:658-664.
71. Kieling PJ, Jeffery S, Caforio ALP, Taylor R, Botazzo GF, Davies M J, McKenna WJ. Similar prevalence of enteroviralgenoma within the myocardium from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and controls by the polymerase chain reaction. *Br Heart J* 1992;68:554-559.
72. Wilson FM, Miranda QR, Chason JL, Lerner AM. Residual pathological changes following murine Coxsackie A and B myocarditis. *Am J Pathol* 1969;55:253-265.
73. Matsumori A, Kawai C. Experimental animal models of viral myocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(suppl):383-388.
74. Huber SA, Lodge PAM, Herzum M, Estein M, Olszewski J. The role of lymphocytes in the pathogenesis of Coxsackie B3 myocarditis: In: Kawai C, Abelmann WH, eds. Pathogenesis of myocarditis and cardiomyopathy. Tokyo: University of Tokyo Press, 1987:9-21.
75. Maisch B, Deeg P, Liebau G, Kochsiek K. Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;52:1072-1078.
76. Limas CJ, Limas C. HLA antigens in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1989; 62:379-383.
77. Anderson JL, Carlquist JF, Murray MB, O'Connell JB. HLA haplotype in idiopathic dilated cardiomyopathy: genetically determined immune response factors of etiologic importance? In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. Advances in cardiomyopathy. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:199-208.
78. Herskowitz A, Ansari A A, Neumann DA, Beschoner WE, Rose NR , Soule LM, Burek CL, Sell KW, Baughmann KL. Induction of histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a non-histologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:624-632.
79. Hufnagel G, Maisch B. Expression of MHC class I and class II antigens and the IL-2 receptor in rejection, myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 12 (suppl D):137-140.

80. Fowles RE, Bieber C, Stinson E. Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59:483-491.
81. Eckstein R, Mempel W, Bolte HD. Reduced suppressor cell activity in congestive cardiomyopathy and in myocarditis. *Circulation* 1982; 65:1224-1229.
82. Anderson JL, Carlquist JF, Higashikubo R. Quantification of lymphocytes subsets in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:1550-1555.
83. Maisch B, Bauer E, Cirsi M, Kochsiek K. Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in Cocksackie-B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. *Circulation* 1993; 87 (suppl IV): IV-49-IV-65.
84. Itagaki T, Yamakawa K, Ono S, Yoshinaga T, Umemoto S, Fukuta S, Kuwukawa R. Dilated cardiomyopathy associated with natural-killer cell deficiency. *Am Heart J* 1988; 115:1326-1328.
85. Sanderson JE, Koech D, Qjiambo H. T-lymphocytes subsets in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:755-758.
86. Herskowitz A, Neumann DA, Ansari AA. Concepts of auto-immunity applied to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1385-1388.
87. Hammond EH, Manlove RL, Anderson JL. Predictive value of immunofluorescence and electron microscopic evaluation of endomyocardial biopsies in the diagnosis of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1987; 114:1055-1065.
88. Caforio ALP, Bonifacio E, Stewart T, Neglia D, Parodi O, Bottazzo JF, McKenna WJ. Novel-organ specific circulating cardiac auto-antibodies in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 1527-1534.
89. Caforio ALP, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo JF, McKenna WJ, Schiaffino S. Identification of alpha and beta cardiac myosin heavy chain isoforms as major auto-antigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85:1734-1742.
90. Limas JL, Goldenberg IF, Limas C. Effects of antireceptor antibodies in dilated cardiomyopathy on the cycling of cardiac beta-receptor. *Am Heart J* 1991;122:108-114.
91. Klein R, Spiel N, Kleman U, Hassenstein P, Berg PA. Relevance of antimithochondrial antibodies in cardiac disease. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J): 223-226.
92. Schulthëiss HP. Disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy due to auto-immunological mechanisms. *Circulation* 1993;87(suppl IV):IV-43-IV-48.

