

Moise Dalva

**Estudo do remodelamento ventricular e dos
anéis valvares na cardiomiopatia dilatada:
avaliação anátomo-histopatológica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dalva, Moise

Estudo do remodelamento ventricular e dos anéis valvares na cardiomiopatia dilatada : avaliação anátomo-histológica / Moise Dalva. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Fabio Biscegli Jatene.

Descritores: 1.Remodelação ventricular 2.Coração/anatomia & histologia
3.Coração/patologia 4.Valva mitral/anatomia & histologia 5.Valva
tricúspide/anatomia & histologia 6.Cardiomiopatia dilatada/patologia

USP/FM/DBD-247/11

DEDICATÓRIA



DEDICATÓRIA

À minha esposa Alessandra e aos meus filhos Gabriela e Daniel:
Vocês são a razão (e a emoção) de tudo...

Aos meus pais, Magda e Isaac (Z'L), que sempre propiciaram o estímulo e o senso de independência fundamentais para que eu pudesse ser o arquiteto de meu próprio destino.

Aos meus avós, Carla e Loris (Z'L) Mieli e Henriette e Moise (Z'L) Dalva, que com suas histórias de vida me ensinaram que o trabalho e a perseverança podem vencer todas as barreiras.

Aos meus irmãos Amélia, Vanessa, Perla e Rafael, meus cunhados David , Sérgio e Carla e meus sobrinhos Tali, Ariele e Giulia, pelo apoio constante ao longo da jornada da vida.

Ao meu tio, Prof. Dr. Mauricio Mieli, exemplo de médico e de ser humano, que sempre me apoiou e incentivou. A ele, à minha Tia Rose e à minha prima Gisele minha eterna gratidão.

Ao meu tio, Prof. Dr. César Ades, mentor maior de minha curiosidade científica. Muito obrigado por todo incentivo, apoio e exemplo.

À minha tia Nora Dalva, e aos meus primos Lia, José e Tatiana.

AGRADECIMENTOS



AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene pelo exemplo de vida e orientação segura e serena ao longo da confecção desta Tese.

Ao grande amigo Aristides Tadeu Correia, responsável maior pela conclusão desta Tese. Seu companheirismo e espírito científico sempre prevaleceram, mesmo nos momentos de maior dificuldade, servindo como estímulo permanente.

À Profa. Dra. Rosângela Monteiro pelo incentivo e orientações oportunas que foram essenciais para que este trabalho chegasse a bom termo.

Ao Prof. Dr. Alexandre Ciappina Hueb, pelo apoio, incentivo e por ter aberto esta linha de pesquisa. Sem o seu estímulo inicial nada disto teria sido possível.

À acadêmica Natalia de Freitas Jatene, cujo auxílio na parte experimental foi de grande valia para a obtenção dos dados.

Às amigas Márcia Cristina Augusto e Eliana Ogata pelo agradável convívio nas horas árduas de laboratório.

À Sra. Roseli Oliveira Araújo pelo profissionalismo que sempre demonstrou ao longo destes anos.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Juliani pela amizade, incentivo e generosa permissão para que uma parte de seu trabalho de Doutorado pudesse ser aqui utilizada.

Ao Prof. Dr. Noedir Antonio Groppo Stolf pela oportunidade de ter trabalhado em seu grupo durante meus primeiros anos como Cirurgião Cardiovascular.

Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira, pelas críticas sempre oportunas e pela dedicação incondicional à pós-graduação desta Instituição.
Aos Profs. Drs. Richard Halti Cabral e Luiz Augusto Ferreira Lisboa pelo empenho demonstrado durante o Exame de Qualificação.e pelo estímulo constante.

Ao Prof. Dr. Paulo Hilário Nascimento Saldiva pela orientação e oportunidade de debater aspectos fundamentais sobre a parte histológica desta Tese.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva, pelo inestimável auxílio na parte da análise microscópica deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Luiz Alberto Benvenuti, Paulo Sampaio Gutierrez e Vera Demarchi Aiello, patologistas do INCOR , pela oportunidade de utilização de peças do acervo da Instituição e pela forma sempre gentil com que sempre me acolheram.

Às Sras. Neusa Rodrigues Dini, Eva Malheiros Guiss, Juliana Lattari Sobrinho Pagni e Erika Kohari, da comissão de pós-graduação do INCOR, pela competência e carinho dos quais fui beneficiário ao longo da confecção deste trabalho.

Ao Sr. Nilton Fontes Neuman, do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, por ter se empenhado ao máximo para que pudéssemos ter acesso aos corações normais que foram utilizados neste estudo. A todos os técnicos de necropsia do INCOR e do SVO, bem como a todos os colaboradores destas Instituições, minha eterna gratidão.

À Sra. Kely Cristina Soares Bispo, técnica do Laboratório de Histopatologia da FMUSP, exemplo de funcionária abnegada e exemplar, que sempre empenhou seus melhores esforços para que as colorações das lâminas que utilizamos ficassem perfeitas. Muito obrigado.

Ao Dr. Renato Bauab Dauar pelos muitos momentos de amizade e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Volpe pela amizade e orientação de vida, desde minha época de acadêmico até o presente.

Aos Profs. Drs. Gláucio e Beatriz Furlanetto por todos os ensinamentos que me foram passados sobre a Arte e a Ciência da Cirurgia Cardiovascular Pediátrica.

À amiga de todas as horas, Dra. Grace Caroline Van Leeuwen Bichara.

Ao Dr. Arthur Lourenção Jr. e ao Prof. Dr. W.T. Tamaki por terem apoiado meus primeiros passos como residente de Cirurgia Cardiovascular no INCOR e ao Dr. Luiz Credídio Netto, que me acolheu no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP na época de acadêmico.

Aos amigos do Hospital Santa Marcelina, Dr. Renán Prado Límaco, Dr. Alex Mota Benevides, Dr. Carlos Edson Campos Cunha Filho, Dr. José Carlos Arteaga Camacho, Dr. José Viera Zárate, Dr. Omar Asdrúbal Vilca Mejia, Dra. Paola Keese Montanhesi, Dr. Wilson Botelho Filho, Dra. Clelis Barduco, Dra. Cristina Sylos, Dr. German Salinas, Dr. Emílio Carlos Del Massa, Dr. Peter Trimanas, Sra. Cecília Maria De Crescenzo Jorge, Srta. Miriam Gizeli Ponce Soares, Srta. Lauana Rodrigues, Sr. Leandro Silva, Sra. Roseli Aparecida da Silva e Sra. Thamara Magon Vilar Gimenes

Aos grandes amigos e companheiros de cirurgias, Dr. Fabio José Bonafé Sotelo, Dr. Gustavo Fernandes Carneiro, Prof. Dr. Renato Fraietta, Dr. Rodrigo César Pansani e Enfermeira Fernanda Livrari.

Aos Srs. Argemiro Facetti Jr., Antonio Ricardo Mila Lázaro, Alcemir José Costola, Fábio Correia Martins e Marcos Cândido Ferreira pelas agradáveis horas de convívio.

Aos pacientes cujos corações analisamos, que tiveram a grandeza de mesmo na Morte permitir que continuássemos a estudar a Vida...

NORMATIZAÇÃO



NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Comitte of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 Anatomia macroscópica e microscópica das valvas atrioventriculares direita e esquerda.....	8
2.2 O tecido conjuntivo	11
2.2.1 Aspectos gerais	11
2.2.2 O sistema das fibras colágenas.....	12
2.2.3 O sistema das fibras elásticas.....	15
2.3 Cardiomiopatias	16
2.3.1 Definição	16
2.3.2 Histórico	16
2.3.3 Classificação	17
2.3.4 Fisiopatologia	20

3 OBJETIVOS.....	25
4 MÉTODOS.....	27
4.1 Material.....	28
4.2 Análise Macroscópica.....	31
4.3 Análise Microscópica.....	35
4.3.1 Preparo das lâminas.....	35
4.3.2 Análise morfológica quantitativa.....	38
4.3.3 Análise da distribuição do colágeno nos anéis atrioventriculares.....	41
4.4 Análises comparativas realizadas (dados macroscópicos).....	41
4.4.1 Comparações dos perímetros dos segmentos ventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos e intragrupos).....	41
4.4.2 Comparações dos perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos).....	43
4.5 Análises comparativas realizadas (dados microscópicos).....	44
4.5.1 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos).....	44
4.6 Estatística.....	45
4.6.1 Análise descritiva.....	45
4.6.2 Análise inferencial.....	45

5 RESULTADOS	47
5.1 Análise descritiva macroscópica	48
5.1.1 Perímetros ventriculares direito e esquerdo	48
5.1.2 Perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo	49
5.2 Análise descritiva microscópica	50
5.2.1 Porcentagem por área de fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo.....	50
5.2.2 Porcentagem por área de fibras elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo.....	50
5.3 Distribuição do colágeno nos anéis atrioventriculares	51
5.4 Análise inferencial macroscópica.....	56
5.4.1 Comparação dos perímetros dos segmentos ventriculares direitos (análise intergrupos e intragrupos).....	56
5.4.2 Comparação dos perímetros dos anéis atrioventriculares direitos (análise intergrupos)	57
5.4.3 Comparação dos perímetros dos segmentos ventriculares esquerdos (análise intergrupos e intragrupos).....	58
5.4.4 Comparação dos perímetros dos anéis atrioventriculares esquerdos (análise intergrupos)	61
5.5 Análise inferencial microscópica	62

5.5.1	Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)	62
5.5.2	Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)	63
5.5.3	Comparações das médias das porcentagens por área das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)	64
5.5.4	Comparações das médias das porcentagens por área das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)	65
6	DISCUSSÃO	66
6.1	Considerações gerais	67
6.2	Discussão sobre a seleção da amostra	70
6.3	Discussão sobre o método de análise macroscópica.....	71
6.4	Discussão sobre o método de análise microscópica	72
6.4.1	Fibras elásticas	72
6.4.2	Fibras colágenas	73
6.5	Análise dos resultados macroscópicos	74
6.6	Análise dos resultados microscópicos	76

6.7 Limitações do estudo	78
6.8 Considerações finais	80
7 CONCLUSÕES	82
8 REFERÊNCIAS	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(em ordem alfabética)

AVD	Anel atrioventricular direito
AVE	Anel atrioventricular esquerdo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CMD	Cardiomiopatia dilatada
CMDId	Cardiomiopatia dilatada idiopática
CMDIsq	Cardiomiopatia dilatada isquêmica
DistAV-AP	Distância do sulco atrioventricular até o ápice ventricular esquerdo
DP	Desvio padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-Eosina
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
INCOR	Instituto do Coração
ISFC	<i>International Society and Federation of Cardiology</i>
MAGPs	Microfibrilas associadas às glicoproteínas
MMPs	Metaloproteinases
RFO	Resorcina-Fuccina de Weigert com oxidação prévia por oxona
SPSS	Statistical package for the social sciences
SVOC	Serviço de verificação de óbitos da Capital

USA

United States of America

WHO

World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

cm centímetros

mm milímetros

X vezes

% porcento

RESUMO



RESUMO

Dalva M. *Estudo do remodelamento ventricular e dos anéis valvares na cardiomiopatia dilatada: avaliação anátomo-histológica*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011 . 101p.

Introdução: A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ocasionada pela cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDId) constitui-se em quadro causador de grande impacto na saúde pública, apresentando morbidade e mortalidade significativas, porém muitos aspectos referentes à sua fisiopatologia ainda permanecem desconhecidos, de modo que trabalhos que estudem tais aspectos poderão contribuir para melhor entendimento desta entidade.

Objetivos: Avaliar aspectos anatômicos e histológicos de corações com CMDId e compará-los a um grupo controle de corações normais, obtendo-se as medidas dos perímetros dos anéis atrioventriculares direito (AVD) e esquerdo (AVE) e dos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) bem como a porcentagem por área de fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo. **Métodos:** Foram analisados 13 corações de pacientes que faleceram vítimas de CMDId e 13 corações normais de pacientes que faleceram por causas não relacionadas à doenças cardiovasculares. Os corações foram fixados em formol, dissecados de forma a manter-se apenas os anéis atrioventriculares e a massa ventricular, com posterior laminação desta em segmentos transversais correspondentes a 20%, 50% e 80% da distância compreendida entre o sulco atrioventricular e o ápice ventricular esquerdo. Os cortes assim obtidos foram submetidos à digitalização fotográfica, que permitiu a aferição de ambos os perímetros ventriculares por meio de *software* específico, tornando possível a comparação de tais medidas entre os grupos e os segmentos. Os anéis atrioventriculares foram posteriormente dissecados, fotografados e medidos digitalmente para aferição das medidas perimetrais a direita e a esquerda, sendo posteriormente enviados ao laboratório de anatomia patológica, sendo realizadas colorações por meio de hematoxilina-eosina, picrossírius e resorcina fuccina oxidada, permitindo estudo das fibras colágenas e elásticas. **Resultados:** Com relação aos segmentos ventriculares, notou-se que no grupo CMDId ocorre dilatação nos segmentos apical, equatorial e basal, tanto a direita quanto a esquerda. A medida do AVD foi maior no grupo CMDId, não havendo diferença estatisticamente significativa com relação ao AVE entre os dois grupos. Com relação ao percentual por área de fibras colágenas, tanto o AVE quanto o AVD apresentaram percentagem de fibras menor no grupo CMDId em relação ao grupo normal. Com relação ao percentual por área de fibras elásticas, não houve diferença entre os grupos. **Conclusões:** Ocorre alteração da geometria ventricular com dilatação tanto a direita quanto a esquerda no grupo CMDId, porém com comportamento distinto entre o VE e o VD. O anel atrioventricular esquerdo não se dilata, ao contrário do direito, a despeito do

fato de em ambos ocorrer diminuição da área total de colágeno, sugerindo que o mecanismo de dilatação possa apresentar particularidades oriundas de diferenças estruturais e pressóricas em ambos os ventrículos.

Descritores: Coração/anatomia & histologia; Coração/patologia; Valva mitral/anatomia & histologia; Valva tricúspide/anatomia & histologia; Cardiomiopatia dilatada/patologia.

SUMMARY

SUMMARY

Dalva M. *Study of ventricular remodeling and valve rings in dilated cardiomyopathy: anatomical and histological evaluation*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2011. 101p.

Introduction: Congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy causes great impact on public health, with significant morbidity and mortality, but many aspects related to its pathophysiology remain unknown, so further studies can contribute to better understanding of this entity. **Objectives:** To evaluate anatomical and histological aspects of hearts from patients who died victims of idiopathic dilated cardiomyopathy and compare them to a control group, to evaluate the behavior of the perimeters of the right and left atrioventricular rings and left and right ventricles and to compare the percentage area of collagen and elastic fibers of the right and left atrioventricular rings in both groups. **Methods:** We analyzed 13 hearts of patients who died from idiopathic dilated cardiomyopathy and 13 normal hearts from patients who died of causes not related to cardiovascular disease. The hearts were fixed in formalin, dissected in order to keep only the ventricular mass and atrioventricular rings, with subsequent lamination of segments corresponding to 20%, 50% and 80% of the distance between the atrioventricular groove and the left ventricular apex. The sections obtained were subjected to photo scanning, which allowed the measurement of ventricular perimeters by means of specific software, making it possible to compare these measures between groups and segments. The atrioventricular rings were then dissected, photographed and measured digitally to evaluate the right and left perimeters, later being sent to the pathology laboratory, and stained by hematoxylin-eosin, picosirius and oxidized resorcin fuccin, enabling study of collagen and elastic fibers. **Results:** Regarding to ventricular segments, it was noted that in the idiopathic dilated cardiomyopathy group dilation occurs in the apical, equatorial and basal segments, at both sides, and the right atrioventricular ring measurement was higher in idiopathic dilated cardiomyopathy group, with no statistically significant difference in the left side between the two groups. With respect to the percentage by area of collagen fibers, both the left and the right sides had lower percentage of fibers in the idiopathic dilated cardiomyopathy group compared to the normal group. With respect to the percentage by area of elastic fibers, there was no difference between the groups. **Conclusions:** There is a change in ventricular geometry in idiopathic dilated cardiomyopathy group, but with different behavior between the left and right ventricles. The left atrioventricular ring does not dilate, in spite of the fact that in both ventricles there is lowering of the total area of collagen, suggesting

that the mechanism of dilation may present peculiarities arising from structural differences and pressure load in both ventricles.

Descriptors : Heart, anatomy; Heart, pathology; Mitral valves, anatomy; Tricuspid valves, anatomy; Cardiomyopathy, Dilated.

INTRODUÇÃO



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é entidade causadora de grande impacto em termos de morbidade e mortalidade, sendo sua principal etiologia as assim chamadas cardiomiopatias dilatadas (CMD), que em suas diversas etiologias, constituem-se em grave problema de saúde pública, com prevalência estimada de 4-8 casos por 100.000 pessoas por ano e com incidência estimada de 36,5 por 100.000 pessoas¹.

O aspecto fisiopatológico determinante de tais entidades é a grave disfunção sistólica causada pela perda da eficiência do coração em agir como bomba hidráulica competente. Embora o componente miocelular esteja presente de forma importante, outros mecanismos tais como o remodelamento ventricular e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona são fatores contribuintes para perpetuação do quadro¹.

O remodelamento ventricular caracterizado por alterações morfogeométricas tanto a direita quanto a esquerda, propicia formação de ciclo vicioso de deterioração funcional, uma vez que o coração perde a conformação anatômica original, fundamental para sua eficiência, levando a graus variáveis de insuficiência cardíaca. Neste contexto, a insuficiência valvar causada primariamente por dilatação dos anéis atrioventriculares é de capital importância¹, porém apesar deste fato relevante o mecanismo de dilatação anular ainda não está completamente esclarecido^{2,3}, principalmente em termos de entendimento das alterações histológicas que geram tal quadro⁴.

A presença de insuficiência valvar significativa pode contribuir para aumento da morbi – mortalidade em pacientes valvopatas⁵ ou que possuam cardiomiopatia dilatada das mais diversas etiologias⁶. Existe uma tendência em considerar os tecidos valvares como inertes, em virtude da sua estrutura histológica relativamente simples e população celular esparsa, porém tal fato parece menos razoável à luz da enorme carga mecânica imposta a essas estruturas ao longo da vida e a conseqüente necessidade de manutenção de sua integridade tecidual a custo de equilíbrio entre a produção de colágeno e sua degradação⁷.

Embora a presença de miócitos e a circulação coronária sejam capitais para o funcionamento do coração como bomba, os elementos que compõem a matriz extracelular, particularmente as fibras colágenas do tipo I e do tipo III são atualmente reconhecidos como fundamentais para a manutenção do ciclo cardíaco⁸. Dentre suas inúmeras funções, as mais importantes são a de fornecer arcabouço estrutural para os miócitos e vasos, bem como prover o órgão de propriedades de resistência e resiliência, proporcionando manutenção de tônus sistólico e diastólico, ajudando o coração a manter sua conformação original⁸.

