

MECANISMOS PATOGENICOS, FUNÇÃO VENTRICULAR E BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA NA MIOCARDIOPATIA DILATADA

PATHOGENIC MECHANISMS, VENTRICULAR FUNCTION AND ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Beatriz Piva e Mattos

RESUMO

A miocardiopatia dilatada é uma doença de caráter complexo e multifatorial, em que infecções virais, mecanismos auto-imunes e fatores genéticos produzem lesão miocárdica definitiva. É diagnosticada habitualmente na forma avançada, na qual determina severo comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo e manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. Pode ser identificada em forma inicial, caracterizada pela ausência de sinais congestivos e leve disfunção sistólica. Distúrbios do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo são evidenciados em ambas as formas. A biópsia endomiocárdica identifica alterações histopatológicas, as quais não se correlacionam com o grau de comprometimento da função ventricular esquerda.

Unitermos: Miocardiopatia dilatada, patogenia, função ventricular, biópsia endomiocárdica.

ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy is a complex and multifactorial disease, in which viral infections, autoimmune mechanisms and genetic factors cause permanent myocardial damage. It is usually diagnosed in advanced forms, in which it determines severe impairment of the left ventricular systolic function and clinical signs of heart failure. It may be identified at an early stage, characterized by the absence of congestive signs and mild systolic dysfunction. Left ventricular diastolic filling abnormalities are found in both clinical forms. The endomyocardial biopsy shows histopathologic abnormalities that do not correlate with the degree of left ventricular function impairment.

Key words: Dilated cardiomyopathy, pathogenesis, ventricular function, endomyocardial biopsy.

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
Correspondência: Beatriz Piva e Mattos, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8342. Fax: (51) 3395-4195.

INTRODUÇÃO

A miocardiopatia dilatada (MD) integra o grupo das miocardiopatias, doenças caracterizadas pela presença de disfunção miocárdica (1). Embora descritas há mais de 1 século na forma de relatos isolados, as miocardiopatias permaneceram longas décadas na obscuridade. Conceituações imprecisas e classificações

complexas de caráter estritamente morfológico marcaram esse período, dificultando a sua individualização clínica. Somente nos anos 60, com o advento da cineangiocardiorrafia, foi possível desenvolver uma sistematização baseada também em critérios funcionais, a qual evidenciava melhor correlação clínica (2). A conceituação e a classificação então propostas foram oficializadas pela Organização

Mundial da Saúde através de seu Comitê de Miocardiopatias em 1980 (3) e, posteriormente, revisadas em 1995 (1). Atualmente, são reconhecidas quatro formas de miocardiopatia: dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito.

A incidência das miocardiopatias é ainda difícil de ser determinada com exatidão, devido sobretudo a dificuldades práticas relacionadas ao seu diagnóstico. Em nosso país, predomina a forma dilatada, excetuando as regiões endêmicas de doença de Chagas. Estudos epidemiológicos realizados na América do Norte e Europa apontam incidência de 0,7 a 7,5 casos/100.000 habitantes/ano e prevalência de 8,3 a 36,5 casos para cada 100.000 indivíduos (4,5). Nas duas últimas décadas, verifica-se aumento na ocorrência de MD, atribuído à definição dos critérios diagnósticos e à assimilação de métodos de investigação que favorecem o seu reconhecimento clínico.

MECANISMOS PATOGÊNICOS

A MD caracteriza-se pela presença de dilatação uni ou biventricular associada à disfunção contrátil, identificada na ausência de qualquer outra doença cardíaca estrutural. De caráter multifatorial, decorre da ação de agentes infecciosos, fatores imunológicos e genéticos que, atuando de forma individual ou conjunta, determinam injúria miocárdica geralmente progressiva e definitiva (6,7). Fatores como alcoolismo, gestação e hipertensão arterial sistêmica, ocasionalmente associados, teriam ação predisponente e potencializadora.

A participação de infecções virais e de mecanismos auto-ímmunes fundamenta-se em evidências clínicas e experimentais. Os enterovírus Cocksackie B3 e B4 são considerados os agentes predominantes da miocardite humana. Mais recentemente, em decorrência do aprimoramento das técnicas de diagnóstico molecular e de variação epidemiológica, outros microorganismos vem sendo relacionados, como o adenovírus, o vírus da hepatite C e o parvovírus (8-10).