93. Levy G, Voleterrani M, Marangoni S, Arosio G, Quadri A. Coxsackie viral heart disease: 15 years after. *Eur Heart J* 1988;9: 1303-1307.
94. Dec JW, Palaciòs IF, Fallon JT, Aretz T, Mills J, Lee DCS, Johnson RA. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathy. Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312:885-890.
95. Quigley RJ, Richardson PJ, Many BT, Olsen EGJ, Monagnam MJ, Jackson G, Jewitt DE. Long term follow-up of acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J):39-42
96. Camerini F, Bussani R, Lardieri G, Mestroni L, Miani D, Pinamonti B, Galvi A, Silvestri F, Sinagra G. Clinical aspects and the haemodynamics in the follow-up of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1991;12(suppl D):193-196.
97. Fowles RE. Natural history and prognosis of overt dilated cardiomyopathy. In Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathy*. Berlin-Heideberg: Springer-Verlag, 1990:337-346.
98. Stewart RAH, McKenna WJ, Oakley CM. Good prognosis for dilated cardiomyopathy without heart failure and arrhythmia. *Quart J Med* 1990; 74:309-318.
99. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987;58:393-399.
100. Figulla HR, Rahlf G, Nieger M, Luig H, Kreuzer H. Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 71:1095-1104.
101. Keogh AM, Freund J, Baron DW, Hackie JB. Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61:418-422.
102. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh B J. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;117:117-123.
103. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani E, Tajik AJ, Branderburg RO, Frye R L. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:523-531.
104. Kuhn H, Becker R, Fisher J. Studies on the etiology, the clinical course and the prognosis of patients with dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1982;71:497-508.
105. Unverferth DV, Magoreien RD, Moecshberger ML, Baler PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-152.
106. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 8th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1979.

107. Szachcic J, Mossie BM, Kramer BL, Tapic N, Tahu J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55:1037-1042.
108. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichel N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:311-315.
109. Oakley CM. Prognosis in dilated cardiomyopathy related to left ventricular function, conduction defects and arrhythmia. In: Goodwin JF, Hjalmarson A, Olsen EGJ, eds. *Congestive cardiomyopathy*. Molndal: AB Hässle, 1981:249-255.
110. Kuhn H, Knieren HJ, Lösse B, Breithardt G, Köhler E, Seipel L. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy. *Post Grad Med J* 1978; 54:451-459.
111. Bersano EP, Zago AJ, Reali JT, Köhler I, Mattos AGV. Estudo hemodinâmico e cineangiográfico em pacientes com endomiocardiopatia primária congestiva. *Arq Bras Cardiol* 1981; 36:115-120.
112. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathy of the adult. *N Engl J Med* 1982; 307:1051-1058.
113. Hess OH, Turina J, Krayenbuhl H. Latente Kardiomyopathie fröform der Kongestiven Kardiomyopathie. *Schweiz Med Wochensch* 1981; 111:1959-1961.
114. Curtius JM, Sterchen V, Kuhn H, Loogen F. Verlaufbeobachtung bei latenter Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1984; 73:695-699.
115. Figulla HR, Kellermann AB, Stille-Siegener M, Hein A, Kreuzer H. Significance of coronary angiography, left heart catheterization and endomyocardial biopsy for the diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124:1251-1257.
116. Mattos BP. Miocardiopatia dilatada. Estudos das formas iniciais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Dissertação de Mestrado, 1985.
117. Gottlieb SS. Dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1993; 8:441-446.
118. Pinotti AF, Mattos BP, Stumpf A, Casco J, Zago AJ. Avaliação com ecoDoppler da função diastólica ventricular esquerda nas formas iniciais da miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (Supl II):183.
119. Yu P, Schreiner BE, Cohen J, Murphy GW. Idiopathic cardiomyopathy. A study of left ventricular function and pulmonary circulation. *Am Heart J* 1966; 71:330-344.
120. Hamby RI. Primary myocardial disease. A prospective clinical and hemodynamic evaluation in 100 patients. *Medicine* 1970;49: 55-78.