O tecido conectivo é composto por fibroblastos e seus produtos de secreção, constituindo seu componente principal, denominada matriz extracelular, cujos componentes são agrupados em estruturas fibrilares, que são representadas pelas fibras que constituem o sistema colagênico (fibras colágenas e reticulares) e elástico (fibras elásticas maduras, elaunínicas e oxitalânicas) e não fibrilares, que correspondem a substância fundamental

amorfa, que é constituída majoritariamente por proteoglicanos, como o versican e por glicoproteínas, como a fibronectina, além de água de solvatação. Tais elementos, atuando de forma sinérgica, conferem à matriz extracelular suas propriedades biomecânicas. Desta forma, o versican mantém a hidratação dos tecidos e da própria matriz mediante sua ligação com o ácido hialurônico. A fibronectina proporciona interação entre os componentes da matriz entre si e entre as células, e é importante para a organização do citoesqueleto. A viscosidade tecidual, a elasticidade e a capacidade de suportar forças compressivas são oriundas dos componentes da substância fundamental amorfa e da elastina presente nas fibras do sistema elástico, sendo o componente colagênico responsável pela resistência às forças de tração⁹. O arranjo tridimensional das fibras colágenas permite que os tecidos apresentem propriedades tensionais e de armazenamento de energia de modo a propiciar deformação mecânica com posterior retorno à posição de repouso. Tal arranjo micropantográfico pode ser observado em diversos tecidos, tais como as cordas vocais e a pleura, e seu desarranjo por vezes causa alterações funcionais¹⁰⁻¹².

A matriz extracelular é um componente importante da hipertrofia que acompanha alguns tipos de sobrecarga pressórica crônica, tais como estenose aórtica e hipertensão renovascular. Paralelamente ao que ocorre na musculatura esquelética, onde tanto a matriz extracelular quanto as células musculares aumentam de tamanho, um ganho dimensional das fibras colágenas, com desarranjo de sua orientação espacial também pode ser observado nos quadros de hipertrofia miocárdica. Inicialmente, a

transformação física das fibras colágenas deriva de processo adaptativo que facilita o crescimento concêntrico, com conseqüente aumento da geração de força e maior rigidez diastólica nas paredes. Em outras situações, tais como nas cardiomiopatias dilatadas, são observadas alterações físicas e bioquímicas nas fibras de colágeno, com conseqüente transformação global ou regional da arquitetura miocárdica, com afinamento, piora da contratilidade e aumento das câmaras ventriculares⁶.

Tal desarranjo de fibras pode eventualmente persistir mesmo após a remoção da doença de base em diversas situações. Em pacientes portadores de patologia da valva mitral com insuficiência tricúspide secundária, pode não haver normalização do fluxo regurgitativo tricúspide mesmo com a correção da patologia mitral¹³. Este fato suscita controvérsia na literatura sobre a real necessidade da realização de plastia do anel valvar tricúspide quando este está secundariamente dilatado¹³, e em que medida a não normalização do refluxo pode estar associada à alterações histológicas irreversíveis no anel atrioventricular. Tal fato se reveste de capital importância, haja vista o fato de que cerca de metade dos pacientes portadores de doenças da valva mitral com indicação cirúrgica apresenta insuficiência tricúspide significativa¹⁴. Os autores que advogam a não realização da plastia insistem no fato que a correção da lesão mitral leva à normalização da pós – carga do ventrículo direito por diminuição da pressão do leito vascular pulmonar¹⁵. Em contraste, aqueles que advogam a realização de plastia do anel tricúspide sustentam o fato de que a dilatação do anel pode não ser naturalmente reversível em casos avançados, a

despeito da correção total da valva mitral^{16,17}. Tal fato poderia, eventualmente, ocorrer devido à alterações estruturais microscópicas do anel atrioventricular com ocorrência de colagenólise e substituição das fibras de colágeno por tecido de outra natureza, com comprometimento de sua integridade.

O conceito anatômico clássico de que o esqueleto fibroso do coração não se dilata foi refutado^{2,3,18}, sendo comprovado o seu alargamento nos casos de insuficiência cardíaca grave causada por cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica (CMDIsq) ou idiopática (CMDId) não chagásica^{2,3}. A influência deste fato na insuficiência mitral foi bem documentada, porém sua influência em relação ao anel atrioventricular direito ainda aguarda confirmação². Ademais, não existe na literatura estudo histológico comparativo dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo nos casos de CMDId à luz deste novo conceito. Ao mesmo tempo, o conhecimento disponível acerca do papel exercido pela matriz extracelular em termos de controle e regulação deste processo ainda é escasso, de modo que existe vasto campo de pesquisa a ser desenvolvido nesta área.

REVISÃO DA LITERATURA



2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia macroscópica e microscópica das valvas atrioventriculares direita e esquerda

A valva atrioventricular direita é classicamente descrita como tendo três folhetos ou válvulas, embora estudos anatômicos mais modernos coloquem em dúvida tal assertiva, asseverando que um número variável de folhetos podem eventualmente estar presentes, quer como folhetos principais, quer como acessórios¹⁹. Os três folhetos que são classicamente descritos são denominados anterior, posterior e septal, todos eles se inserindo no assim denominado anel da valva atrioventricular direita, e delimitando uma área valvar central que lembra grosseiramente um triângulo, e que geralmente é maior que o análogo orifício da valva atrioventricular esquerda²⁰.

O folheto anterior, que na realidade se situa em posição ântero-superior é o maior dos folhetos e pode apresentar subdivisões. Insere-se, através de cordas tendíneas, aos músculos papilares anterior e medial^{19,20}.

O folheto posterior, que na verdade se situa em posição inferior é usualmente o menor, sendo que as cordas tendíneas que o sustentam emergem dos músculos papilares posterior e anterior^{19,20}.

O folheto septal é comumente pouco maior que o posterior, sendo que as cordas que o sustentam emergem dos músculos papilares posterior e septal. A borda de inserção deste folheto no anel atrioventricular direito se

faz na região membranosa do esqueleto fibroso do coração, de modo que em processos de dilatação do anel atrioventricular direito esta área permaneça relativamente inalterada^{21,22}. Tal fato acarreta importância cirúrgica considerável, haja vista a proximidade desta região com o fascículo atrioventricular²⁰.

O anel atrioventricular direito é um componente tanto da valva atrioventricular direita quanto do ventrículo direito, de modo que, para que ocorra regurgitação devido à dilatação do anel deve necessariamente haver aumento do ventrículo direito, fato este que comumente leva à insuficiência dita secundária²³⁻²⁵.

A valva atrioventricular esquerda contém dois folhetos, sendo composta pelo anel atrioventricular esquerdo, folheto anterior e folheto posterior, que são ligados aos músculos papilares anterolateral e pósteromedial por cordas tendíneas. A área combinada dos dois folhetos representa aproximadamente o dobro da área do óstio atrioventricular esquerdo, fato que permite uma ampla área de contato entre os dois folhetos. O folheto anterior é o maior, com formato grosseiramente triangular, com sua base ocupando cerca de um terço do anel valvar. O folheto posterior é o menor e sua inserção ao anel valvar ocupa cerca de dois terços do diâmetro deste^{20,26}.

Embora classicamente considerado como estrutura inerte no que concerne à dinâmica do fechamento valvar, o anel valvar tem tido o seu papel redimensionado por estudos recentes, tendo-se chegado à conclusão de que sua função é muito mais efetiva do que mero suporte passivo onde

se inserem os folhetos, pois existe uma efetiva diminuição da sua circunferência durante a sístole, que reduz a área a ser fechada^{27,28}. Ademais, o fato de o esqueleto fibroso ser passível de dilatação conduz à necessidade de consideração de um novo elemento na análise das insuficiências das valvas atrioventriculares direita e esquerda^{2,29}.

A histologia dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo é também distinta, com o componente direito sendo formado pela junção dos folhetos valvares, sem o anel colagenoso completo que existe no componente esquerdo. Os folhetos das valvas atrioventriculares direita e esquerda são compostos por quatro camadas, denominadas *auricularis*, *spongiosa*, *fibrosa* e *ventricularis*, que se dispõe a partir da superfície atrial em direção à superfície ventricular e que apresentam características histológicas distintas. A *auricularis* é composta de colágeno, fibras elásticas e músculo liso. A *spongiosa* contém principalmente proteoglicanos, poucas fibras elásticas, colágeno e tecido conectivo (fibroblastos e células mesenquimais). A *fibrosa* é a camada central, sendo responsável pelo suporte estrutural dos folhetos e é composta por colágeno e fibras elásticas, representando uma continuidade em relação ao anel atrioventricular. A *ventricularis* é composta predominantemente por fibras elásticas que se misturam com a camada subendocárdica adjacente ao ventrículo^{30,32}.

2.2 O tecido conjuntivo

2.2.1 Aspectos gerais

Os tecidos conjuntivos são estruturas biológicas complexas formadas por componentes químicos distintos, permeados por células próprias (fibroblastos, osteoclastos e condrócitos) e células relacionadas à função imunológica (polimorfonucleares, macrófagos e mastócitos), vasos sanguíneos, nervos e matriz extracelular, que constitui seu principal componente^{33,34}.

Nas últimas décadas, o conhecimento sobre a biologia molecular da matriz extracelular e de suas funções em situações normais e patológicas tem aumentado^{8,11,34-41}. Para propósitos didáticos, as macromoléculas de tecidos conectivos de diferentes espécies animais podem ser divididas em quatro grandes categorias: colágenos e elastinas, ambos formando o arcabouço fibroso, e proteoglicanos e glicoproteínas, que preenchem os espaços intersticiais^{33,36}.

Além de fornecer suporte estrutural para os tecidos, a matriz extracelular é o meio pelo qual transitam informações entre as células, que por sua vez são responsáveis por processos como morfogênese, diferenciação, migração celular, reparo e fibrose teciduais^{33,41}.

As diversas concentrações e associações de seus componentes resultam em adaptações específicas para os diferentes tecidos permitindo a

manutenção da homeostase e adaptações frente aos mais diversos estímulos⁴²⁻⁴⁶.

2.2.2 O sistema das fibras colágenas

O termo colágeno refere-se a uma família de proteínas fibrosas encontradas em todos os animais multicelulares, sendo a mais abundante proteína fibrosa extracelular dos seres humanos, formando cerca de 25% de todas as suas proteínas⁴¹ e 1% a 9% da massa não gordurosa do músculo esquelético^{7,47,48}.

A principal característica da molécula de colágeno típica é a estrutura longa e rígida em tripla fita helicoidal na qual, três cadeias peptídicas de colágeno chamadas cadeias alfa, estão enroladas entre si⁴¹. Essas moléculas podem agrupar-se em polímeros ordenados chamados fibrilas de colágeno, que por sua vez podem se agrupar em fibras mais grossas, as fibras colágenas³⁶.

As moléculas de colágeno são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso. Seguem para o complexo golgiense, onde sofrem modificações, incluindo a hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina, para formar, respectivamente, a hidroxiprolina e a hidroxilisina. A hidroxilação da prolina é essencial para a estabilidade térmica da tripla hélice. A hidroxilação da lisina proporciona substrato para a sua posterior glicosilação e formação de ligações cruzadas estáveis, importantes para a aquisição da força tênsil do tecido³⁹.

Os produtos dessas reações químicas são, então, secretados no espaço extracelular com extensões carboxila e amina terminais que constituem uma molécula chamada prócolágeno. Após a exocitose, procolágeno peptidases removem as extensões carboxila e amina terminais. A proteína resultante é chamada tropocolágeno, que se polimeriza em filamentos longos no meio extracelular. Essas moléculas sofrem oxidações pela ação da lisil oxidase, originando aldeídos nas porções terminais e nas porções helicoidais da molécula. Esses aldeídos formam ligações covalentes intra e intermoleculares entre as cadeias alfa, permitindo a formação de múltiplas ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno, levando à formação de fibras estáveis^{8,34}.

A concentração de colágeno presente no espaço extracelular é controlada antes e após a sua secreção. A renovação do colágeno intracelular – o procolágeno – é dependente da relação entre sua síntese e degradação⁴⁹. No espaço extracelular, a tripla hélice de colágeno é fragmentada pela ação das metaloproteinases (MMPs), ou collagenases, e esses fragmentos são degradados por proteinases⁵⁰. As MMPs são uma família de endopeptidases que, coletivamente, são capazes de degradar todos os componentes da matriz⁵¹.

No músculo esquelético, o colágeno se apresenta, principalmente, em três formas fibrilares: I, III e V, e uma forma não fibrilar, o colágeno tipo IV. Os colágenos do tipo I e III são os mais abundantes, sendo que o tipo I corresponde a cerca de 80% e o tipo III a 19%. Além disso, colágenos tipos

II, XI, XIII, XIV, XV e XVIII também tem sido encontrados no músculo esquelético e o colágeno tipo VI no músculo cardíaco⁴¹.

O estudo histológico do colágeno permitiu melhor entendimento de sua função e patologia, de modo que várias técnicas de coloração foram desenvolvidas para a diferenciação de fibras colágenas e fibras musculares, sendo que a maioria delas pertence à categoria do tricrômicos, tais como os métodos de Masson, Mallory e van Gieson. Embora as fibras colágenas corem-se de maneira satisfatória por esses métodos, outras estruturas colágenas tais como as fibras de reticulina e as membranas basais não são seletivamente coloridas pelos métodos tricrômicos, tendo sido esse problema resolvido com o desenvolvimento da coloração denominada picrossírius, contribuição importante de autores brasileiros⁹. As moléculas de colágeno dos mamíferos são dispostas em orientação paralela, de modo que o padrão de birrefringência é uma das características marcante destas entidades, fato que pode se observado em microscópios de luz e eletrônicos. As moléculas colágenas são ricas em aminoácidos básicos, reagindo fortemente com corante ácidos. Sirius Red é uma macromolécula corante alongada que reage com o colágeno e promove realce da sua birrefringência normal, devido ao fato de haver alinhamento paralelo entre sua estrutura e o eixo longo de cada moléculucula do colágeno^{9,36}.

O colágeno é o principal constituinte do tecido conectivo, e a quantidade e organização de suas fibras afetam a capacidade tênsil das estruturas e conseqüentemente suas propriedades estruturais^{34,43}. Alterações na biossíntese do colágeno já foram demonstradas nas

valvopatias reumáticas e na degeneração mixomatosa^{7,35}, porém é escassa na literatura informação sobre suas propriedades nos anéis atrioventriculares nos casos de CMDId⁴².

2.2.3 O sistema das fibras elásticas

As fibras elásticas possuem propriedades mecânicas únicas, que incluem alta elasticidade linear e excelente distensibilidade, realizando funções essenciais em várias estruturas, tais como artérias, pulmões e pele^{52,53}.

Em nível ultra-estrutural, as fibras elásticas dos mamíferos são compostas por um núcleo central de material amorfo homogêneo chamado elastina, circundado por microfibrilas, cujo principal componente são as fibrilinas 1 e 2, além das microfibrilas associadas às glicoproteínas (MAGPs), e os proteoglicanos perlecan, versican e decorina⁵².

Embora genericamente chamadas de fibras elásticas ou fibras de elastina, existe terminologia correta para denominá-las de acordo com suas diferentes estruturas e composição bioquímica. Desta forma, podemos dividi-las em fibras elásticas maduras, fibras elauínicas, que apresentam componente de elastina diminuído em relação ao componente microfibrilar e fibras oxitalânicas, que não possuem componente de elastina e que são compostas exclusivamente por microfibrilas⁵².

Em condições patológicas, o componente de fibrilina é degradada por MMPs, de modo que pode haver desbalanço na proporção entre os 3 tipos

existentes de fibras elásticas, com conseqüente alteração das propriedades biomecânicas dos tecidos⁵⁴.

2.3 Cardiomiopatias

2.3.1 Definição

Cardiomiopatias são definidas como doenças do músculo cardíaco que resultam de uma série de fatores, tais como defeitos genéticos, agressão aos miócitos ou infiltração miocárdica, de forma que podem ser ocasionadas por defeito primário das células miocárdicas ou por fatores alheios a estas, tais como deposição de substâncias na matriz extracelular^{1,55}.

2.3.2 Histórico

Segundo Mady e Fernandes⁵⁶, coube a Krehl, em 1891, a primeira descrição de cardiomiopatia, sendo o termo sugerido por Brigden⁵⁶ em seu artigo “*Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies*”, publicado na revista Lancet em 1957.

2.3.3 Classificação

Foram realizadas várias tentativas de classificação das cardiomiopatias, porém a mais conhecida foi publicada pela primeira vez, em 1980, pela *World Health Organization (WHO)* e *International Society and Federation of Cardiology (ISFC)*⁵⁷, que definiu as cardiomiopatias como “doenças do músculo cardíaco de causa desconhecida” (idiopáticas), tendo-as subdividido em dilatadas, hipertróficas e restritivas.

Quando houvesse causa conhecida, a doença seria classificada dentro do grupo “doenças específicas do músculo cardíaco”, tendo etiologia infecciosa, tóxica, metabólica, hereditária, familiar e sistêmica, sendo as de etiologia alcoólica e periparto classificadas separadamente.

Tal sistema não foi aceito como consenso, sendo criticado por diversos autores⁵⁸⁻⁶¹ e em 1996, em novo relatório⁶², a WHO/ISFC reconheceu que não havia sentido diferenciar “cardiomiopatia” de “doenças específicas do músculo cardíaco”, em razão do avanço no entendimento da etiopatogênese dessas doenças, sendo classificadas como cardiomiopatias as afecções que envolvem o miocárdio ocasionando disfunção cardíaca.