A infecção viral determina, através da ativação de mecanismos auto-ímmunes, o desenvolvimento de miocardite linfocitária, processo caracterizado por infiltração celular associada à miocitólise. Através de biópsia endomiocárdica percutânea, é possível identificar manifestações inflamatórias em cerca de 10% dos pacientes portadores de MD (11), indicando a presença de um vínculo entre estas duas entidades clínicas. Estudos longitudinais evidenciam evolução à miocardiopatia em 40 a 52% dos casos com diagnóstico histopatológico de miocardite linfocitária (12,13). É

possível que estas cifras se encontrem superestimadas, pois foram determinadas em populações muito selecionadas, em centros terciários.

A relação entre infecções virais e o desenvolvimento de disfunção ventricular crônica é difícil de ser clinicamente comprovada. A persistente elevação dos títulos de anticorpos neutralizantes anti-Cocksackie (14) e a detecção de RNA enteroviral em 10 a 67% das biópsias endomiocárdicas de pacientes com miocardite e MD, através de PCR ou hibridização *in situ* (8,10), sugerem a associação entre enterovirose e miocardiopatia. A possibilidade do vírus permanecer em forma mutante no miocárdio com capacidade de replicação restrita, além da fase aguda de infecção, é sugerida em estudos recentes (10,15). Deste modo, poderia alterar funções celulares e induzir apoptose (9).

A ativação de processo auto-ímmune a partir de infecção viral fundamenta-se em modelos experimentais de miocardite. A reação auto-ímmune resultaria de: 1) mimetismo molecular entre proteínas virais e do hospedeiro; 2) expressão de neoantígenos, conseqüente à inserção de epítopes virais na membrana celular; e/ou 3) indução de distúrbios imunorreguladores no hospedeiro, expresso por redução da atividade de células *natural-killers* e da ação supressora de linfócitos T (6,8).

Auto-anticorpos específicos antiproteínas cardíacas, capazes de interagir com receptores betaadrenérgicos, receptores muscarínicos colinérgicos, antígenos mitocondriais e a cadeia pesada da alfa e betamiosina são identificados em 30 a 40% dos pacientes. Sua participação na patogenia da MD não está totalmente esclarecida, pois são evidenciados em pacientes com disfunção ventricular estabelecida (6,8).

Durante muitos anos, a MD foi considerada doença de base adquirida. Verificações iniciais determinaram uma freqüência de 2% de formas familiares. A partir da última década, estudos prospectivos realizados em maior escala evidenciaram que 30 a 50% dos casos constituem-se em formas transmitidas geneticamente (7,16). As formas familiares costumam manifestar-se em faixa etária mais precoce do que as adquiridas. A transmissão genética é complexa, sendo registradas várias formas de herança: autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossoma X e mitocondrial (17).

Preliminarmente, foram descritas mutações envolvendo genes que codificam proteínas do citoesqueleto e de filamentos intermediários, como a distrofina, desmina e lamina A/C, sugerindo tratar-se a MD de processo que compromete a transmissão de força contrátil (8). Subseqüentemente, foram identificadas mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero, como a ² miosina de cadeia pesada, a troponina I, T e C, a α -actina, a α -tropomiosina, a

proteína C de ligação à miosina e a titanina (16,18). Mutações envolvendo proteínas mitocondriais e relacionadas aos canais de sódio e potássio também estariam implicadas na geração de fenótipos semelhantes (18). A identificação do genótipo DD da enzima de conversão da angiotensina e de antígenos HLA indica a participação de genes modificantes, que modulariam, respectivamente, a suscetibilidade ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e reação auto-imune (8).

FORMAS CLÍNICAS

A MD manifesta-se em qualquer faixa etária, exteriorizando-se usualmente entre 20 e 60 anos. É comumente diagnosticada em fase evolutiva avançada, na qual determina cardiomegalia, insuficiência cardíaca e sinais de baixo débito. Cardiomegalia assintomática é evidenciada em alguns casos, embora insuficiência cardíaca constitua-se no principal modo de apresentação clínica. Dor precordial atípica ou com características anginosas, arritmias e acidentes tromboembólicos são frequentes. Arritmias ventriculares e supraventriculares podem constituir-se em manifestação inicial.