121. Fowler NO. Differential diagnosis of cardiomyopathies. *Prog Cardiovasc Dis* 1971; 114:113-128.
122. Kreulen TH, Gorlin R, Herman VH. Ventriculographic patterns and haemodynamics in primary myocardial diseases. *Circulation* 1973;47: 299-308.
123. Hayashida W, Kumada T, Nohara R, Tanio H, Kambayashi M, Ishikawa N, Nakamura Y, Himura Y, Kawai C. Left ventricular regional wall stress in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:2075-2083.
124. Hayashida W, Kumada T, Kohno F, Noda M, Ishikawa N, Kambayashi M, Kawai C. Left ventricular relaxation in dilated cardiomyopathy: relation to loading conditions and regional nonuniformity. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1082-1091.
125. Hirota H, Shimizu G, Kiyotaka K, Saito T, Kino M, Kawamura K. Mechanisms of compensation and descompensation in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:1033-1038.
126. Herman MV, Heinle RA, Klein MD, Gorlin R. Localized disorders in myocardial contractions. *N Engl J Med* 1967; 267 222-232.
127. Herman MV, Gorlin R. Implications of left ventricular asynergy. *Am J Cardiol* 1969; 23:538-547.
128. Shah PM. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echo* 1988; 1:20-30.
129. Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1992; 86:1622-1633.
130. Wallis DE, O'Connell JB, Henkin RE, Constanzo-Nordim MR, Scanlon PJ. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:674-679.
131. Ritchie JL, Clarke J, Reichenbach D. Congestive cardiomyopathy with segmental wall motion abnormalities and a non-uniform pattern of fibrosis. *Cath Cardiovasc Dis* 1979; 5:283-287.
132. Mathes P, Delius W, Wirtzfeld A, Blömer H. Regional left ventricular wall motion in congestive cardiomyopathy. In: Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ, eds. *Cardiomyopathy and endomyocardial biopsy*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1978: 196- 204.
133. Zucchi R, Barsotti A, Mariotti R, Biadi O, Balbarini A, Mariani M. Asynergy and left ventricular performance in dilative cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1987; 10:153-158.
134. Benjamin LJ, Schuster EH, Bulkley DH. Cardiac hypertrophy in idiopathic dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic study. *Circulation* 1981; 64:442-447.

135. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett Jr JC, Cruinckshank JM, Devereux RB, Giles TD, Korsgard N, Leier CV, Mendelsohn FAO, Motz WH, Mulvany MJ, Shauer BE. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:3-16.
136. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1637-1652.
137. Schoken DD, Moore JA, Kellerman SE, Douglas MA, Gardis AM. Myocyte and ventricular remodeling in end-stage cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86 (suppl I):1-425.
138. Keren A, Billingham ME, Weintraub D, Stinson EB, Popp RL. Mildly dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 72:302-309.
139. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation* 1983; 68:498-508.
140. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alteration in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979; 13:514-522
141. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A, Henry WL. Pulsed Doppler echocardiographic study of left ventricular filling in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58:143-147.
142. Bortone AS, Hess OM, Chiddo A, Gaglione A, Locuratolo N, Caruso G, Rizzon P. Functional and structural abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:613-623.
143. Lavine SJ, Arends D. Importance of left ventricular filling pressure of diastolic filling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64:61-65.
144. Vanoverschelde JLJ, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1288-1295.
145. David D, Lang RM, Neuman A, Sareli P, Marcus R, Spencer KT, Borow KM. Comparison of Doppler indexes of left ventricular diastolic function with simultaneous high fidelity left atrial and ventricular pressures in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64:1173-1179.
146. Weitzel LH, Patrocínio LLA, Moll F<sup>o</sup> JN, Carvalho Azevedo A. Avaliação ecoDopplercardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54:147-156.
147. Lavine SJ. Left ventricular diastolic function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 1991; 8:151-161.

148. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-447.
149. Werner JS, Schaefer C, Diercks R, Figulla HR. Clinical and prognostic implications of left ventricular filling abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86(suppl I):I-447.
150. Shen FW, Trimbouilloy C, Rey JL, Bandhuin JJ, Boehey S, Dufossé H, Lesbre JP. Prognostic significance of Doppler derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1524-1533.
151. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:808-815.
152. Litvin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl A):49A-55A.
153. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992; 117:502-510.
154. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, Kim AS, Glamann DB, Risser RC, Grayburn PA. Contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation* 1992;85:2132-2139.
155. Figueredo VM, Camacho SA. Basic mechanisms of myocardial dysfunction: cellular pathophysiology of heart failure. *Curr Opinion Cardiol* 1993; 8:369-375.
156. Harizi RC, Bianco JA, Alpern JS. Diastolic dysfunction of the heart in clinical Cardiology. *Arch Intern Med* 1987; 148: 99-109.
157. Nishimura RA, Housman PR, Hatle LK, Tajik J. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I: Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:71-81.
158. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik J. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II: Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.
159. Plotnick GD. Changes in diastolic function - difficult to measure, harder to interpret. *Am Heart J* 1989;118:637-641.
160. Gaasch WH, Cole JS, Quinones MA, Alexander JK. Dynamic determinants of left ventricular diastolic pressure-volume relations in man. *Circulation* 1975;51:317-323.
161. Izkandrian AS., Heo J, Segal BL, Askenase A. Left ventricular diastolic function: evaluation by radionuclide angiography. *Am Heart J* 1988; 115:924-929.

162. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function. Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:518-526.
163. Polick C, Fitzgerald P, Popp RL. Variability of digitized echocardiography: size, source and means of reduction. *Am J Cardiol* 1983; 51:576-582.
164. Rokey R, Kuo L, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determinations of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985;71:543-550.
165. Zoghbi WA, Bolli R. The increasing complexity of assessing diastolic function from ventricular filling dynamics. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:237-238.
166. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo J, Yoran C, Farter RWM, Yellin EL. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74:187-196.
167. Courtois M, Kovacs CJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation: importance of regional pressure gradients in the left ventricular during diastole. *Circulation* 1988;78:661-671.
168. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
169. Stoddart MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff JL, Mrosek DJ, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989;79:1226-1236.
170. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular hysiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:757-768.
171. Benjamin EJ, Levy DD, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, Komai K, Fuller DL, Sutton MSJ. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (The Frammingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70:508-515.
172. Schwinger RHG, Böhn M, Erdmann E. Inotropic and lusitropic dysfunction in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;123:116-128.
173. Konno S, Sakakibara S. Endomyocardial biopsy. *Chest* 1963;43:245-250.
174. Richardson PJ. King's endomyocardial bioptome. *Lancet* 1974;1:660- 663.
175. Olsen EGJ. Endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 1978;40:95-98.
176. Caves PK, Schultz WP, Dong Jr E, Stinson D, Shamway NE. New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 1974;33:264-267.

177. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978;41:887-892.
178. Edwards WD. Endomyocardial biopsy and cardiomyopathy. *Cardiovasc Rev & Reports* 1983;4:824-847.
179. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:971-979.
180. Aretz HT. Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy. *Med Clin North Am* 1986;70:1215-1236.
181. Camerini F, Salvi A, Sinagra G. Endomyocardial biopsy in dilated cardiomyopathy and myocarditis: which role? *Int J Cardiol* 1991; 31: 1-8.
182. Fowles RE, Anderson JL. Instruments and techniques for cardiac biopsy. In Fowles RE, ed. *Cardiac biopsy*. Mount Kisco, New York Futura Publishing Company, 1992:43-83.
183. Unverferth D, Baker PB. Value of endomyocardial biopsy. *Am J Med* 1986; 80:22-35.
184. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a Tertiary Referral Center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 : 43-47.
185. Richardson PJ, Olsen EGJ, Jewitt JE, Oram S. Percutaneous technique of left ventricular biopsy and comparison between left and right ventricular myocardial samples. *Br Heart J* 1975;37:556.
186. Baandrup PJ, Florio RA, Olsen EGJ. Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? A quantitative light microscopic study of single vs. multiple biopsies with the King's biptome. *Eur Heart J* 1982;3:171-178.
187. Weiland DS, Donaldson RF, Isner JM. How well does the endomyocardial biopsy represent the state of the heart? *Circulation* 1984; 70 ( suppl II):401.
188. Baandrup U, Olsen EGJ. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I. Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* 1981;45:475-486.
189. DecGW, Fallon JT, Southern JS, Palacios I. Borderline myocarditis: and indication for repeat endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:283-289.
190. Tazelaar HD, Billingham ME. Leucocytic infiltrates in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:405-412.
191. Billingham ME. Acute myocarditis: a diagnostic dilemma. *Br Heart J* 1987; 58:6-8.

192. Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a counter indication for repeat endomyocardial biopsy? *J Am Coll Cardiol* 1990;15:283-289.
193. MacKay EH, Littler WA, Sleight P. Critical assessment of endomyocardial biopsy. Assessment of cardiac biopsy. *Br Heart J* 1978;40:69-78.
194. Chow L, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:915-920.
195. Billingham ME. Some recent advances in cardiac pathology. *Hum Pathol* 1979; 10:367-386.
196. Nippoldt TB, Edwards MD, Holmes DR Jr, Reeder GS, Hartzler GO, Smith HC. Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1982 :57:419-425.
197. Spiegelhalter DJ, Stoven PGI. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med* 1983;2:33-40.
198. Olsen EGJ. The value of endomyocardial biopsies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1991;12(suppl J):10-12.
199. Hauck AJ, Edwards WD. Histologic examination of tissues obtained by endomyocardial biopsy. In:Fowler RE, ed. *Cardiac biopsy*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company, 1992: 95-153.
200. Kunkel B, Lapp H, Kober G, Kaltenbach M. Correlations between clinical and morphological findings and natural history in congestive cardiomyopathy. In: Kaltembach M, Loogen F, Olsen EGJ, eds. *Cardiomyopathy and endomyocardial biopsy*. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1978:271-285.
201. Baandrup U, Florio RA, Richardson PJ, Olsen EGJ. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. II. Comparison of histology and clinical haemodynamics information. *Br Heart J* 1981;45:487-493.
202. Edwards WD, Holmes DR, Reeder GS. Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. Quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc* 1982;57:419-425.
203. Parrillo WD, Aretz T, Palacios I, Fallon JT, Block PC. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. *Circulation* 1984;69:93-101.
204. Zee-Cheng CS, Tsai CC, Palmer DC, Codd JE, Pennington DG, Williams GA. High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:63-70.

205. Rose AG, Back W. Dilated congestive cardiomyopathy: a syndrome of severe cardiac dysfunction with remarkably few morphological features of myocardial damage. *Histopathology* 1985;9:367-379.
206. Mady C, Pereira Barretto AC, Bellotti G, Stolf N, Higuchi ML, Ianni B, Arteaga-Fernandez E, Britto-Vianna C, Lomelino SM, Pileggi F. Infiltrado linfocitário na miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1986;47:243-246.
207. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3-14.
208. Tazelaar HD, Billingham ME. Myocardial lymphocytes: fact, fancy or myocarditis. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1:47-50.
209. Chow LC, Dittrich HE, Shabetai R. Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1988; 109:535-539.
210. Myocarditis Treatment Trial (MTT) Investigators. Incidence and clinical characteristics of myocarditis. *Circulation* 1991; 84(suppl II):II-2.
211. Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should be treated? *Br Heart J* 1992; 68:346-347.
212. Pereira Barretto AC, Higuchi ML, Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C, Stolf N, Arteaga-Fernandez E, Pileggi F. Comparação entre alterações histopatológicas da miocardiopatia da doença de Chagas e cardiomiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52:79- 83.
213. Billingham ME. Histopathological diagnosis of acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathy*. Berlin-Heidelberg:Springer-Verlag, 1990:266-274.
214. Unverferth DV, Baker PB, Swift SE, Chaffee R, Feters JK, Uretsky BF, Thompson ME, Leier C. Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 57:816-820.
215. Mall G, Schwartz F, Derks H. Clinicopathologic correlations in congestive cardiomyopathy. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1982; 397 : 67-82.
216. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura N, Kumagai K, Kondoh N, Minamino T, Tsujimura E, Nagareda T, Kotoh K, Hoki N. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:628- 633.
217. Hare JM, Walford GD, Hruban RH, Hutchins GM, Deckers JW, Baughman KL. Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluations of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1318-1325.