A classificação proposta foi a seguinte:

- *Cardiomiopatia dilatada (CMD)*, da qual fazem parte, como agentes etiológicos, os fatores idiopáticos, virais e/ou autoimunes e alcoólicotóxicos;

- *Cardiomiopatia hipertrófica*, que tem na hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica suas principais características;
- *Cardiomiopatia restritiva*, caracterizada pelo déficit de elasticidade da parede levando à redução do volume diastólico, como observado nos casos de endomiocardiofibrose;
- *Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito*;
- *Cardiomiopatias não classificadas*, das quais fazem parte a fibroelastose, a disfunção sistólica acompanhada de mitocondriopatia e dilatação cardíaca mínima, e outras doenças, como a amiloidose;
- *Cardiomiopatias específicas*, definidas como:
 - *Cardiomiopatia isquêmica*, definida como uma cardiomiopatia dilatada, já citada e estudada na sua evolução natural por Yatteau et al.⁶³, que a denominaram também de miopatia da doença arterial coronária, caracterizada por diminuição generalizada da contratilidade do ventrículo esquerdo, gerando uma fração de ejeção $< \text{ou} = 0,25$ acompanhada por aterosclerose coronária de um ou mais vasos. Os pacientes com danos miocárdicos segmentares (aneurisma de VE e infarto miocárdico causando acinesia) não se incluem nesse subgrupo;

- *Cardiomiopatia valvar*, secundária à sobrecarga de volume ou pressão decorrente de valvopatia de longa duração e de grande intensidade⁶⁴⁻⁶⁵;
- *Cardiomiopatia hipertensiva*, freqüentemente traduzida em cardiomiopatia hipertrófica, mas que pode estar presente nas CMD e cardiomiopatias restritivas;
- *Cardiomiopatia inflamatória*, causada por miocardite acompanhada de disfunção cardíaca. Diagnosticada por meio de critérios histológicos, imunológicos e imunohistoquímicos. Fazem parte deste grupo a cardiomiopatia chagásica, as cardiomiopatias viróticas (HIV, enterovírus, adenovírus e citomegalovírus), as cardiomiopatias autoimunes, as cardiomiopatias bacterianas e outras afecções promotoras de inflamação do miocárdio;
- *Cardiomiopatias metabólicas*, as quais têm como fatores etiológicos os distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, tireotoxicose, insuficiência adrenocortical, feocromocitoma, diabete melito), os distúrbios nutricionais e outros;
- *Cardiomiopatias derivadas de outras doenças sistêmicas* como, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide, a esclerodermia e a sarcoidose;

- *Cardiomiopatias causadas por distúrbios musculares e neuromusculares* como, por exemplo, a doença de Duchenne, as distrofias miotônicas e a ataxia de Friedreich;
- *Cardiomiopatias tóxicas*, causadas por agentes como álcool, antraciclina e irradiação;
- *Cardiomiopatia periparto*, que tem um perfil etiológico multifatorial;

Com relação à epidemiologia, pode-se observar prevalência variável de 4-8 casos por 100 mil habitantes por ano, porém este número pode ser fruto de subavaliação^{66,67}. Nos EUA, cerca de um quarto dos casos de insuficiência cardíaca congestiva é devida à CMDId. Ocorre com frequência quase três vezes maior em negros e homens do que em brancos e mulheres com sobrevida possivelmente pior no primeiro grupo¹.

2.3.4 Fisiopatologia

Com relação à fisiopatologia, a doença pode representar uma via final comum resultante de lesão miocárdica produzida por uma variedade de mecanismos citotóxicos, metabólicos, imunológicos, familiares e infecciosos⁶⁸⁻⁷⁰. O álcool, por exemplo, é apontado como potencial produtor de disfunção cardíaca grave, com achados clínicos, hemodinâmicos e patológicos idênticos àqueles presentes na CMDId. A ligação familiar parece exercer

maior influência do que normalmente se considera. Em cerca de 20% dos pacientes, um parente em primeiro grau também mostra evidências de CMDId. Foi demonstrada transmissão autossômica dominante e seis *loci* cromossômicos foram já identificados. Alguns casos são ligados ao cromossomo X, determinando uma alteração no primeiro *exon* do gene, que codifica para a proteína distrofina, componente do citoesqueleto dos miócitos¹.

Recentemente, uma nova de cardiomiopatia foi descrita. Tal condição denomina-se *takotsubo* e caracteriza-se por disfunção miocárdica aguda, e em geral transitória, com abaulamento da ponta do ventrículo esquerdo. Em geral acomete mulheres idosas com passado recente de sobrecarga emocional, e a fisiopatologia aparentemente está relacionada à excesso de catecolaminas circulantes, de modo que tal entidade pode ser considerada como um quadro neurocardiológico⁷¹.

Independente das divergências classificatórias, um ponto comum é que, nessas doenças, as alterações na massa e, em especial, na geometria ventricular esquerda, geram conseqüências na mecânica dessa estrutura, com déficit de função e prognóstico variável, sendo alvo, portanto, de diversas estratégias diagnósticas e terapêuticas, tais como a reconstrução geométrica do ventrículo esquerdo ou a ventriculectomia parcial⁷²⁻⁸³.

Visando otimizar essas estratégias, estudos realizados em corações normais e doentes são desenvolvidos para melhor compreensão desse remodelamento, tanto do ventrículo esquerdo como um todo, como em segmentos ventriculares diferentes. Gómez Doblas et al.⁷³ afirmam que a

melhor forma de estudar a geometria do ventrículo esquerdo seria a análise da peça anatômica, o que é viável somente em estudos experimentais ou com peças obtidas em situação *post-mortem*.

Hueb et al.^{2,3}, em um estudo anatômico com 68 corações humanos de adultos, sendo 20 normais, 24 com CMDId e 24 com CMDIsq, realizaram secção transversal das paredes dos ventrículos esquerdo e direito ao nível da meia altura do corpo do músculo papilar anterior, tendo verificado que as variáveis ventriculares analisadas demonstraram uma dilatação global e proporcional entre os segmentos observados.

Juliani⁸⁴, estudando o ventrículo esquerdo e o anel atrioventricular esquerdo de 43 corações humanos de adultos, sendo 10 normais, 18 com CMDId e 15 com CMDIsq, concluiu que os corações nos grupos idiopático e isquêmico apresentam dilatação longitudinal e transversal do ventrículo esquerdo, porém sem alterações significativas quanto à espessura da parede com relação ao grupo normal.

É fato conhecido que as mudanças na cavidade ventricular esquerda, que ocorrem durante o curso da insuficiência cardíaca, manifestam-se pelo aumento da esfericidade da câmara, ou seja, não ocorrem em segmentos e sim, globalmente². Nikitin et al.⁸⁵ avaliaram, com metodologia ecocardiográfica, 71 pacientes com CMDIsq e mais 30 pessoas como grupo controle. Salientaram, no embasamento de seu trabalho, que independente da etiopatologia, o remodelamento ventricular esquerdo está sempre associado com uma seqüência similar de eventos moleculares, bioquímicos e mecânicos, que podem levar à falência cardíaca, hipertrofia

cardiomiocítica, acentuada produção de matriz extracelular e fibrose. Também afirmaram que a distorção geométrica e a dilatação ventricular esquerda são conhecidas como os principais marcadores do remodelamento ventricular esquerdo. No seu estudo, usaram um índice de esfericidade diastólica do ventrículo esquerdo como indicador da progressão do remodelamento ventricular. Atestaram que, em seus estudos prévios, ficou demonstrada a sensibilidade desse índice no processo de remodelamento ventricular esquerdo, em pacientes com cardiomiopatia dilatada. Concluíram que, nesses indivíduos, um remodelamento ventricular mal adaptado progride com significativa dilatação e distorção geométrica do ventrículo esquerdo, hipertrofia excêntrica e tensão aumentada de parede no final da sístole. Houve correlação da esfericidade ventricular esquerda com restrições ao enchimento diastólico e no grau de regurgitação atrioventricular esquerda. Assim, os dados obtidos indicaram que a evolução do remodelamento ventricular na cardiomiopatia dilatada está associada com deterioração da função sistólica do ventrículo esquerdo e maior gravidade da insuficiência cardíaca, ocasionando piora de sobrevida nesse grupo de pacientes.

É pouco explorada na literatura a correlação entre o perímetro do anel atrioventricular e a dilatação do ventrículo esquerdo em diferentes segmentos, tanto na CMDId como na CMDIsq. Existem indicações que a disfunção da valva atrioventricular esquerda, com variáveis graus de insuficiência, encontrada tanto na CMDIsq como na CMDId, está relacionada à dilatação do seu próprio anel, do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo,

bem como à distensão das cordas tendíneas e às anormalidades na contração dos músculos papilares e da parede ventricular^{79,86,87}.

Alguns estudos procuraram embasar essas indicações sobre esse mecanismo regurgitante. Em estudo com valvas porcinas, He et al.⁸⁸ defendem que a dilatação do anel atrioventricular esquerdo contribui de forma consistente para essa regurgitação, e que o deslocamento dos músculos papilares, com conseqüente aumento da tensão das cordas tendíneas, restringe o fechamento dos folhetos. Existe, também, por conta da disfunção ventricular esquerda, uma diminuição na pressão sistólica contra a face ventricular dos folhetos. Alegam que, esses fatores, atuando de forma conjunta na CMDId ou CMDIsq, geram regurgitação valvar.

Chandraratna e Aranow⁸⁹, em trabalho realizado com 22 pacientes portadores de CMD com e sem regurgitação atrioventricular esquerda, no qual se avaliou, pela ecocardiografia, a dilatação do anel, do ventrículo esquerdo e a regurgitação, concluindo que a dilatação do anel ocorre somente em alguns pacientes, sem proporcionalidade ao grau de dilatação do ventrículo esquerdo. Sugeriu-se que a regurgitação, associada à dilatação do ventricular, poderia ocorrer em conseqüência da perda da ação esfínteriana do anel e/ou alinhamento inadequado dos músculos papilares e não simplesmente pela dilatação do anel.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

- 1) Avaliar comparativamente os perímetros dos ventrículos direito e esquerdo em diferentes segmentos e dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo nos corações normais e portadores de cardiomiopatia dilatada de etiologia idiopática;
- 2) Descrever o arranjo das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo nos corações normais e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática;
- 3) Comparar a porcentagem por área de fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo entre os corações normais e portadores de cardiomiopatia dilatada de origem idiopática;

MÉTODOS



4 MÉTODOS

O projeto deste estudo foi inicialmente submetido e aprovado pelas Comissões Científica e de Ética do Instituto do Coração (InCor) e de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq - Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), conforme pareceres apresentados. Para efeito deste estudo, foi utilizado o padrão classificatório atual, proposto pela *World Health Organization (WHO)* e *International Society and Federation of Cardiology (ISFC)*, na seleção das peças utilizadas e análise dos resultados.

4.1 Material

Foram estudados corações considerados normais e dilatados. Os normais foram provenientes do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC-USP), cedidos dentro das normas legais e éticas vigentes. Os dilatados foram provenientes do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP), oriundos de necropsias realizadas em pacientes falecidos na instituição.

Foram selecionados 26 corações divididos da seguinte maneira:

Grupo 1 – (CMDId) Composto de 13 corações portadores de cardiomiopatia dilatada de etiologia idiopática

Grupo 2 – (NORMAL) Composto de 13 corações provenientes de indivíduos isentos de cardiomiopatia e considerados normais

Para que um coração fosse incluído na classificação de cardiomiopatia dilatada foram utilizados os relatórios de laudos necroscópicos relativos a cada espécime expedidos pelo serviço de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A formação do grupo de cardiomiopatia dilatada idiopática obedeceu aos seguintes critérios de exclusão, com dados obtidos a partir do prontuário e de análise dos espécimes:

- (a) – Idade inferior a 18 anos;
- (b) - Doença isquêmica coronariana;
- (c) - Anomalias cardíacas congênitas;
- (d) – Anomalias cardíacas valvares;

- (e) – Anomalias do septo interventricular, interatrial ou patência do forame oval;
- (f) – Doença miocárdica infiltrativa, como amiloidose;
- (g) – Bloqueio atrioventricular total;
- (h) – Doença hipertensiva significativa
- (i) – Relação com o período puerperal;
- (j) – Prova de Machado-Guerreiro positiva;
- (k) – Presença de deformidades da cavidade do ventrículo esquerdo como aneurismas ou pseudo-aneurismas em qualquer uma de suas paredes
- (l) – Tratamento cirúrgico prévio das cavidades ventriculares e/ou das valvas atrioventriculares ou semilunares.

O grupo 2 foi formado com corações provenientes de cadáveres adultos sem cardiopatia prévia obtidos no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC-USP), extraídos de acordo com rotina própria da instituição com no máximo 24 horas *post-mortem* e que foram cedidos

dentro das normais legais e éticas vigentes. A formação do grupo obedeceu aos seguintes critérios de inclusão:

- (a) - *Causa mortis* não relacionada a cardiopatia.
- (b) - Peças livres de alterações macroscópicas, em particular valvopatias.
- (c) - Provenientes de pessoas entre 18 e 75 anos.
- (d) - Laudo anatomopatológico atestando normalidade do coração.

4.2 Análise Macroscópica

Após a obtenção dos espécimes procedeu-se à secção dos grandes vasos ao nível das comissuras valvares, das veias cavas e pulmonares em sua junção com os respectivos átrios, respeitando-se a morfologia cardíaca, obedecendo-se às seguintes etapas de preparo e fixação das peças:

- 1º - Dissecção do tronco pulmonar e da aorta, isolando-os e retirando-se o excesso de gordura;
- 2º - Secção do átrio direito e do átrio esquerdo, ao nível da junção atrioventricular, possibilitando a visualização das valvas atrioventriculares esquerdas e direitas;
- 3º - Introdução de algodão desfiado e embebido em solução aquosa de formol a 10% através dos orifícios das valvas atrioventriculares, moldando-

se cuidadosamente as cavidades ventriculares e mantendo-se coaptados os folhetos das valvas atrioventriculares;

4º - Manutenção das válvulas das valvas aórtica e pulmonar fechadas, com pequenos chumaços de algodão;

5º - Imersão das peças em solução aquosa de formol a 10% por período de 10 dias para fixação das mesmas, procedendo-se então à retirada dos chumaços de algodão do interior dos ventrículos, deixando-se as cavidades cardíacas livres.

Após as etapas de preparo e fixação das peças, foram realizadas secções transversais das paredes dos ventrículos esquerdo e direito, partindo-se do sulco atrioventricular em direção ao ápice do coração (DistAV-AP). As secções transversais foram realizadas com utilização de uma faca elétrica em nível correspondente a 80% (basal), 50% (equatorial) e 20% (apical) desta distância (Figuras 1 e 2).

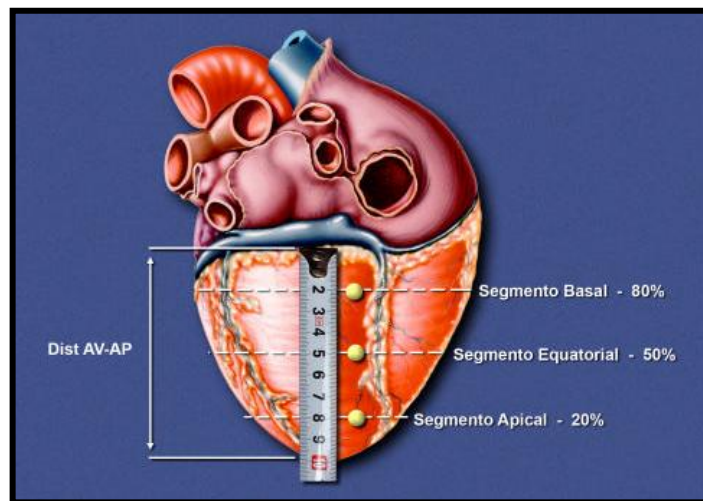


Figura 1 - Face posterior de coração com delimitação esquemática dos pontos para laminação ventricular. Segmento basal (80%), segmento equatorial (50%), segmento apical (20%). DistAV-AP = distância do sulco atrioventricular até o ápice ventricular esquerdo (Juliani PS, 2008).

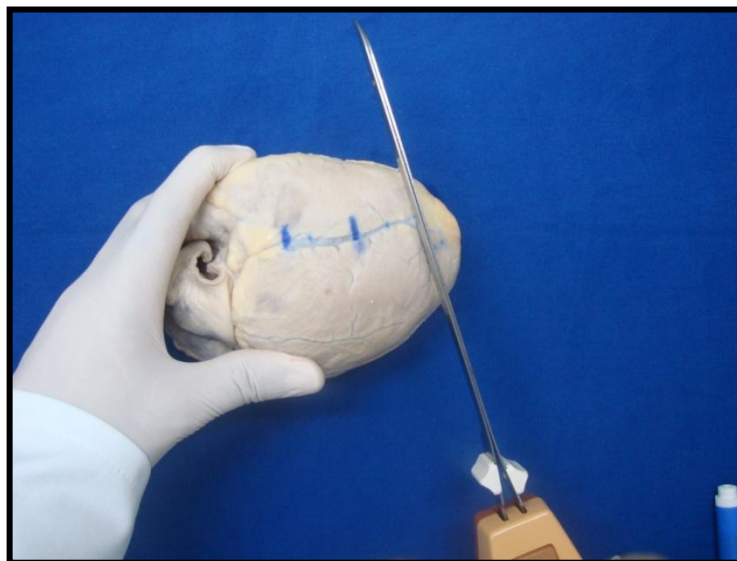


Figura 2. Secção do coração com faca elétrica nos segmentos ventriculares (apical, equatorial e basal)

Para mensuração dos perímetros ventriculares e dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo, os segmentos ventriculares apical, equatorial e basal obtidos dos cortes com a faca elétrica e os anéis atrioventriculares de cada coração foram fotografados com uma câmera

digital (Sony, modelo Cyber Shot DSC W 200) que foi fixada em uma mesa por meio de uma estativa distando 15 cm das peças. As imagens obtidas pela máquina fotográfica foram transferidas para um computador onde foram realizadas as mensurações com o software Image Tool, desenvolvido pelo *Department of Dental Diagnostic Science of the University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA*. Todas as peças foram fotografadas ao lado de uma régua que serviu de referência para as mensurações (Figuras 3 e 4).