O prognóstico está diretamente relacionado ao grau de disfunção ventricular, o qual costuma ser progressivo. Nas formas avançadas, a evolução é habitualmente desfavorável, e a mortalidade, elevada. Estabilização clínica e melhora hemodinâmica podem ser observadas, principalmente nos primeiros 6 meses, na presença de pressões de enchimento do ventrículo esquerdo menos elevadas e menor redução do sódio plasmático.

A MD pode ser diagnosticada na fase evolutiva inicial, na qual as manifestações congestivas estão ausentes, mas é possível identificar disfunção ventricular esquerda incipiente, expressa por discreto decréscimo da fração de ejeção, elevação dos volumes ventriculares e hipocinesia difusa, ambas em grau leve. Esses pacientes podem ser assintomáticos, mas é comum o relato de dispnéia de esforço, dor precordial e palpitações. O exame físico revela *ictus cordis* propulsivo e hiperdinâmico e terceira ou quarta bulhas. Em alguns casos, é possível auscultar sopro de insuficiência mitral funcional de grau leve. No estudo de 30 pacientes com formas iniciais, comprovados através de cineangiocardiografia, verificamos à análise do eletrocardiograma e do vetocardiograma predomínio de ritmo sinusal e de traçados anormais, constituídos por sobrecarga ventricular, bloqueios de ramo e fasciculares (19).

A identificação das formas iniciais da MD depende essencialmente da avaliação clínica meticulosa de

pacientes que apresentam sintomas cardiovasculares e/ou alterações eletrocardiográficas que não podem ser atribuídos a outras cardiopatias de maior prevalência. Nestes casos, o diagnóstico pode ser estabelecido através do ecodopplercardiograma ou cineangiocardiografia.

A importância das formas iniciais e do diagnóstico precoce tem sido constantemente enfatizada pelo Comitê de Miocardiopatias da Organização Mundial da Saúde, ainda que a doença persista sendo detectada com maior frequência na fase terminal. Não é ainda bem conhecido o potencial evolutivo da MD nessa etapa, assim como o efeito da intervenção farmacológica precoce. A observação clínica destes pacientes permite afirmar que alguns não evidenciam progressão, enquanto outros apresentam deterioração hemodinâmica gradativa, evoluindo às formas clássicas.

A existência de formas iniciais e a sua importância clínica são ressaltadas em estudos sobre a MD familiar. Alterações ecodopplercardiográficas são evidenciadas em 29% dos familiares assintomáticos examinados, dos quais 27% evoluíram à MD (20). O diagnóstico precoce permite antecipar a introdução de medidas terapêuticas, com o objetivo de reduzir o desenvolvimento de complicações e prolongar a sobrevida.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Embora comum o envolvimento biventricular na MD, há predomínio da disfunção ventricular esquerda. Na avaliação de pacientes com MD, por meio da análise da cineventriculografia, evidenciamos que a função sistólica do ventrículo esquerdo se encontra comprometida de forma espectral nesta doença (21). Na fase avançada, observamos grande elevação do volume sistólico final e diastólico final, associada a marcado decréscimo da fração de ejeção, expressando grave disfunção sistólica. No extremo oposto, identificamos casos com incipiente depressão sistólica, com leve aumento dos volumes ventriculares e fração de ejeção $\geq 45\%$. Hipocinesia difusa foi observada em todos os pacientes, mesmo em formas iniciais, ainda que em menor grau. A análise da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo demonstrou que a hipocinesia, ainda que difusa, não tem caráter uniforme, e que esta característica se acentua à medida que decresce a fração de ejeção.

A função diastólica do ventrículo esquerdo encontra-se igualmente atingida. A avaliação da velocidade de fluxo através da válvula mitral, por meio do ecodopplercardiograma pulsado, detecta distúrbios do enchimento na MD, conseqüentes à disfunção diastólica. Nas formas iniciais, verificamos relaxamento

anormal do ventrículo esquerdo, o qual determina menor velocidade da fase de enchimento rápido, com tempo de desaceleração prolongado e aumento compensatório do fluxo durante a sístole atrial. Nas formas avançadas, registramos padrão restritivo e pseudonormalização da velocidade de fluxo mitral. O grande aumento do volume diastólico do ventrículo esquerdo e a complacência reduzida resultam em restrição ao enchimento, traduzida por grande aumento da velocidade de fluxo na fase rápida e encurtamento do tempo de desaceleração. A presença de correlação entre indicadores de desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo demonstra que a disfunção sistólica relaciona-se reciprocamente a distúrbios específicos do enchimento (21).

BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

A histopatologia da MD revela manifestações de caráter inespecífico e severidade variável, atribuídas ao fato do miocárdio reagir de forma semelhante frente à injúria. Considerando que o envolvimento da função ventricular nesta afecção decorra essencialmente de processos estruturais, buscamos identificar, através da biópsia endomiocárdica, indicadores capazes de expressar o comprometimento funcional do miocárdio (21).

A biópsia endomiocárdica percutânea é considerada método adequado para avaliação histopatológica na MD, na qual as alterações têm caráter difuso e abrangem ambos os ventrículos. Na avaliação de pacientes com formas iniciais e avançadas, a hipertrofia de miócitos constituiu-se na manifestação predominante, com distribuição focal e grau moderado. Desenvolve-se, supostamente, em resposta à miocitólise ou apoptose.

Observamos fibrose intersticial ou reparativa, de caráter igualmente focal, na quase totalidade dos casos. A fibrose contribui para o remodelamento ventricular e costuma exibir severidade variável. Disposição de colágeno no interstício celular em grau leve, interrompendo parcialmente a contigüidade entre os miócitos, foi identificada em ambas as formas evolutivas. Alterações degenerativas celulares com perda de miofilamentos, fragmentação de miofibrilas e vacuolização sarcoplasmática, de distribuição focal e grau variável, foram evidenciadas na forma avançada e inicial. Sua individualização precoce indica distúrbio celular com menor reflexo sobre a função global do ventrículo esquerdo.

A análise realizada não evidencia diferenças relacionadas ao grau e distribuição das alterações histopatológicas entre formas iniciais e avançadas. Não

evidenciamos, igualmente, a presença de correlação entre variáveis histopatológicas e indicadores de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, na análise simultânea de formas iniciais e avançadas da doença. Nossos resultados demonstram marcada dissociação entre histopatologia e função ventricular na MD.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar do grande avanço atingido pela pesquisa na área das miocardiopatias nos últimos anos, a patogenia e a fisiopatologia da MD não se encontram integralmente elucidadas, necessitando estudos complementares visando futuro esclarecimento.

REFERÊNCIAS

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
2. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MD. Clinical aspects of cardiomyopathies. *Br Med J* 1961;1:69-79.
3. World Health Organization, International Society and Federation of Cardiology. Report of the task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
4. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardio cardiomyopathy. A population based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-72.
5. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *Eur Heart J* 1997;18:117-23.
6. Mattos BP, Zago AJ. Miocardiopatia dilatada: doença de etiologia ainda desconhecida? *Arq Bras Cardiol* 1995;65:511-6.
7. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
8. Mattos BP. Mecanismos celulares e biomoleculares na miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:507-11.
9. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-82.
10. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infection in the myocardium of adults with

- idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.
11. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:269-75.
 12. Billingham ME, Tazzelaar HD. The morphological progression of viral myocarditis. *Postgrad Med J* 1986;62:581-4.
 13. Quigley RJ, Richardson P, Many BT, et al. Long-term follow-up of acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(suppl J):39-42.
 14. Muir P, Nicholson F, Tilzey AJ, Signy M, English TA, Banatvala JE. Chronic relapsing myocarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enterovirus infection. *Lancet* 1989;i:804-7.
 15. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1920-6.
 16. Mogensen J, Ross MT, Shaw T, et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2033-40.
 17. Burkett EL, Hersberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969-81.
 18. Osterziel KJ, Perrot A. Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. *Eur Heart J* 2005;26:751-4.
 19. Mattos BP, Zago AJ. Miocardiopatia dilatada: estudo das formas iniciais. *Arq Bras Cardiol* 1986;47:393-402.
 20. Baig MK, Goldman JH, Caforio ALP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:195-201.
 21. Mattos BP, Zettler CG, Pinnotti AF, Raudales JC, Zago AJ. Left ventricular function and endomyocardial biopsy in early and advanced dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998;63:141-9.