218. Zimmer G, Zimmermann R, Hess OM, Schneider JK, Kübler W, Krayenbuehl HP, Hagl S, Mall G. Decreased concentrations of myofibrils and myofiber hypertrophy are structural determinants of impaired left ventricular function in patients with chronic heart diseases? A multiple logistic regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1135-1142.
219. Shirey EK, Proudfit WL, Hawk WA. Primary myocardial disease. Correlation with clinical findings, angiographic and biopsy diagnosis. *Am Heart J* 1980; 99:198-207.
220. Schwarz F, Mall G, Zebe H, Schmitzer E, Manthey J, Scheurlen H, Kübler W. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984; 70:923-928.
221. Nakayama Y, Shimizu G, Hirota Y, Saito T, Kino M, Kitaura Y, Kawamura K. Functional and histopathologic correlations in patients with dilated cardiomyopathy. An integrated evaluation by multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:186-190.
222. Popma JJ, Cigarroa RG, Buja M, Hillis LD. Diagnostic and prognostic utility of right-sided catheterization and endomyocardial biopsy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63:955-958.
223. Tanganelli P, Lenarda A, Bianciardi G, Salvi A, Silvestre F, Camerini F. Correlation between morphometric findings on endomyocardial biopsy and clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64:504-506.
224. Shanes GJ, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, Tsai CC, Saffitz JE, Isner J, Furner S, Subramanian R. Interobserver variability in pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75:401-405.
225. Billingham ME. Myocarditis and endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1989; 110:165-166.
226. Sones Jr FM, Shirey FK. Cinecoronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-743.
227. Judkins MP. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemora technics. *Radiology* 1967;89:815-825.
228. Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968;75:325-334.
229. Kennedy JW, Trenholme SE, Kasser IS. Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiocardiograms: a comparison of antero-posterior and right anterior oblique methods. *Am Heart J* 1970;80:343-353.

230. Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhão V, Goldberg H. From catheterization data to hemodynamic parameters. 3rd edition. Philadelphia: F A Davies, 1988.
231. Grossman W, Bain D. Cardiac catheterization, angiography and intervention. 4th edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
232. Kennedy JW, Baxley WA, Figley M, Dodge HT, Blackman JR. Quantitative angiocardiology. The normal left ventricular in man. *Circulation* 1966;34:272-278.
233. Carroll RJ, Verani MS, Falsetti H. The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. *Circulation* 1974;50:709-713.
234. Aloán L. Função ventricular. In: Aloán L, ed. Hemodinâmica e angiocardiografia. São Paulo: Sarvier, 1990:116-163.
235. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. *Am J Cardiol* 1964; 14:437-447.
236. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
237. Zar JH. Biostatistical analysis. 2nd edition. Englewoods Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1984.
238. DeMaria R, Gavazzi A, Recalcati F, Baroldi G, DeVita C, Camerini F. Comparison of clinical findings in idiopathic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1993; 72:580 -585.
239. Le Jemtel TH, Sonnenblick EH. Heart failure: adaptive and maladaptive processes. *Circulation* 1993; 87 (suppl VII): VII-1-VII-4.
240. Sunnerhagen KS, Barghava V, Shabetai R. Regional left ventricular wall motion abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65:364-370.
241. Morgan HE. Cellular aspects of cardiac failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl IV): IV-4-IV-6.
242. Sollaro RJ, Powers FM, Gao L, Gwathmey JK. Control of myofilament activation in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VII): VII-38-VII-43.

## SUMMARY

The morphological and functional studies on dilated cardiomyopathy (DCM) show controversial aspects and they are mainly limited to the evaluation of congestive forms with emphasis on systolic function. Therefore, the purpose of the present investigation is to study in early and advanced stages of DCM the left ventricular (LV) systolic and diastolic function, analysing the interaction between them and the correlation with histopathological variables determined by right ventricular (RV) endomyocardial biopsy. Twenty patients, mean aged  $48 \pm 12$  years, 9 men and 11 women, were studied and divided into two groups of 10 patients, named as I and II, accordingly respectively to the absence or presence of heart failure manifestations in the past or present. The cineangiographic evaluation of the LV systolic function in group I showed mildly elevated end-diastolic volume index (EDVI) and end-systolic volume index (ESVI) mean values and mean ejection fraction (EF) of  $49,80 \pm 3,52\%$ . In group II, EDVI and ESVI were significantly larger ( $P < 0,05$ ) and EF was significantly more reduced, mean  $32,00 \pm 3,59\%$  ( $P < 0,05$ ). The LV segmental contractility analysis showed diffuse hypokinesis in both groups, significantly more severe and less uniform in group II ( $P < 0,05$ ). There was a significant inverse correlation between the EF and the coefficient of variation of