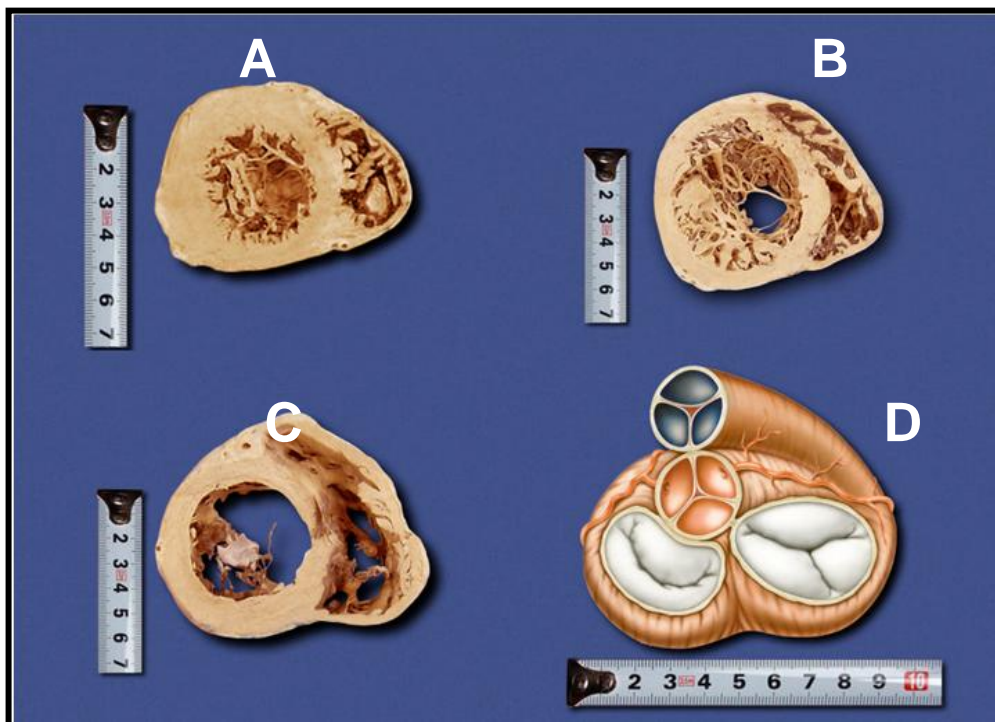


Figura 3 - Apresentação dos segmentos apical, equatorial, basal – (letras A, B e C) e dos anéis atrioventriculares esquerdo e direito (letra D) (Modificado de Juliani PS, 2008)

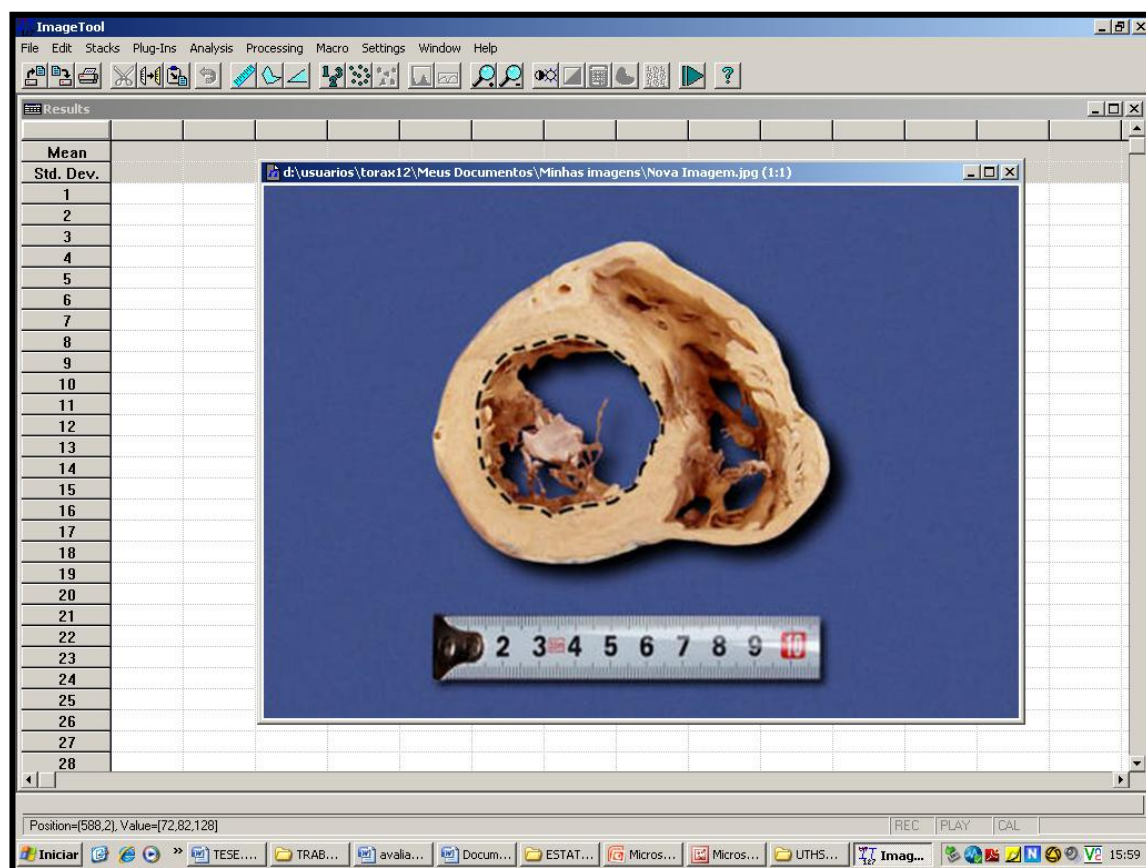


Figura 4 - Janela do software Image Tool no momento de mensuração do perímetro ventricular do segmento basal do ventrículo (Modificado de Juliani PS, 2008).

4.3 Análise Microscópica

4.3.1 Preparo das lâminas

Após a realização das fotografias, os anéis atrioventriculares direito e esquerdo foram completamente dissecados, porém não foram separados, mantendo-os unidos pelo corpo fibroso central. Os anéis foram acomodados em caixetas que foram enviadas ao serviço de patologia, sendo a seguir parafinados e laminados para realização de estudos histológicos (Figura 5).

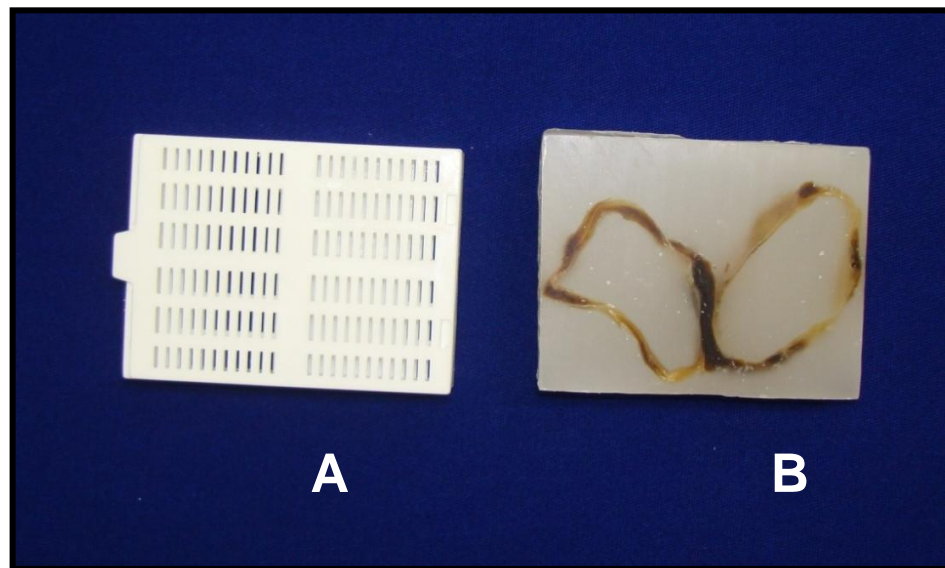


Figura 5 – (A) Caixa utilizada para guardar os anéis atrioventriculares e (B) anéis atrioventriculares direito e esquerdo parafinados.

Foram realizados cortes histológicos de 5 micrometros de espessura e empregados os seguintes métodos de coloração:

- **Hematoxilina e Eosina (H.E.)** – Coloração padrão nos serviços de anatomia patológica, sendo utilizada para identificação de artefatos técnicos e alterações histopatológicas que eventualmente pudessem comprometer análise posterior pelos demais métodos, não sendo realizadas análises quantitativas por esta coloração.
- **Picrossírius** - Os cortes histológicos foram desparafinados, hidratados e corados durante uma hora em solução 0,1% de Sirius Red (Sirius Red F 3B 200, Mobay Chemical CO, Union , NJ, USA) dissolvida em ácido pícrico aquoso saturado. Os cortes foram lavados

durante cinco minutos em água corrente e contracorados com hematoxilina de Harris fresca durante dois minutos, com realce em vermelho das fibras colágenas (Figura 6).

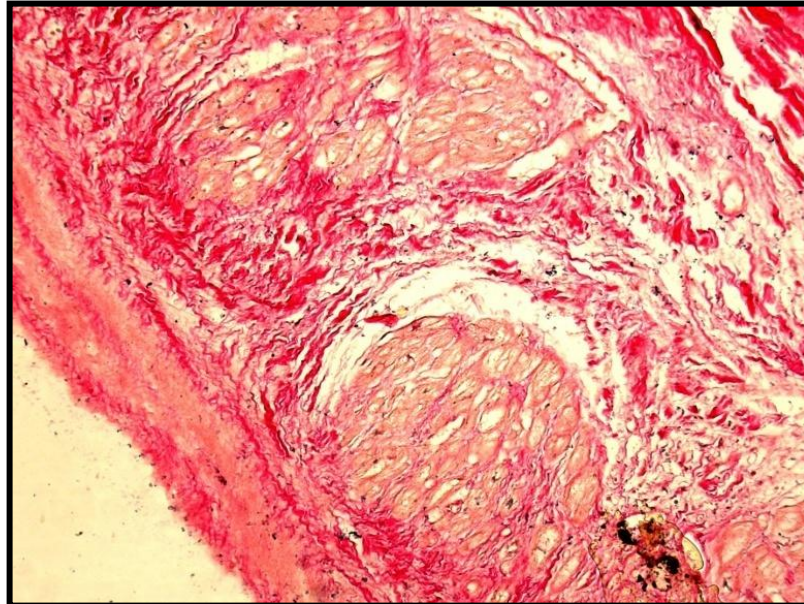


Figura 6 - Fotografia de lâmina microscópica de corte histológico do anel atrioventricular corada por picrossírius apresentando fibras colágenas coradas em vermelho (100X).

- **Resorcina-Fuccina de Weigert com oxidação prévia por oxona (RFO)**- Os cortes histológicos foram desparafinados e tratados com solução aquosa de oxona a 10% (composto monoperfulsato, Du Pont, Wilmington, Delaware, USA) por 40 minutos. Depois de lavados em água corrente por cinco minutos, foram lavados em série de álcool etílico com concentrações de 70% a 95% e colocados em solução corante por uma hora em temperatura ambiente, após o que foram novamente lavados em água corrente por cinco minutos e tiveram a coloração de fundo removida por meio de solução de álcool etílico 1% (1ml de HCl concentrado e 99 ml de etanol 70%), sendo a seguir

lavados em água corrente, desidratados em álcool , diafanizados e montados, com realce em roxo das fibras elásticas (Figura 7).

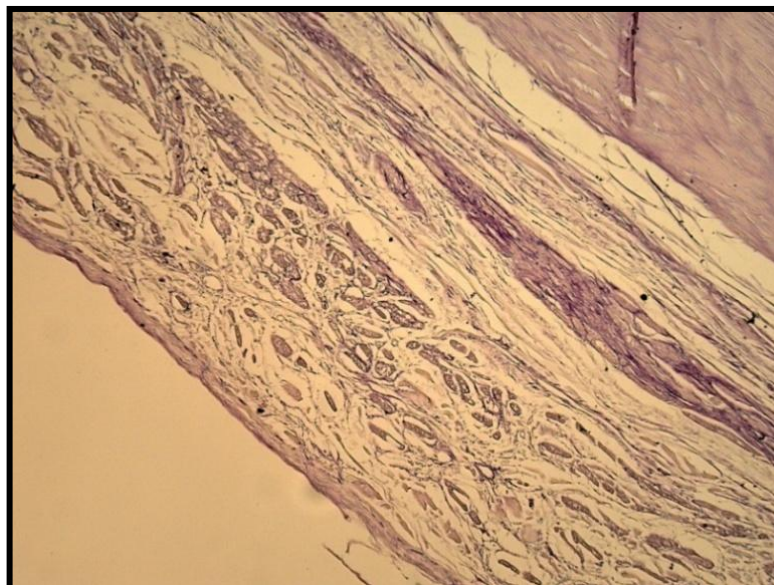


Figura 7- Fotografia de lâmina microscópica de corte histológico do anel atrioventricular corada por RFO apresentando fibras elásticas coradas em roxo (100X).

4.3.2 Análise morfométrica quantitativa

A análise morfométrica quantitativa das macromoléculas foi realizada segundo metodologia consagrada^{26,69,70}, sendo a avaliação quantitativa realizada por meio de análise digital de imagens com utilização de sistema composto por microscópio óptico Leyca DMR (Leyca Microsystems Wetzlar Gmb H, Alemanha) conectado a um computador por uma câmera de vídeo (Figura 8).

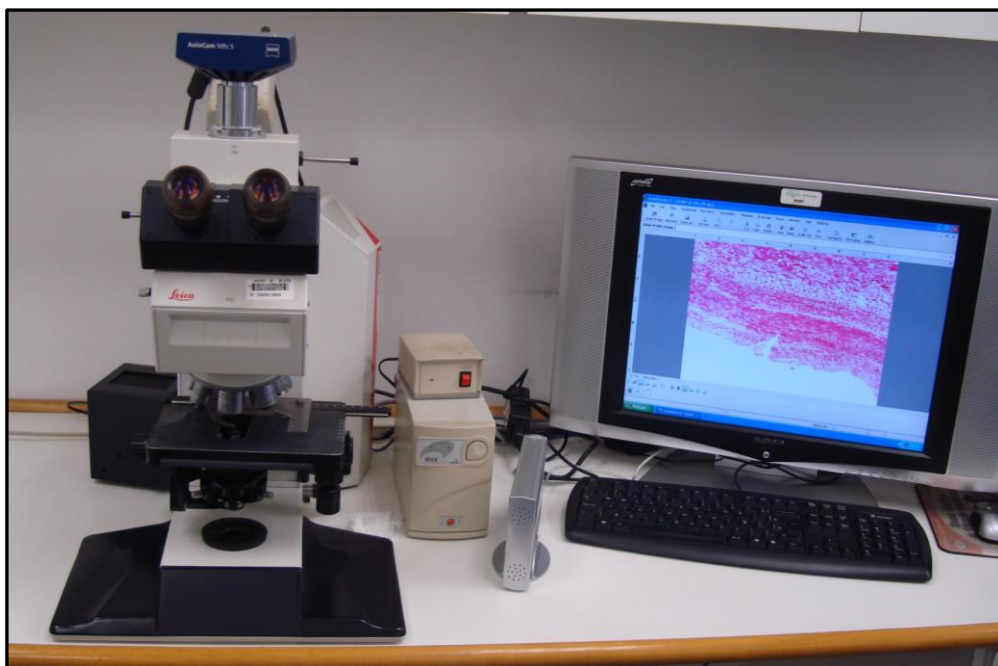


Figura 8 - Microscópio óptico Leyca DMR (Leyca Microsystems Wetzlar Gmb H, Alemanha) conectado a um computador por uma câmera de vídeo

A lente, a intensidade da luz do microscópio e a altura do condensador foram padronizadas.

Os cortes histológicos dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo foram fotografados em quinze pontos escolhidos aleatoriamente em um aumento de 100 vezes (Figura 9).

As imagens capturadas foram analisadas com a utilização do software Image Pro Plus versão 4.1 (Media Cybernetics – Silver Spring, MD, USA), que quantifica a área ocupada por fibras e depois quantifica a área total, sendo possível calcular a porcentagem de fibras colágenas e elásticas de cada ponto fotografado. Para cada anel, foi utilizada a média das porcentagens de fibras dos quinze pontos fotografados (Figura 10).

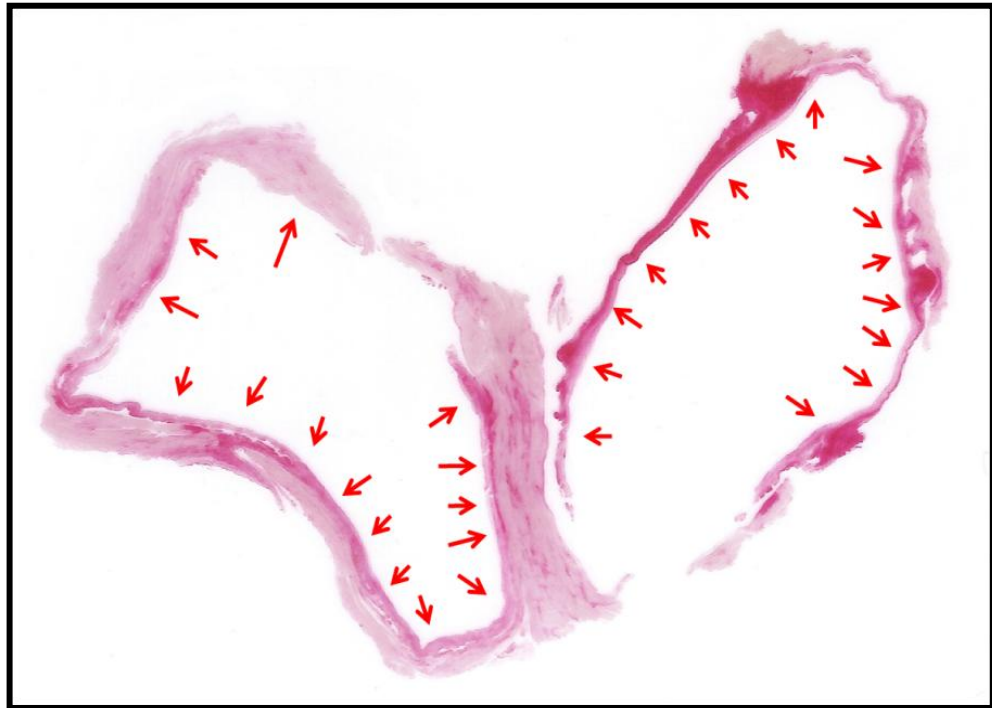


Figura 9 - Fotografia de lâmina microscópica de corte histológico do anel atrioventricular corada por Picrosíríus com setas exemplificando os pontos aleatórios escolhidos para obtenção das fotografias.

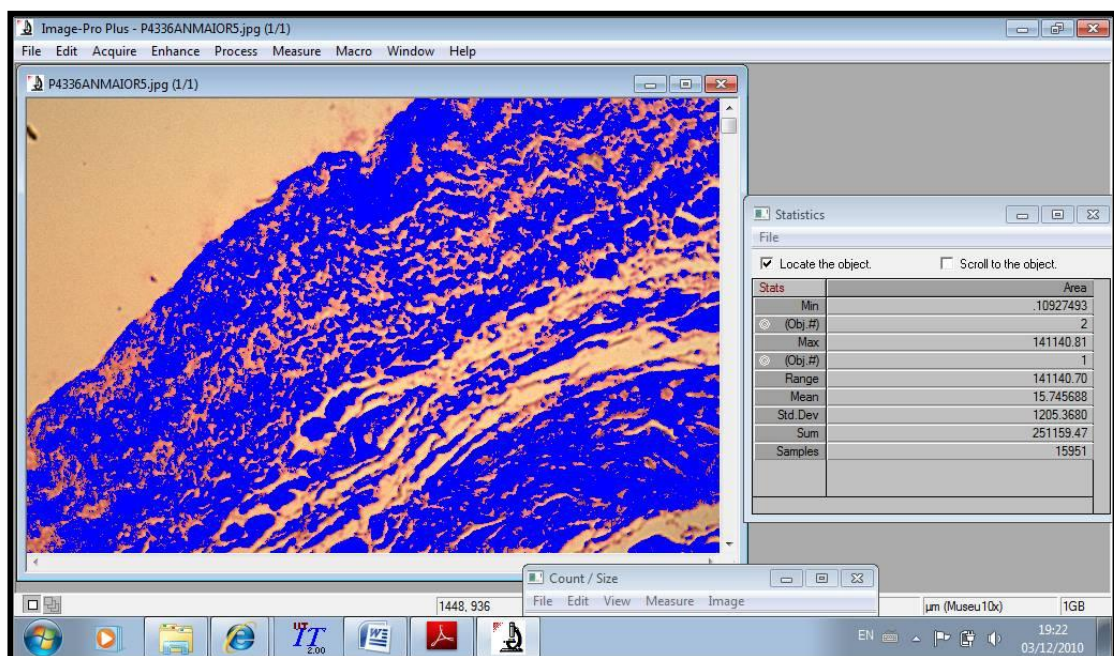


Figura 10 - Janela do software Image Pro Plus no momento de mensuração da quantidade de fibras colágenas de um ponto do anel atrioventricular coloridas em azul.

4.3.3 Análise da distribuição do colágeno nos anéis atrioventriculares

Após confecção das lâminas, os cortes foram observados sob microscopia de luz polarizada para análise do colágeno nos anéis atrioventriculares, método que contribui significativamente para melhor entendimento da distribuição do colágeno em situações normais e patológicas⁹.

4.4 Análises comparativas realizadas (dados macroscópicos)

4.4.1 Comparações dos perímetros dos segmentos ventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos e intragrupos)

Foram realizadas comparações das médias dos perímetros de cada segmento ventricular (Apical, Equatorial e Basal) entre os grupos CMDId e NORMAL dos ventrículos direito e esquerdo – análise intergrupos (Figura 11).

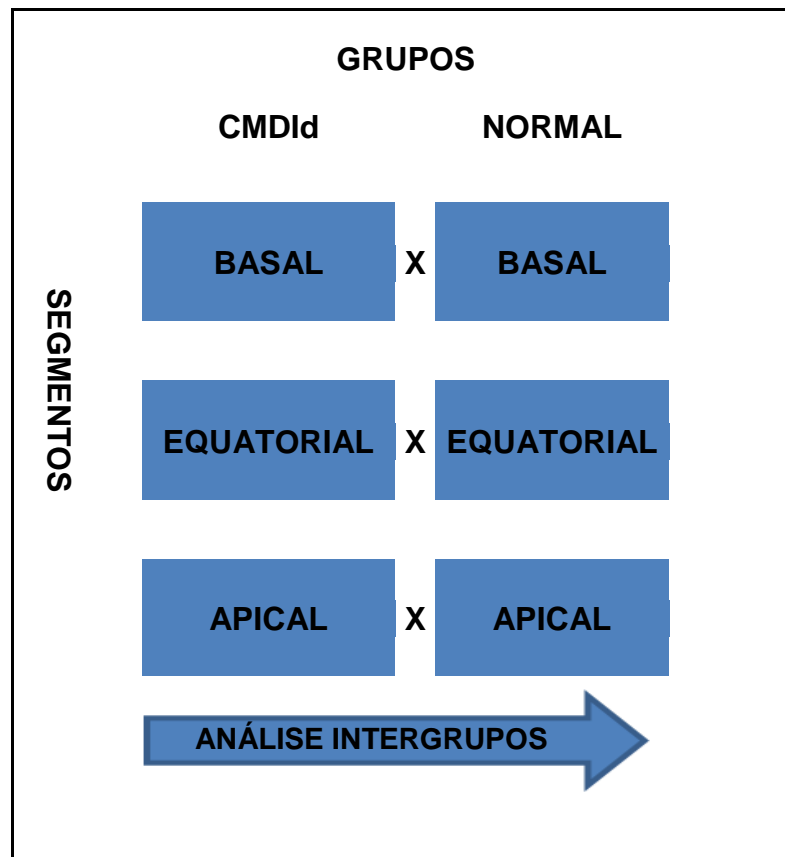


Figura 11 – Quadro explicativo mostrando o sentido das comparações (análise intergrupos) realizadas entre as médias dos perímetros dos segmentos ventriculares direito e esquerdo entre os grupos.

Foram realizadas comparações das médias dos perímetros ventriculares entre cada segmento (Apical, Equatorial e Basal) dentro de cada grupo (CMDId e NORMAL) – análise intragrupos (Figura 12).

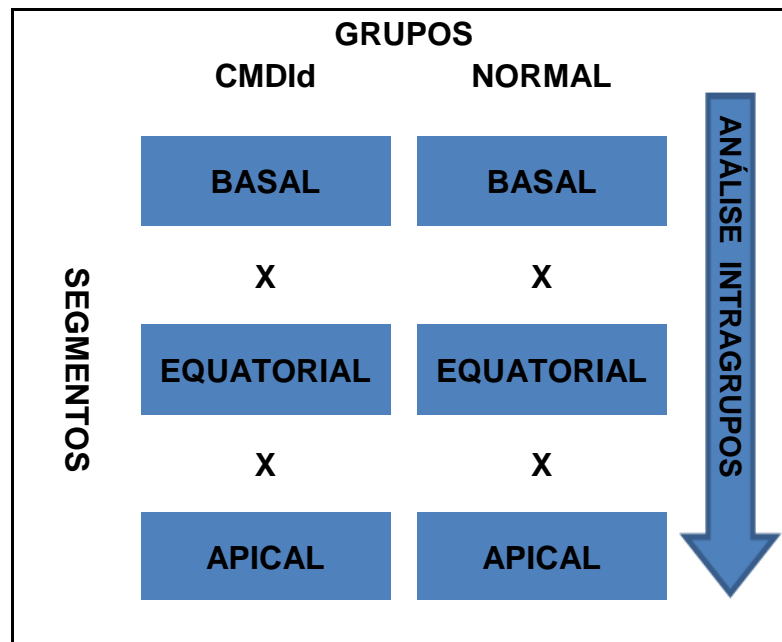


Figura 12 – Quadro explicativo mostrando os sentidos das comparações (análise intragrupos) entre as médias dos perímetros dos segmentos ventriculares apical, equatorial e basal

4.4.2 Comparações dos perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos)

Foram realizadas comparações das médias dos perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo entre os grupo CMDId e NORMAL – análise intergrupos (Figura 13).

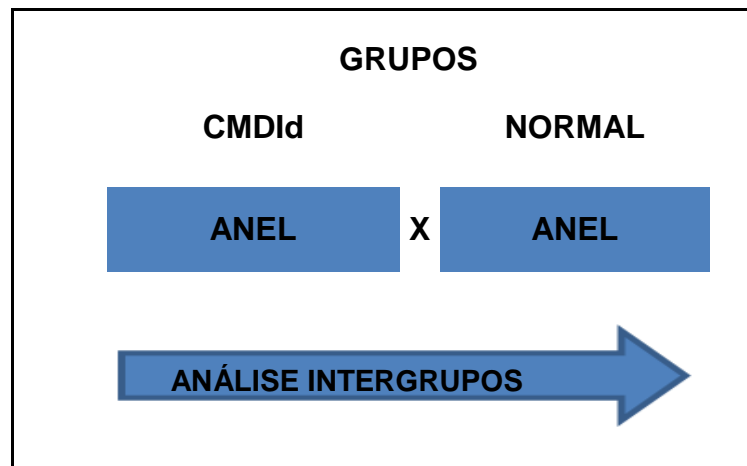


Figura 13 – Quadro explicativo mostrando os sentidos das comparações entre os grupos (análise intergrupos) das médias dos perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo.

4.5 Análises comparativas realizadas (dados microscópicos)

4.5.1 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo (análise intergrupos)

Foram realizadas comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo entre cada grupo (CMDId e NORMAL) – análise intergrupos (Figura 14).

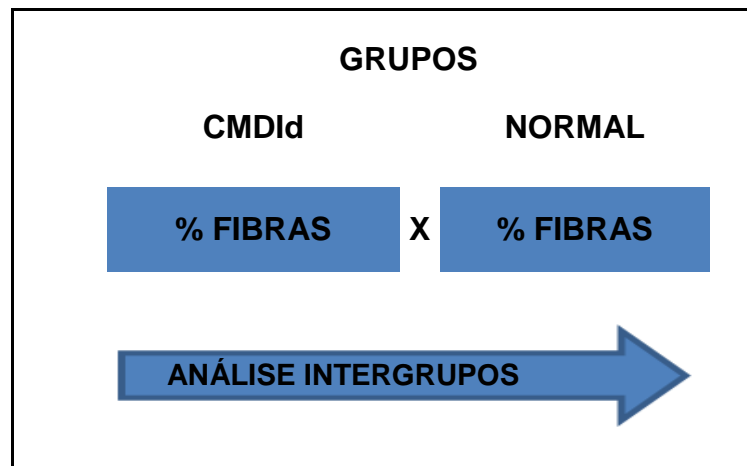


Figura 14 – Quadro explicativo mostrando os sentidos das comparações entre os grupos (análise intergrupos) das médias das porcentagens por área de fibras colágenas e elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo.

4.6 Estatística

4.6.1 Análise descritiva

As análises descritivas foram realizadas, apresentando médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão (\pm DP) e valores mínimos e máximos. Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene.

4.6.2 Análise inferencial

Para os perímetros ventriculares (segmentos apical, equatorial e basal), foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas

para comparação das médias de cada segmento entre os grupos (fator intergrupos) e dentro de cada grupo (fator intragrupos).

O teste t foi utilizado para avaliar os perímetros médios dos anéis atrioventriculares direitos e esquerdos e as porcentagens médias de fibras elásticas e colágenas dos anéis.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS versão 13 (SPSS 13.0 for Windows).

RESULTADOS



5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva macroscópica

5.1.1 Perímetros ventriculares direito e esquerdo

Um dos nossos objetivos foi avaliar os perímetros dos ventrículos direito e esquerdo (segmento apical, equatorial e basal) para cada grupo (CMDId e NORMAL). Porém, o ponto para secção do segmento apical (20%) não abrangeu a cavidade ventricular direita dos corações dos grupos CMDId e NORMAL na maioria dos casos. Assim, nos ventrículos direitos dos corações dos grupos CMDId e NORMAL, foram mensurados e analisados apenas os perímetros dos segmentos equatorial e basal.

Os resultados descritivos para as variáveis perímetros dos ventrículos direito (segmentos equatorial e basal) e esquerdo (segmentos apical, equatorial e basal) para cada grupo, estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Medidas descritivas das variáveis perímetro equatorial e basal nos grupos CMDId e NORMAL (mm) ventrículo direito

GRUPOS	SEGMENTO	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	Equatorial	13	170,812	44,60938	84,36	242,99
	Basal	13	223,339	29,03743	190,58	287,34
NORMAL	Equatorial	13	112,66	20,58866	74,78	142,72
	Basal	13	173,38	24,82283	123,59	216,54

Tabela 2 - Medidas descritivas das variáveis perímetro apical, equatorial e basal nos grupos CMDId e NORMAL (mm) ventrículo esquerdo

GRUPOS	SEGMENTO	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	Apical	13	101,5862	38,23844	56,34	180,79
	Equatorial	13	191,3458	30,37638	146,81	254,45
	Basal	13	181,9777	35,22137	140,39	261,37
NORMAL	Apical	13	59,93	18,70348	23,62	86,57
	Equatorial	13	120,3235	17,89946	93,17	144,8
	Basal	13	116,6919	15,00732	93,42	143,5

5.1.2 Perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo

Os resultados descritivos para as variáveis perímetros dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo para cada grupo estão apresentados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Medidas descritivas da variável perímetro anel AVD nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	13	120,1915	15,33305	94,85	141,78
NORMAL	13	104,0046	13,88195	75,77	128,89

Tabela 4 - medidas descritivas da variável perímetro anel AVE nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	12	108,3233	13,76889	87,35	128,01
NORMAL	13	97,2723	16,40091	69,02	118,09

5.2 Análise descritiva microscópica

5.2.1 Porcentagem por área de fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo

Os resultados descritivos para as variáveis porcentagens por área dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo para cada grupo estão apresentados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Medidas descritivas da variável fibras colágenas do AVD nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	13	19,2332	14,19502	1,51	60,73
NORMAL	13	38,5756	21,51783	13,43	88,89

Tabela 6 - Medidas descritivas da variável fibras colágenas do AVE nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	13	22,0962	12,85746	1,44	59,55
NORMAL	13	38,4603	14,75941	14,85	59,55

5.2.2 Porcentagem por área de fibras elásticas dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo

Os resultados descritivos para as variáveis porcentagens por área dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo para cada grupo estão apresentados nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Medidas descritivas da variável fibras elásticas do AVD nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	13	19,5032	11,33865	8,12	45,4
NORMAL	13	17,5873	13,42513	0,29	43,46

Tabela 8 - Medidas descritivas da variável fibras elásticas do AVE nos grupos CMDId e NORMAL (mm)

GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
CMDId	13	21,0929	11,16968	7,13	43,78
NORMAL	13	18,1184	13,63213	1,26	50,78

5.3 Distribuição do colágeno nos anéis atrioventriculares

Na avaliação microscópica das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares de corações do grupo NORMAL, coradas com picrossírius e observadas sob luz polarizada em aumento de 1000X, encontrou-se um arranjo de fibras colágenas entrelaçadas com um formato muito parecido a um “pantógrafo” ou como em uma “cesta de vime” (figura 15 D e 16 D).

Esse mesmo arranjo de distribuição das fibras colágenas foi encontrado em lâmina própria da corda vocal humana ¹⁰.

Tal arranjo em “cesta de vime”, nos corações do grupo NORMAL, apresentou-se mais denso no anel atrioventricular esquerdo (figuras 16D) em relação ao anel atrioventricular direito, que apresentou espaços vazios sem cruzamento de fibras (figura 15D).

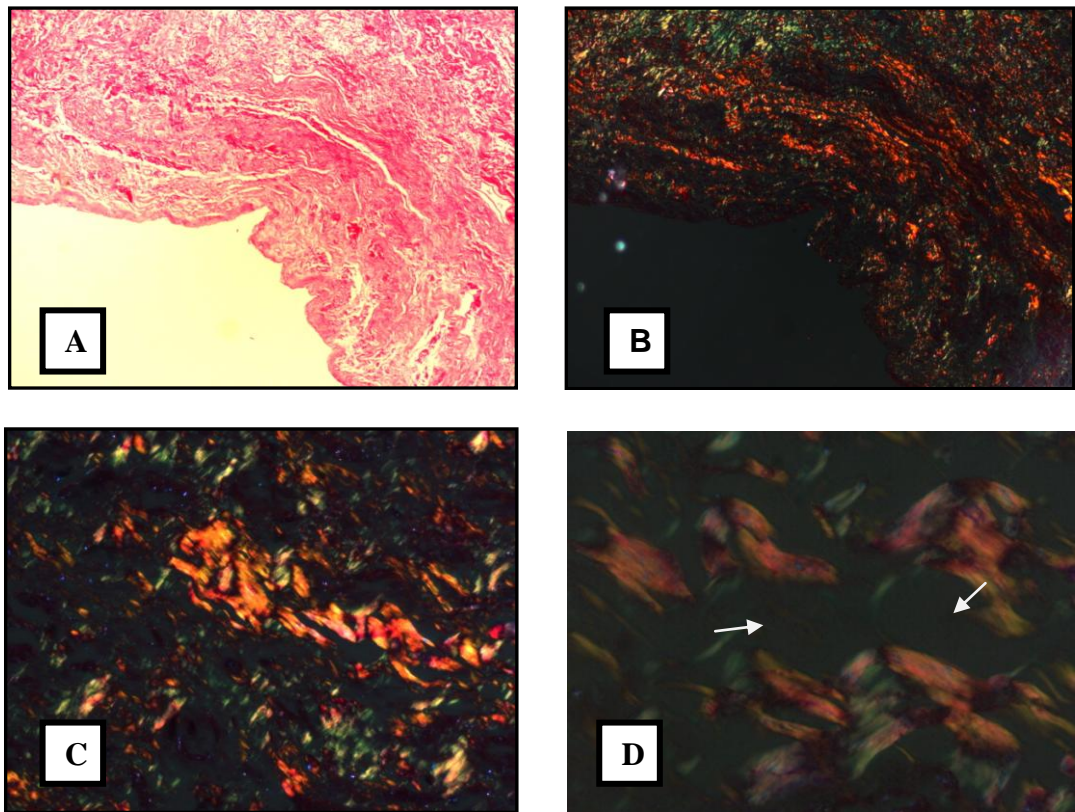


Figura 15 - Corte histológico transversal do anel valvar atrioventricular direito corado com picrossírius (grupo NORMAL). (A) Fibras colágenas observadas sob luz branca (50X). (B, C e D) Fibras colágenas observadas sob luz polarizada (50X, 400X e 1000X). Observe os espaços vazios sem fibras colágenas cruzadas (setas brancas) (D).

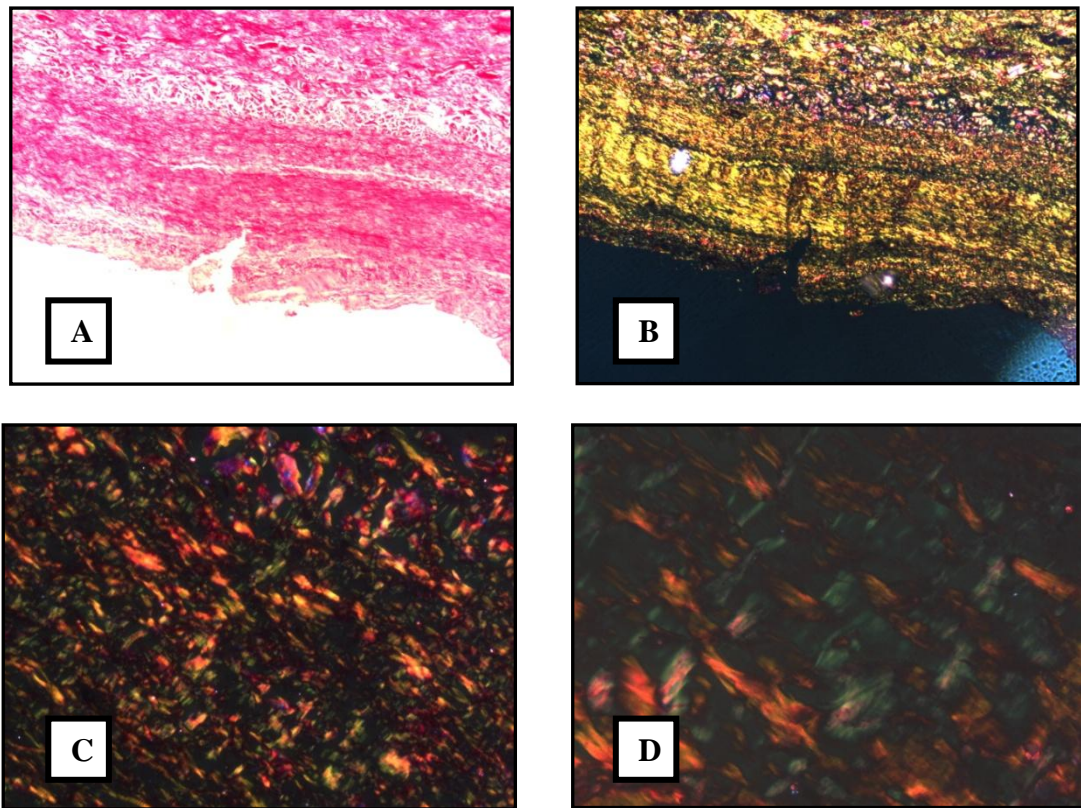


Figura 16 - Corte histológico transversal do anel valvar atrioventricular esquerdo corado com picrossírius (grupo NORMAL). (A) Fibras colágenas observadas sob luz branca (50X). (B, C e D) Fibras colágenas observadas sob luz polarizada (50X, 400X e 1000X). Observe que existe um cruzamento uniforme de fibras colágenas (D).