transversal axis percentual shortening ( $P < 0,05$ ). The LV diastolic function assessed by Doppler echocardiography was impaired: in group I, abnormal relaxation and pseudonormalization were recorded; in group II, pseudonormal, restrictive and abnormal relaxation patterns were detected. There was no significant association between the diastolic patterns and the study groups ( $P > 0,05$ ). The LV systolic function impairment through cineangiographic parameters was related to diastolic function disturbances with reciprocal alterations affecting mitral flow velocity and Doppler echocardiographic indexes ( $P < 0,05$ ). RV endomyocardial biopsy showed hypertrophy of myocardial cells, interstitial fibrosis and cellular degeneration without significant differences related to the severity and distribution of the lesions between the two groups ( $P > 0,05$ ). The histopathological variables did not present significant correlation with systolic and diastolic function indexes ( $P > 0,05$ ). We concluded that LV systolic performance in DCM is spectrally affected, and it is combined to diastolic function disturbances both in early forms, without history of heart failure as in advance stages with congestive manifestations. The RV endomyocardial biopsy does not show comparative differences between the two clinical forms of the disease and LV function does not show reciprocal relation to the histopathological abnormalities assessed by this method.

**APÉNDICE**

Pacientes com miocardiopatia dilatada. Dados de identificação e de função sistólica: índice do volume diastólico final (IVDF), índice do volume sistólico final (IVSF), fração de ejeção (FE); percentual de encurtamento eixos ventriculares: longitudinal (L); transversos: infero-basal (IB), infero-medial (IM), infero-apical (IA), ântero-basal (AB), ântero-medial (AM), ântero-apical (AA); coeficiente de variação percentual encurtamento eixos transversos (CV); grau de insuficiência mitral.

GRUPO	Nº	IDADE	SEXO	IVDF ml/m <sup>2</sup>	IVSFm ml/m <sup>2</sup>	FE %	EIXOS VENTRICULARES								INSUF. MITRAL
							L %	IB %	IM %	IA %	AB %	AM %	AA %	CV	
I	1	70	M	87,0	37,0	57	8,8	20,2	28,0	28,8	35,2	30,5	33,5	0,18	AUSENTE
	2	56	M	107,1	49,1	54	6,9	16,7	25,5	40,1	30,4	30,8	32,4	0,27	AUSENTE
	3	45	F	84,4	42,2	50	8,2	20,9	26,0	29,3	41,3	20,9	23,1	0,29	AUSENTE
	4	50	M	53,4	26,9	50	3,7	25,9	25,8	34,2	21,2	20,4	22,6	0,20	AUSENTE
	5	36	F	90,9	45,4	50	9,9	26,1	25,6	37,9	35,4	28,0	34,5	0,17	AUSENTE
	6	35	M	107,6	54,3	49	4,6	26,3	11,7	15,4	27,0	19,6	20,0	0,30	AUSENTE
	7	63	M	138,9	70,2	49	3,8	20,8	15,2	5,8	28,2	29,0	29,5	0,44	AUSENTE
	8	56	M	121,3	63,3	48	9,8	21,1	25,0	14,9	20,0	21,5	31,5	0,25	AUSENTE
	9	37	F	74,2	39,8	46	3,0	26,5	17,1	6,5	25,4	16,0	5,8	0,55	AUSENTE
	10	56	M	119,3	65,3	45	9,4	17,9	25,6	17,8	37,5	29,5	26,7	0,29	AUSENTE
II	11	56	M	119,3	76,7	36	5,5	15,3	13,8	21,9	18,0	8,2	11,8	0,32	MODERADA
	12	64	F	159,0	101,0	36	3,4	18,6	11,2	24,8	17,6	7,7	12,1	0,40	MODERADA
	13	47	F	162,0	103,0	36	4,8	17,7	12,2	22,9	26,0	7,2	11,1	0,45	MODERADA
	14	42	M	134,4	87,6	35	5,2	9,0	16,1	10,6	25,9	5,7	10,2	0,56	LEVE
	15	66	F	50,6	34,3	32	2,1	18,3	22,9	29,2	25,0	13,1	11,3	0,35	AUSENTE
	16	36	F	139,1	95,2	32	9,5	11,5	4,3	9,1	20,9	17,9	15,0	0,46	AUSENTE
	17	40	F	166,7	118,0	29	2,5	17,5	4,0	4,3	15,7	6,9	5,0	0,68	LEVE
	18	39	F	138,2	97,5	29	3,1	16,8	5,8	6,4	14,9	4,6	5,2	0,60	LEVE
	19	32	F	104,1	74,8	28	8,4	7,1	3,1	5,1	14,8	8,2	4,5	0,59	MODERADA
	20	42	F	101,4	74,0	27	3,2	8,0	18,5	20,0	9,2	6,6	4,7	0,58	AUSENTE