Nos corações do grupo CMDId observou-se escassez das fibras colágenas nos anéis atrioventriculares direito e esquerdo (figura 17 e 18) e um desarranjo da forma de “cesta de vime”(figuras 17 D e 18 D), esses achados foram mais evidentes nos anéis atrioventriculares esquerdos (figura 18).

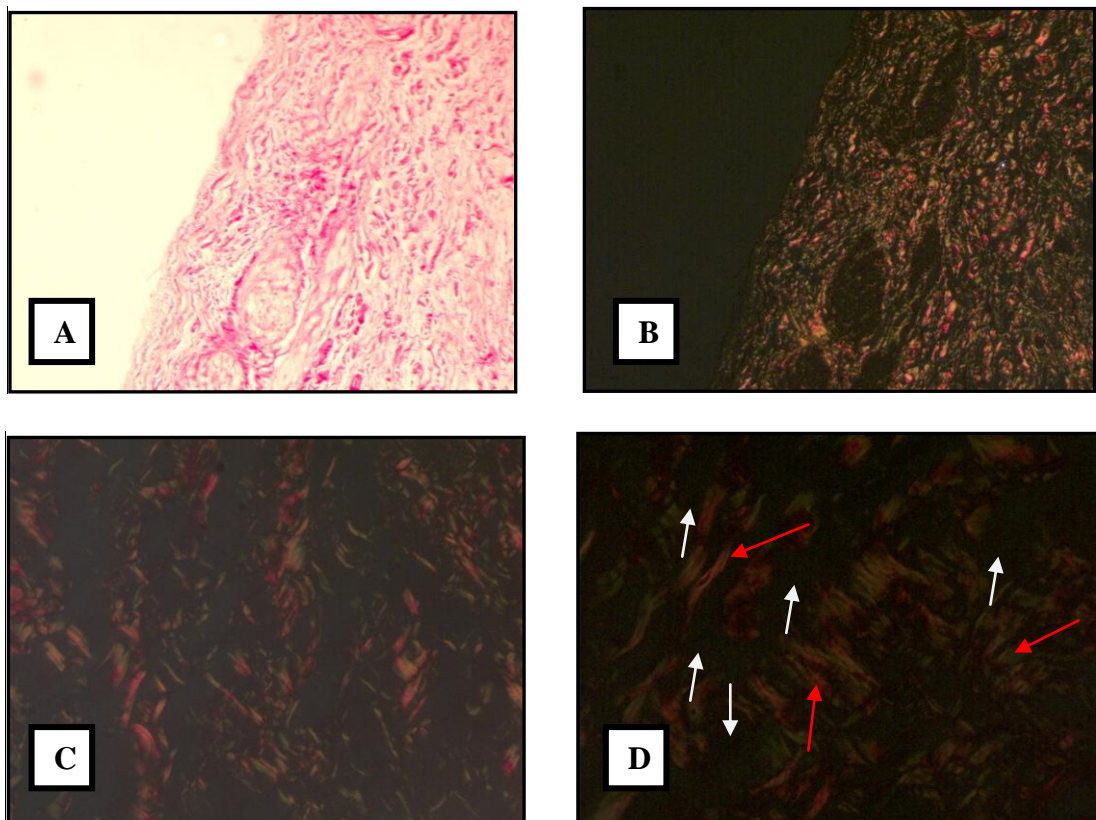


Figura 17 - Corte histológico transversal do anel valvar atrioventricular direito corado com picrossírius (grupo CMDId). (A) Fibras colágenas observadas sob luz branca (50X). (B, C e D) Fibras colágenas observadas sob luz polarizada (50X, 400X e 1000X). Observe a escassez das fibras colágenas (setas brancas) e o desarranjo na forma de “cesta de vime” (setas vermelhas) (D).

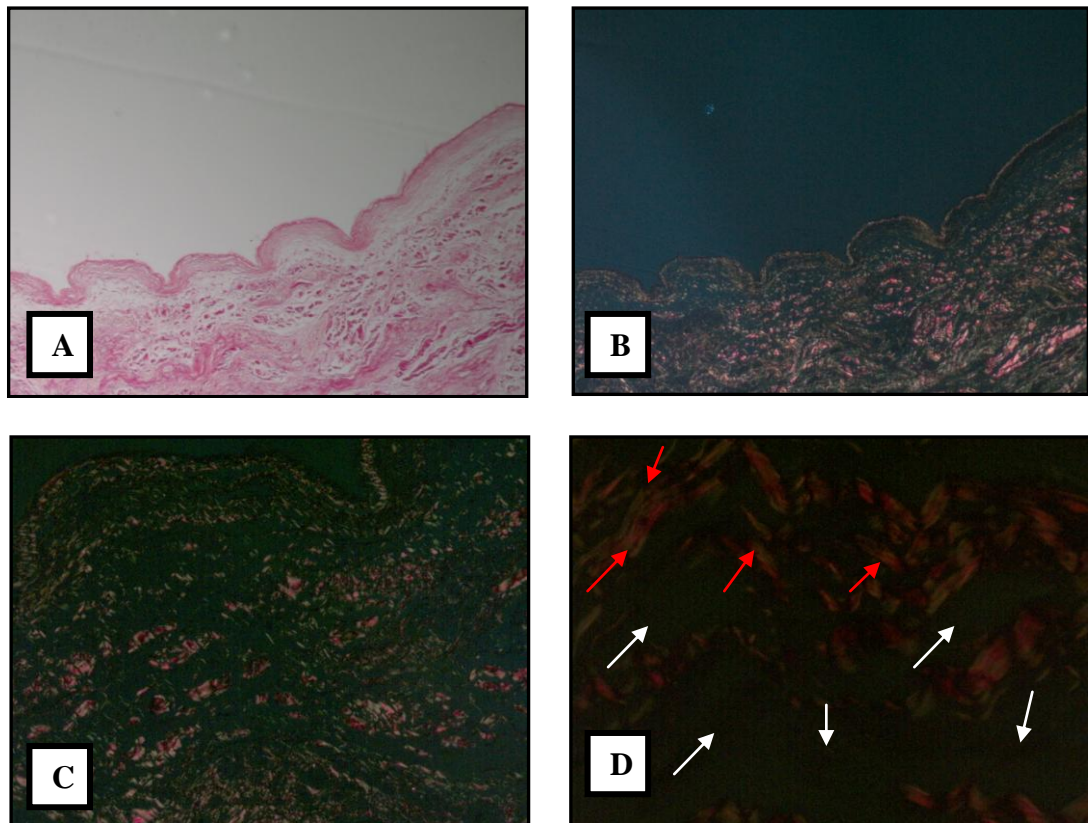


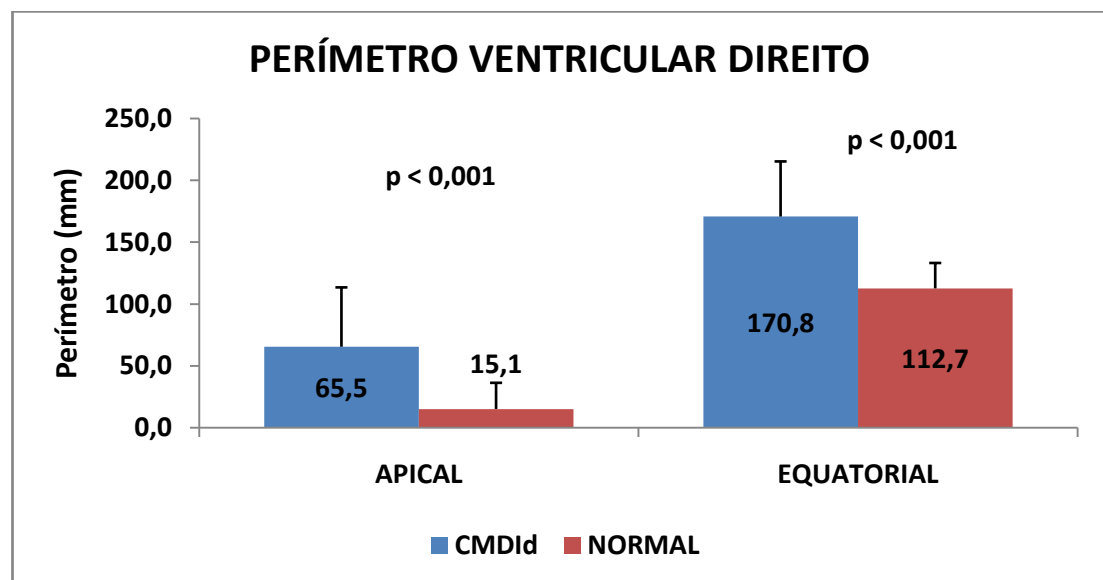
Figura 18 - Corte histológico transversal do anel valvar atrioventricular esquerdo corado com picrossírius (grupo CMDId). (A) Fibras colágenas observadas sob luz branca (50X). (B, C e D) Fibras colágenas observadas sob luz polarizada (50X, 400X e 1000X). Observe a escassez das fibras colágenas (setas brancas) e o desarranjo na forma de “cesta de vime” (setas vermelhas) (D).

5.4 Análise inferencial macroscópica

5.4.1 Comparação dos perímetros dos segmentos ventriculares direitos (análise intergrupos e intragrupos)

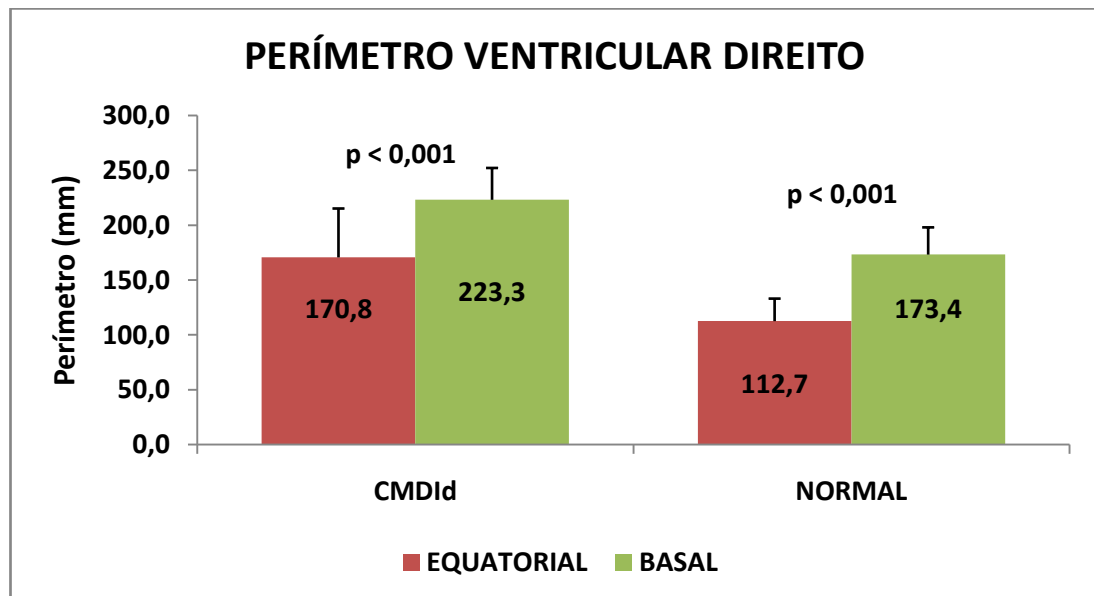
Na análise de comparação de médias dos perímetros ventriculares direitos dos segmentos apical, equatorial e basal entre os grupos NORMAL e CMDId, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) em todos os segmentos estudados (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Perímetros ventriculares direitos (segmentos equatorial e basal) comparados entre os grupos (análise intergrupos)



Na análise de comparação de médias dos perímetros ventriculares direitos entre os segmentos apical, equatorial e basal dentro de cada grupo (CMDId e Normal), foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em todos os grupos (Gráfico 2).

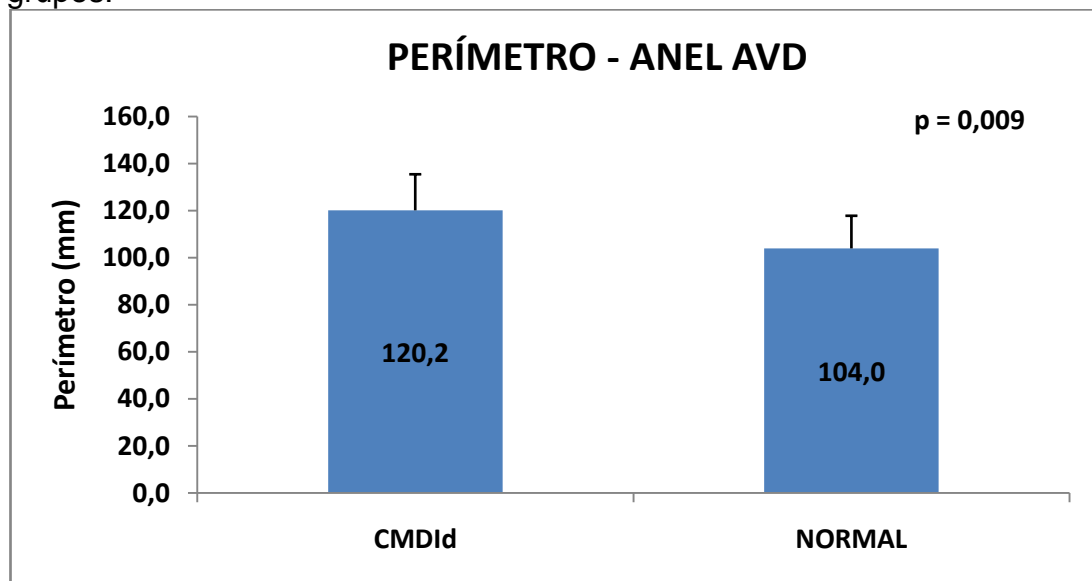
Gráfico 2 - Perímetros segmentares ventriculares direitos comparados dentro da cada grupo (análise intragrupo)



5.4.2 Comparação dos perímetros dos anéis atrioventriculares direitos (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias dos perímetros dos anéis atrioventriculares entre os grupos CMDId e NORMAL, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 3).

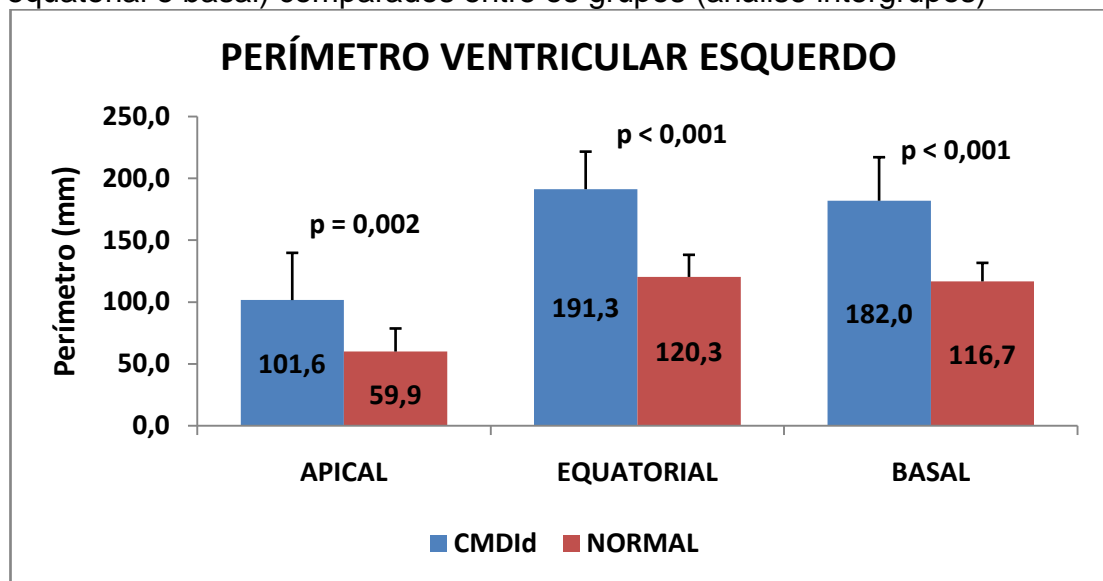
Gráfico 3 - Perímetro do anel atrioventricular direito comparado entre os grupos.



5.4.3 Comparação dos perímetros dos segmentos ventriculares esquerdos (análise intergrupos e intragrupos)

Na análise de comparação de médias dos perímetros ventriculares esquerdos dos segmentos apical, equatorial e basal entre os grupos CMDId e NORMAL, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) em todos os segmentos (gráfico 4).

Gráfico 4 – Perímetros ventriculares esquerdos (segmentos apical, equatorial e basal) comparados entre os grupos (análise intergrupos)



Na análise de comparação de médias dos perímetros ventriculares esquerdos entre os segmentos apical, equatorial e basal dentro de cada grupo (CMDId e NORMAL), foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em todos os grupos (Gráfico 5).

Os resultados do teste Post-Hoc com correção de Bonferroni para comparações múltiplas evidenciaram diferenças estatisticamente significantes para todas as comparações, exceto com relação à comparação entre perímetros ventriculares equatoriais e basais (Tabela 9).