Pacientes com miocardiopatia dilatada. Frequência ventricular (FV) e função diastólica: tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade máxima fase de enchimento rápido (VmaxE), velocidade máxima fase de enchimento tardio (VmaxA), relação VmaxE/VmaxA (E/A), tempo de desaceleração fase de enchimento rápido (TD).

GRUPO	Nº	FV bpm	TRIV ms	VmaxE cm/s	VmaxA cm/s	E/A	TD ms
I	1	66	135,4	61,2	105,1	0,6	215,4
	2	73	123,7	72,8	67,7	1,1	253,9
	3	67	137,2	85,9	76,9	1,1	219,9
	4	76	118,0	76,8	90,3	0,8	173,6
	5	60	67,7	60,8	44,8	1,4	258,3
	6	74	105,5	48,5	59,5	0,8	286,5
	7	80	97,2	75,5	94,1	0,8	152,8
	8	67	169,6	42,9	75,3	0,6	168,4
	9	62	86,5	80,0	71,4	1,1	173,7
	10	76	61,2	64,9	92,4	0,7	133,9
II	11	78	87,2	72,7	45,6	1,6	179,8
	12	75	126,3	80,8	71,0	1,1	155,8
	13	73	--	94,5	67,1	1,4	142,3
	14	80	125,0	57,8	35,9	1,6	163,2
	15	69	84,2	57,1	86,2	0,7	262,8
	16	100	128,5	68,8	84,2	0,8	173,6
	17	75	83,7	123,8	57,2	2,2	104,1
	18	88	--	91,0	42,3	2,2	99,2
	19	100	80,9	89,0	34,6	2,6	93,7
	20	70	106,5	54,0	75,1	0,7	180,0

Pacientes com miocardiopatia dilatada. Dados histopatológicos: escore hipertrofia celular (EscH), escore fibrose (EscFb), escore alterações degenerativas celulares (EscADC), escore relação miócitos/fibrose (EscM/Fb), escore final (EsF), grau de comprometimento histopatológico.

GRUPO	Nº	HIPERTROFIA			FIBROSE			EscADC	EscM/Fb	EscF	COMPROMETIMENTO HISTOPATOLÓGICO
		DISTRIBUIÇÃO	INTENSIDADE	EscH	DISTRIBUIÇÃO	INTENSIDADE	EscFb				
I	1	2	1	3	1	1	2	0	1	6	LEVE
	2	1	1	2	1	1	2	0	1	5	LEVE
	3	1	1	2	1	1	2	0	1	5	LEVE
	4	4	2	6	1	1	2	1	1	10	MODERADO
	5	1	1	2	0	0	0	0	0	2	LEVE
	6	1	1	2	0	0	0	0	0	2	LEVE
	7	2	1	3	1	1	2	0	1	6	LEVE
	8	2	1	3	1	1	2	0	1	6	LEVE
	9	3	1	4	1	1	2	0	1	7	MODERADO
	10	1	1	2	1	1	2	0	1	5	LEVE
II	11	3	1	4	1	1	2	0	1	7	MODERADO
	12	1	1	2	0	0	0	0	0	2	LEVE
	13	2	1	3	1	1	2	0	1	6	LEVE
	14	4	1	5	1	1	2	1	1	9	MODERADO
	15	1	1	2	1	1	2	0	1	5	LEVE
	16	2	1	3	0	0	0	1	0	4	LEVE
	17	2	1	3	1	2	3	1	1	8	MODERADO
	18	2	1	3	0	0	0	1	0	4	LEVE
	19	1	1	2	1	1	2	0	1	5	LEVE
	20	4	2	6	1	1	2	1	1	10	MODERADO