Gráfico 5 – Perímetros segmentares ventriculares esquerdos comparados dentro da cada grupo (análise intragrupo)

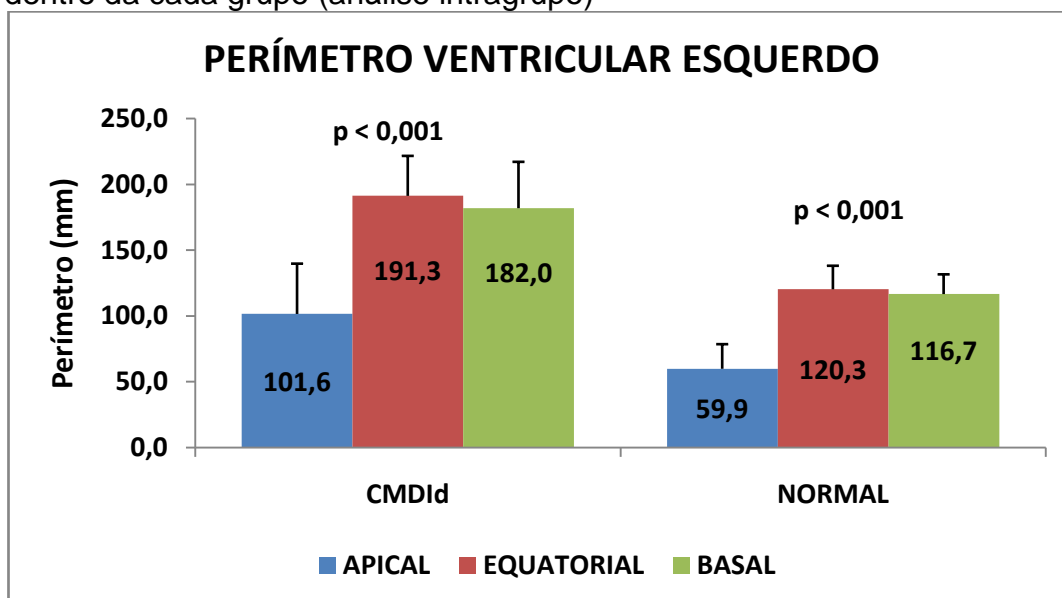


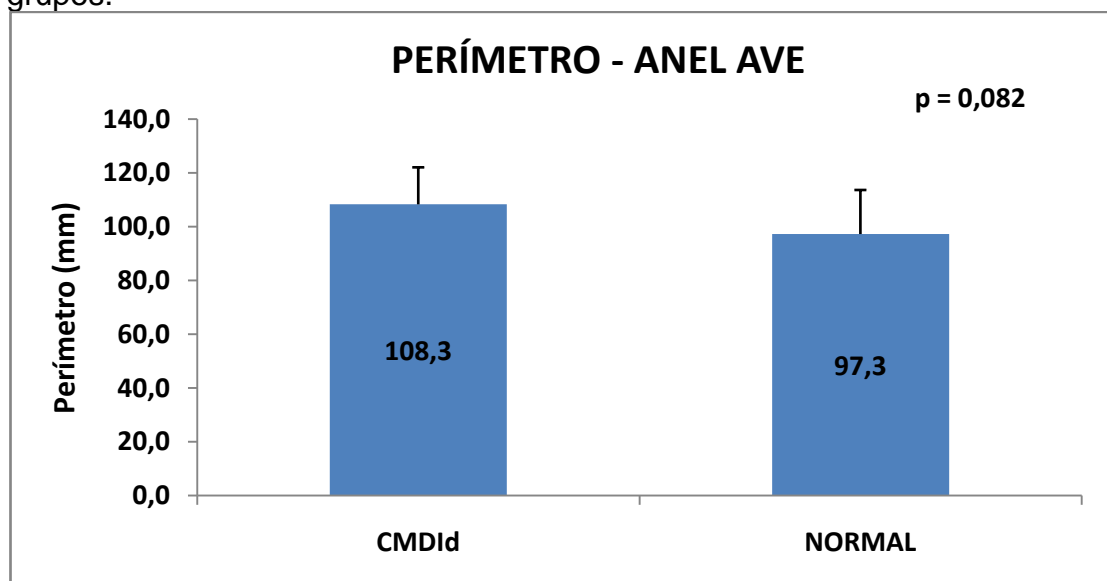
Tabela 9 - Comparações (média e desvio-padrão) dos perímetros segmentares ventriculares direitos entre os grupos (análise intragrupos)

COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS	CMDId	NORMAL
APICAL X ESQUATORIAL	p < 0,001	p < 0,001
APICAL X BASAL	p < 0,001	p < 0,001
EQUATORIAL X BASAL	p = 0,189	p = 1,000

5.4.4 Comparação dos perímetros dos anéis atrioventriculares esquerdos (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias dos perímetros dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL, não foi encontrada diferença significativamente estatística ($p > 0,05$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Perímetro do anel atrioventricular esquerdo comparado entre os grupos.

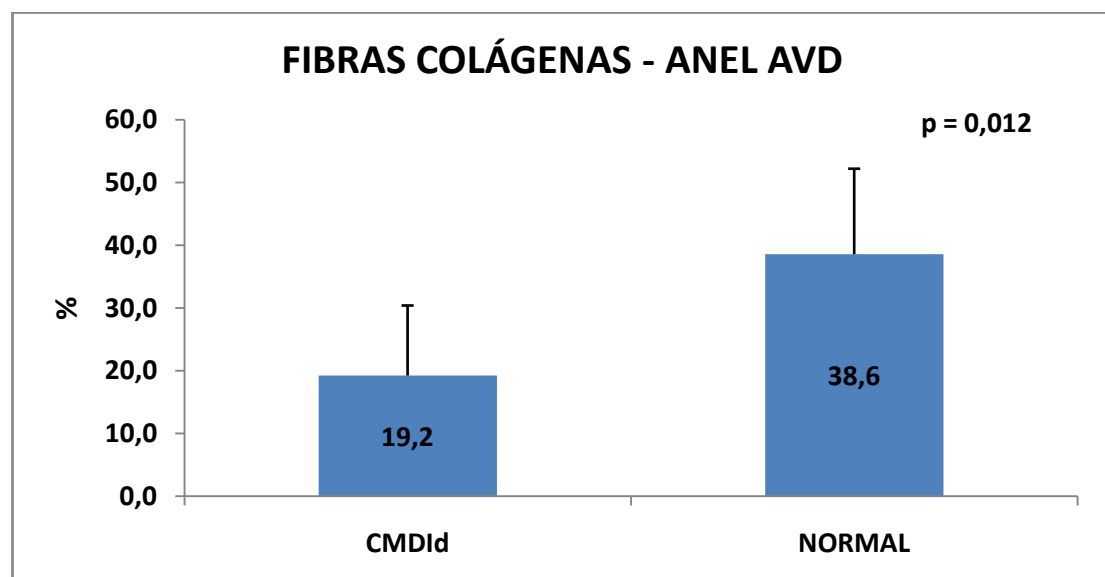


5.5 Análise inferencial microscópica

5.5.1 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 7).

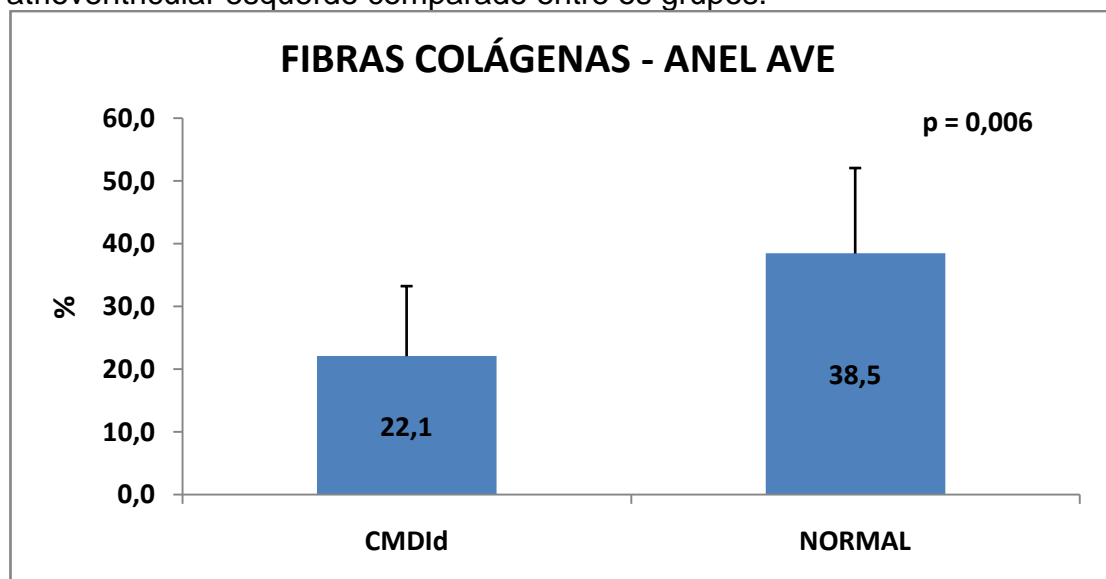
Gráfico 7 - Porcentagem por área de fibras colágenas do anel atrioventricular direito comparado entre os grupos



5.5.2 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias das fibras colágenas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 8).

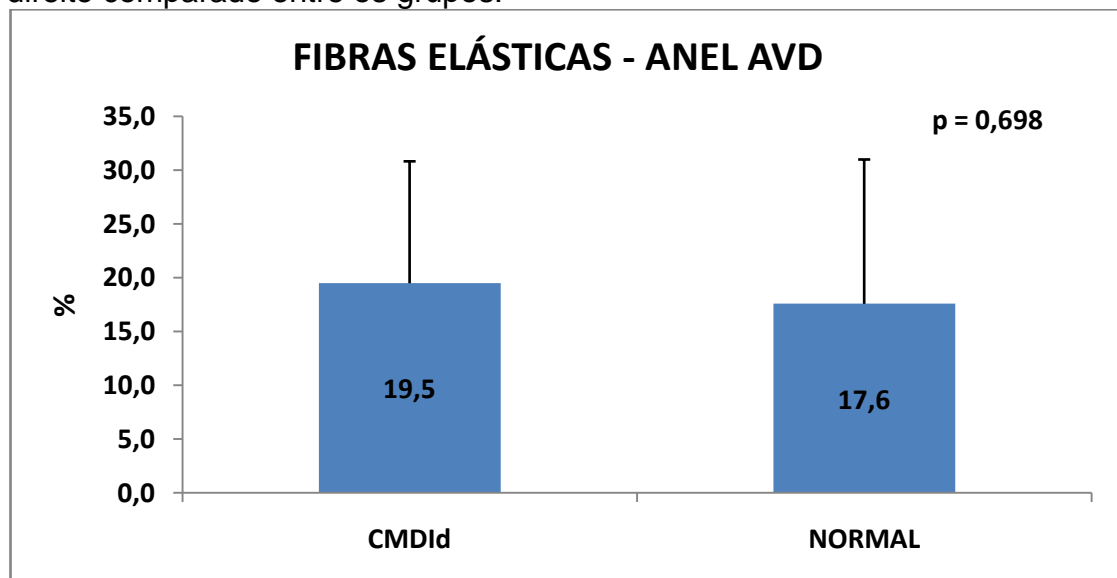
Gráfico 8 - Porcentagem por área de fibras colágenas do anel atrioventricular esquerdo comparado entre os grupos.



5.5.3 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares direitos entre os grupos CMDId e NORMAL, não foi encontrada diferença significativamente estatística ($p > 0,05$) (Gráfico 9).

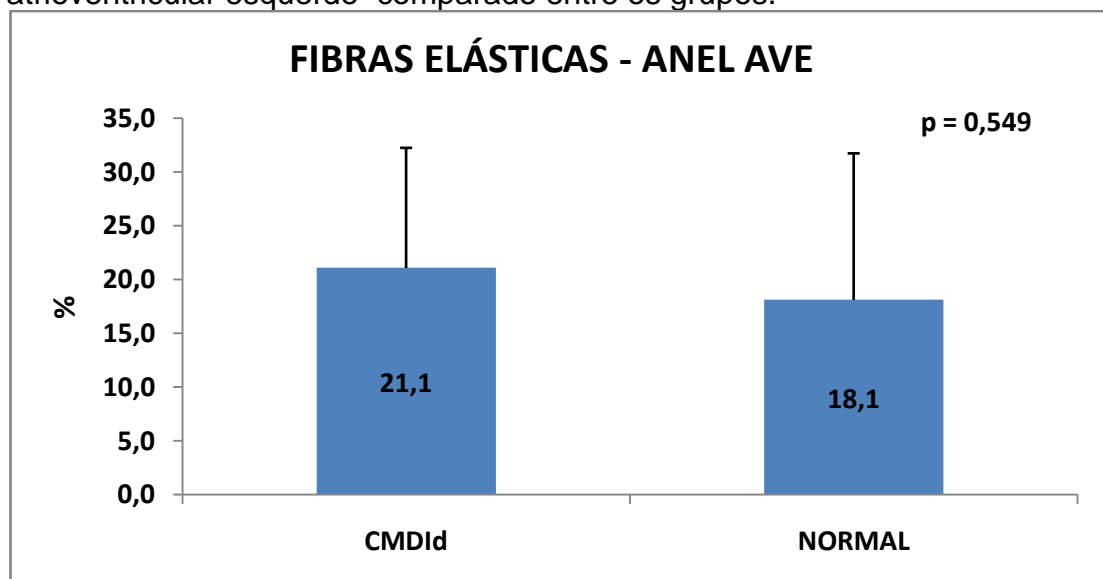
Gráfico 9 - Porcentagem por área de fibras elásticas do anel atrioventricular direito comparado entre os grupos.



5.5.4 Comparações das médias das porcentagens por área das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL (análise intergrupos)

Na análise de comparação de médias das fibras elásticas dos anéis atrioventriculares esquerdos entre os grupos CMDId e NORMAL, não foi encontrada diferença significativamente estatística ($p > 0,05$) (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Porcentagem por área de fibras elásticas do anel atrioventricular esquerdo comparado entre os grupos.



DISCUSSÃO



6 DISCUSSÃO

6.1 Considerações gerais

O entendimento médico sobre a ICC evoluiu de forma notável desde os primeiros registros desta entidade, que podem ser rastreados em escritos atribuídos a Hipócrates, sendo possível identificar sua evolução histórica, a qual progrediu em simetria com o avanço do conhecimento científico⁹⁰.

A CMDId pode ser definida como a presença de CMD na qual não se consegue identificar fator etiológico. Tem incidência estimada em 5-8 casos por 100.000 nos EUA, correspondendo a cerca de metade do total das cardiomiopatias dilatadas e cerca da quarta parte dos casos de ICC, com cerca de 10.000 mortes anuais naquele país^{1,55}. Estudos recentes, que investigam a presença de fatores familiares ou genéticos, fatores infecciosos, presença de citotoxicidade e anomalias de mecanismos de reparo endógenos tem auxiliado a descrever os possíveis agentes causais da CMDId, podendo eventualmente levar à novas abordagens terapêuticas⁹¹.

Do ponto de vista funcional, ocorre perda da função de bombeamento do coração com dissipação energética, fato este derivado de diversos mecanismos, tais como aumento da massa cardíaca, dilatação dos ventrículos e com freqüência também dos átrios, presença de trombos nas câmaras cardíacas e dilatação dos anéis das valvas atrioventriculares¹.

A matriz extracelular teve seu papel revisado na gênese das CMDId. Inicialmente, seus componentes eram tidos como parte de suporte passivo no qual os miócitos se entrelaçam, porém estudos recentes apontam para o fato de que tais componentes exercem papel ativo em todas as fases do ciclo cardíaco normal, pois conferem ao coração propriedades fundamentais tais como resistência, resiliência e elasticidade, com conseqüente alteração destas características no ciclo cardíaco patológico, cuja principal característica é o remodelamento ventricular, que pode ser observado em nível macroscópico e microscópico^{8,49}.

Em nível microscópico pode-se observar hipertrofia acentuada e degeneração de cardiomiócitos, fibrose intersticial e edema⁶¹. A presença de fibrose pode ocorrer predominantemente na região sub-endocárdica ou pode ocorrer difusamente em todo o miocárdio, assumindo padrão perivascular ou intersticial⁵¹.

O colágeno miocárdico normal é composto predominantemente pelos tipos I (que corresponde a cerca de 80% da massa colagênica total) e III, que formam uma rede estrutural tridimensional que inclui as valvas, cordas tendíneas e os componentes colagênicos perivascular e intersticial, o qual se organiza em feixes denominados epimísio (que cobre cada fibra muscular individualmente), perimísio (que cobre grupos de miócitos) e endomísio (encontrado entre cada miócito)⁴³.

Diversos estudos^{7,8,33,35,37,38} descreveram as funções das fibras colágenas miocárdicas, tais como 1) prover o arcabouço de suporte onde residem os cardiomiócitos e os vasos sanguíneos, 2) conectar os diversos

feixes musculares para que a arquitetura normal seja preservada, garantindo que a força da contração dos miócitos seja aproveitada da melhor maneira possível durante a sístole, com pouca dissipação energética, 3) manter a conformação geométrica do ventrículo durante a sístole e diástole.

Com relação ao comportamento das fibras colágenas nas cardiomiopatias, os estudos mostram resultados conflitantes: podendo haver aumento^{92,93} ou diminuição^{38,50} do componente colagênico, bem como desarranjo de sua estrutura normal. Weber et al⁸., em estudo histológico que analisou três corações de pacientes que morreram devido a CMDId relataram que houve diminuição do colágeno tipo I (mais resistente) e aumento do colágeno tipo III (menos resistente) em relação ao padrão normal, bem como perda da arquitetura funcional normal das fibras colagênicas. Postularam que o aumento do colágeno menos resistente é o provável responsável pelo mecanismo de remodelamento, com diminuição da eficiência contrátil. Também sugeriram o termo “cardiopatia” como preferível ao termo “cardiomiopatia”, uma vez que trata-se de doença não apenas dos miócitos, mas também da matriz extracelular.

Tal discrepância de resultados parece estar relacionada em parte à metodologia utilizada e em parte devido ao fato de que o colágeno pode assumir formas distintas em se tratando do colágeno miocárdico normal ou de fibrose.

Embora as alterações da matriz extracelular miocárdica já tenham sido investigadas nos casos de CMDId, dois fatores permanecem incógnitos, quais sejam a eventual alteração da composição histológica da matriz

extracelular dos anéis atrioventriculares direito e esquerdo e o comportamento das fibras colágenas em termos de balanço entre sua produção, degradação e organização. Tais fatos motivaram e serviram de norte para a realização do presente estudo.

6.2 Discussão sobre a seleção da amostra

A composição do presente trabalho obedeceu à necessidade de comparar-se grupo de corações portadores de CMDId com grupo de corações normais.

Foram disponibilizados para análise todos os relatórios necroscópicos de pacientes falecidos no INCOR-HC/FMUSP no período compreendido entre os anos de 2005 a 2010, com separação dos espécimes cujo laudo anatomopatológico atestou óbito decorrente da presença de CMDId. Após análise macroscópica dos corações foram excluídos aqueles cujos cortes prévios impossibilitaram a formatação pretendida, chegando-se ao número de treze peças. Poder-se-ia eventualmente utilizar corações provenientes de pacientes com CMDId receptores de transplante cardíaco, porém a dificuldade logística exigida para tal bem como a exigüidade do procedimento e o fato de que os corações dos receptores também serem objeto de outros estudos levaram à decisão de aplicar-se apenas a metodologia efetivamente utilizada. Registre-se que foram realizadas tentativas de obtenção de peças inclusive em outras instituições, porém tal esforço resultou ser infrutífero.

O grupo controle foi composto sem dificuldade, graças à grande quantidade de necropsias realizadas pelo SVOC.

6.3 Discussão sobre o método de análise macroscópica

Estudos anatômicos são sempre passíveis de discussões e críticas com relação à fidedignidade dos métodos escolhidos para seleção das amostras e mensuração das estruturas^{48, 49, 60-66}.

No presente estudo toda a atenção foi tomada para diminuir possíveis erros de medida, sendo todo o processo de laminação realizado pelo mesmo pesquisador com o objetivo de evitar vieses decorrentes de operadores diferentes. Mensurou-se a distância do sulco AV até o ápice na face posterior dos corações em razão de haver, nesta face, uma posição mais perpendicular entre sulco AV e sulco interventricular. Isso facilitou a padronização dessa medida, com maior precisão na determinação dos locais de secção ventricular, diminuindo o risco de obliquidade na laminação, que poderia gerar medidas pouco fidedignas.

O método de análise morfométrico computadorizado utilizando-se o software Image Tool tem sido utilizado com sucesso em diversos estudos, fornecendo medidas precisas^{3,84}, motivo pelo qual optou-se por sua utilização no presente estudo. As medidas perimetrais foram realizadas independentemente por três pesquisadores sendo posteriormente obtida a média aritmética das aferições de cada segmento, sendo este resultado considerado para a efetivação de todos os cálculos. Julgou-se não ser

necessária a realização de teste de concordância entre os três observadores por não se tratar da verificação de variável qualitativa e sim quantitativa, sendo as três medidas utilizadas para gerar, na sua média, um valor mais confiável.

A dilatação observada a partir do processo de remodelamento ventricular levou a um quadro de amputação da ponta do ventrículo direito no local de laminação do segmento apical. Tal fato fez com que este segmento não fosse incorporado aos dados que foram analisados.

6.4 Discussão sobre o método de análise microscópica

6.4.1 Fibras elásticas

As fibras elásticas são classificadas em maduras, elauínicas e oxitalânicas, de acordo com a proporção existente entre o componente microfibrilar e o componente elastínico⁵².

A coloração utilizada no presente estudo (resorcina-fucsina oxidada) identifica indistintamente os três tipos de fibra³⁶.

Outras colorações propiciam coloração de apenas alguns tipos de fibras, tais como o método da hematoxilina-férrica (Verhoeff) que cora apenas as fibras maduras, ou a resorcina-fucsina não oxidada, que cora apenas as maduras e as elauínicas³⁶.

A intenção de pesquisar o componente elástico dos anéis atrioventriculares não exigiu o estudo individual de cada tipo de fibra, uma

vez que houve interesse em entender o comportamento quantitativo, e não qualitativo, do sistema das fibras elásticas.

6.4.2 Fibras colágenas

O estudo das fibras colágenas constituiu ponto capital na idealização deste projeto sendo portanto necessária a utilização de metodologia adequada para o estudo deste componente.

A coloração utilizada para a análise do colágeno foi o picrossírius, método desenvolvido por autores brasileiros⁹⁴. Existem várias técnicas disponíveis para diferenciação das fibras colágenas das fibras musculares sendo que a maioria delas pertencem à categoria dos tricrômicos, tais como os métodos de Masson, Mallory e van Gieson³⁶. Embora as fibras colágenas corem-se de maneira satisfatória por esses métodos, outras estruturas colágenas tais como as fibras de reticulina e as membranas basais não são seletivamente coloridas pelos métodos tricrômicos, motivo pelo qual optou-se pela utilização do picrossírius, que se vale do padrão de birrefringência proporcionado pela orientação paralela das fibras colagênicas^{9,94}. A utilização de software específico para quantificação do colágeno por área .permitiu que fosse calculado o percentual ocupado por tal estrutura em cada lâmina nas diversas peças.

O estudo do colágeno nos anéis atrioventriculares realizado através da observação das lâminas em luz polarizada permitiu análise qualitativa da

estruturação espacial das fibras, permitindo visualização de seu padrão nos casos normais e patológicos.

6.5 Análise dos resultados macroscópicos

Do ponto de vista macroscópico, notou-se que existe dilatação de ambos os ventrículos no grupo CMDId, embora com morfologia distinta, uma vez que a dilatação do AVD acompanha a dos segmentos ventriculares equatorial e basal, ao contrário do que acontece no AVE, que não apresentou dilatação significativa em relação ao grupo normal, apesar de ter havido dilatação dos segmentos equatorial e basal a esquerda. Em relação ao AVE, tais achados confirmam os resultados de Juliani e de Hueb^{2,3} et al., que afirmam não ser o grau de dilatação do ventrículo esquerdo que determina o grau de dilatação do anel mitral, pois eles ocorrem de maneira independente. Tal afirmação sempre foi motivo de controvérsias na literatura. Em estudo que analisou a medida do AVE em 102 corações, 78 dos quais possuíam dilatação ventricular esquerda, Bulkley e Roberts⁹⁵ concluem que a dilatação do ventrículo esquerdo isolada raramente causa insuficiência da valva atrioventricular esquerda. Citam que a afirmativa em contrário foi por muito tempo tida como verdade, como postulavam grandes nomes da cardiologia, como Flint e Osler em livros datados do final do século XIX.

A associação de insuficiência da valva atrioventricular esquerda aumenta a morbi-mortalidade dos pacientes portadores de ICC causada por

CMDId⁹⁶. Embora frequentemente tida como secundária apenas ao remodelamento ventricular, sendo portanto classificada como “funcional”, estudos recentes indicam que possivelmente existam componentes intrínsecos a estrutura valvar como um todo que atuando de forma distinta podem ser os responsáveis pela insuficiência observada^{4,6,29}. Os folhetos valvares, embora considerados como sendo apenas inertes, em virtude de aparentemente não estarem comprometidos nos casos de CMDId, ao contrário do que acontece em outras formas de regurgitação valvar, possuem características próprias que devem ser levadas em consideração, tais como inervação aferente e eferente, propriedades contráteis intrínsecas, e orientação espacial das fibras colagênicas que permite ótima distribuição da tensão mecânica. de forma que o remodelamento dos folhetos possivelmente exerce um papel intrínseco na gênese da insuficiência valvar, conforme demonstrado por Timek e cols.⁴, em estudo experimental realizado com ovelhas. Tal fato vem de encontro aos resultados observados em nosso estudo, uma vez que não foi observada dilatação estatisticamente significativa do AVE, o que parece corroborar o fato de que não é apenas a possível dilatação do anel que causa a insuficiência. O fato de ter havido dilatação estatisticamente significativa do AVD pode estar eventualmente associado à ausência de anel colagenoso completo em torno do orifício atrioventricular direito⁹⁷, ao contrário do que ocorre do lado esquerdo, onde tal orifício é efetivamente circundado por forte anel colagenoso, o que poderia diminuir a propensão para a dilatação anular.

A geometria ventricular esquerda se altera na CMDId, fato esse corroborado por diversos estudos. Kono⁹⁸, em estudo publicado em 1992, afirma que a dilatação ventricular ocorre de forma global, e não em segmentos isolados. Segundo Juliani⁸⁴ ocorre dilatação transversal ventricular esquerda, sendo esta majoritariamente causada por alterações nos segmentos basal e equatorial. O fato de não ocorrer dilatação do AVE pode ser componente significativo no processo de remodelamento ventricular, pois anatomicamente o anel é parte do ventrículo que o contém, e em virtude de sua não dilatação poderia haver alteração na configuração anatômica ventricular, com afinamento de sua porção superior. Tal fato ocorre exclusivamente a esquerda, pois a direita ocorre dilatação dos segmentos basal, equatorial e do AVD, fato que enseja uma conformação ventricular diferente, com morfologia da parte superior mais alargada. Tais achados parecem corroborar os resultados de Hueb³, que observou o fato de que a insuficiência da valva AVD acompanha a dilatação do anel direito, fato que não ocorre do lado esquerdo.

6.6 Análise dos resultados microscópicos

A proporcionalidade entre os diferentes tipos de colágeno parece representar papel preponderante na manutenção da conformação geométrica normal do coração⁸. Embora a quantidade de colágeno total possa aumentar no miocárdio, em função principalmente da substituição de tais fibras por tecido de cicatrização, com conseqüente desarranjo funcional,

parece haver evidências que apontam para o fato que a composição da matriz extracelular no miocárdio podem variar de acordo com a localização anatômica^{51,84}. Gunja-Smith et al.⁵¹, em trabalho que comparou 8 corações com CMDId, extraídos de receptores de transplante cardíaco, com 12 corações normais, afirmam taxativamente que “trata-se de simplificação assumir que todo o coração tenha composição semelhante”.

No presente estudo analisou-se a matriz extracelular com relação aos seus componentes colagênicos e elásticos exclusivamente na região dos anéis atrioventriculares. Até onde saibamos, não existe na literatura trabalho semelhante, motivo que pode eventualmente explicar as discordâncias encontradas com relação à quantidade total de colágeno, pois neste estudo notou-se à análise inferencial microscópica, que a quantidade percentual de fibras colágenas totais foi substancialmente menor no grupo CMDId com relação ao grupo normal em ambos os anéis atrioventriculares.

A análise qualitativa da disposição das fibras colágenas no AVD e no AVE apontam para o fato de que existe um arranjo micro-pantográfico bastante característico na disposição das fibras colágenas. Tal arranjo não parece ser exclusivo dos anéis atrioventriculares, uma vez que já foi documentado em outros tecidos, tais como na pleura⁵³ e laringe^{10,36}. O arranjo parece ser mais bem diferenciado no AVE do que no AVD, fato que pode eventualmente ser explicado pelas diferenças de carga mecânica impostas a estas duas estruturas. As alterações do arranjo micro-pantográfico foram bastante evidentes, tanto a direita quanto a esquerda. Parece haver adelgaçamento das fibras colágenas, o que pode explicar a

menor quantidade de tais fibras encontradas no anéis patológicos em relação ao grupo normal. Em que medida tais alterações são motivo de causa ou de efeito na gênese das insuficiências valvares foge ao escopo deste trabalho, porém acreditamos que tais achados são importantes e que constituem o início de uma linha de pesquisa.

6.7 Limitações do estudo

Uma característica de qualquer estudo que se proponha a esclarecer algum aspecto novo dentro das ciências naturais é o fato de que em geral tais trabalhos dão origem a novos questionamentos, muitos dos quais fogem do escopo do trabalho original, não havendo, portanto, sentido em considerá-los como limitações. Mesmo assim, para efeito de análise global dos resultados obtidos, julgou-se necessária uma revisão crítica de todos os passos metodológicos efetuados, podendo as eventuais limitações serem consideradas como alavancas para estudos posteriores.

Com relação à seleção da amostra, embora tenha-se calculado o poder para explicar qualquer alteração encontrada em termos macroscópicos como superior a 80%, não foi possível o cálculo em termos microscópicos, uma vez que não existem na literatura estudos específicos sobre a alteração na matriz extracelular dos anéis atrioventriculares na CMDId que servissem de embasamento à semelhante cálculo. A possibilidade de realização de estudo piloto não foi contemplada pela impossibilidade prática de obtenção de maior número de peças, uma vez

que as únicas disponíveis foram efetivamente utilizadas no estudo. Tal limitação poderá eventualmente ser sobrepujada a partir da realização de estudos com modelos animais, uma vez que já existem modelos desenvolvidos para tal fim³⁸.

A análise microscópica foi limitada por questões relativas aos métodos de coloração utilizados, principalmente em relação ao estudo das fibras elásticas. A coloração através da resorcina-fuccina oxidada permite avaliar a totalidade das fibras elásticas presentes, porém não se presta adequadamente à diferenciação entre os três diferentes tipos de tais fibras (oxitalânicas, elauínicas e maduras). Estudos com utilização de colorações alternativas, tais como os métodos de Verhoeff para coloração exclusiva de fibras elásticas maduras e resorcina-fuccina de Weigert³⁶, que permite reconhecer as fibras maduras e elauínicas, podem auxiliar a elucidar o comportamento do sistema elástico de forma qualitativa e não apenas quantitativa.

Com relação às fibras colágenas, a metodologia utilizada permitiu a quantificação do total de fibras presentes, porém não permitiu a diferenciação dos diferentes tipos de fibras presentes, de modo que não foi possível avaliar quanto do colágeno estudado foi composto por material de cicatrização e fibrose.

O estudo qualitativo das fibras colágenas permitiu visualizar seu arranjo tridimensional, porém o fato de que não foi realizada uma abordagem quantitativa permitiu apenas a simples observação e não a realização de

cálculos inferências que permitissem afirmar categoricamente o real comportamento de tais fibras em situação patológica.

No presente estudo não houve o propósito de investigar a variação da quantidade total de colágeno e de fibras elásticas em regiões anatômicas distintas do coração, o que poderia levar à confirmação da hipótese de que a estrutura da matriz extracelular varia de acordo com a região anatômica, apresentando padrão de aumento em algumas estruturas e diminuição em outras.

6.8 Considerações finais

A variação anatômica do anel atrioventricular em termos de presença de matriz extracelular já foi demonstrada. Angelini et al.³¹, analisaram após necropsia a junção atrioventricular esquerda em 13 indivíduos, sendo 7 isentos de cardiopatia e 6 portadores de prolapso valvar mitral, tendo concluído que excetuando-se a distância intertrigonal, onde reside a continuidade mitro-aórtica existe grande variedade do arranjo de matriz extracelular, com presença de porções fibrosas de tamanho variável permeando áreas onde se encontram o miocárdio atrial e o miocárdio ventricular, tendo adicionalmente constatado que a quantidade de colágeno no anel variou de porções espessas e facilmente identificáveis até porções bastante finas. Esta mesma hipótese foi levantada por Juliani⁸⁴, que em estudo anatômico que analisou 43 corações humanos, sendo 18 deles oriundos de pacientes falecidos por CMDId, ao constatar a independência da

dilatação do anel atrioventricular esquerdo com relação à dilatação dos segmentos ventriculares, postulou que “Uma hipótese seria que os tecidos formadores do anel mitral são mais ricos em matriz fibrosa, em especial a região da menor distância intertrigonal, que o músculo ventricular e, portanto, mesmo sofrendo a “pressão” da dilatação ventricular, além de estarem sujeitos aos mesmos agentes etiológicos que determinam a dilatação do ventrículo esquerdo na CMDId e CMDIsq, seu ritmo de dilatação se dá de modo diferente”.

A presença da CMDId é uma realidade preocupante, uma vez que sua incidência tende a aumentar com a maior sobrevida e o aumento global de população. Os gastos envolvidos no diagnóstico, tratamento e perda de produtividade laboral dos indivíduos afetados podem ser considerados vultosos. Com efeito, qualquer estudo que ajude a entender os mecanismos subjacentes a esta enfermidade pode ter grande impacto em termos globais. Neste sentido acreditamos ter colocado uma pequenina pedra no vasto muro do conhecimento ainda ignorado a respeito desta entidade.

CONCLUSÕES



7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

1) Houve aumento dos perímetros ventriculares no grupo CMDId em relação ao grupo NORMAL tanto a direita quanto a esquerda nos diferentes segmentos avaliados. O perímetro do AVD foi maior no grupo CMDId em relação ao grupo NORMAL, não havendo diferença significativa em relação ao AVE entre os dois grupos.

2) Com relação a distribuição das fibras colágenas, foi encontrado um arranjo de fibras entrelaçadas semelhante a uma “cesta de vime” no grupo NORMAL, com perda desta configuração no grupo CMDId.

3) Com relação ao percentual por área de fibras colágenas, os anéis atrioventriculares direito e esquerdo apresentaram percentagem de fibras menor no grupo CMDId em relação ao grupo normal . Com relação ao percentual por área de fibras elásticas, não houve diferença entre os grupos .

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In. Braunwald E. –Braunwald`s Heart Disease- A textbook of cardiovascular medicine. *Saunders Elsevier*. 2008;64:1739-62.
2. Hueb AC. Análise comparativa dos anéis valvares atrioventriculares esquerdo e direito na cardiomiopatia dilatada de diferentes etiologias [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo; 2000.
3. Hueb AC, Jatene FB, Moreira LFP, Pomerantzeff PM, Kallás E, de Oliveira SA. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: New insights from anatomic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1216-24.
4. Timek TA, Lai DT, Dagum P, Liang D, Daughters GT, Ingels Jr NB et al. Mitral leaflet remodeling in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:I-518 – I-523.
5. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Tokuda Y, Matsuo T. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1826-8.

6. Breda JR, Palma JHA, Teles CA, Branco JNR, Catani R, Buffolo E. Miocardiopatia terminal com insuficiência mitral secundária: tratamento com implante de prótese e remodelamento interno do ventrículo esquerdo. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2006;21(3):283-288.
7. Henney AM, Parker DJ, Davies MJ. Collagen biosynthesis in normal and abnormal human heart valves. *Cardiovasc Res.* 1982;16:624-30.
8. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *JACC.* 1989;13(7):1637-52.
9. Montes GS, Junqueira LC. The use of the Picrosirius-polarization method for the study of the biopathology of collagen. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991;86(Suppl 3):1-11.
10. Melo ECM, Lemos M, Ximenes Filho JA, Sennes LU, Saldiva PHN, Tsuji DH. Distribution of collagen in the lamina propria of the human vocal fold. *Laryngoscope.* 2003;113:2187-91.
11. Buhler RB, Sennes LU, Mauad T, Melo ECM, Silva LFF, Saldiva PHN. Collagen fiber and versican distribution within the lamina propria of fetal vocal folds. *Laryngoscope.* 2008;118:371-4.

12. Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2008;118:1500-3.
13. Sagie A, Schwammenthal E, Padial L R, Prada JAV, Weyman AE, Levine RA. Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *JACC*. 1994;24: 446-53.
14. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*. 2005;79:127-32.
15. Braunwald NS, Ross J Jr, Morrow AG. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation*. 1967;35(pt 2):163-9.
16. Cohen ST, Sell JE, McIntosh CL, Clark RE. Tricuspid regurgitation in patients with chronic, pure mitral regurgitation II. Non-operative management, tricuspid valve annuloplasty and tricuspid valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:488-97.
17. Groves PH, Lewis NP, Ikram S, Maire R, Hall RJC. Reduced exercise capacity in patients with tricuspid regurgitation after

- successful mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease. *Br Heart J*. 1991;66:295-301.
18. McCarthy PM. Does the intertrigonal distance dilate? never say never. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1078-9.
 19. Racker DK, Ursell PC, Hoffman BF. Anatomy of the tricuspid annulus. *Circulation*. 1991;84:841-51.
 20. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Anatomy, dimensions and terminology. In –Cardiac Surgery (Kirklin\Barrat-Boyes) 3rd edition –2003;18-20.
 21. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, Daimon M, Tran H, Greenberg NL et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: A real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2006;114:492-498.
 22. Marui A, Mochizuki T, Mitsui N, Koyama T, Horibe M. Isolated tricuspid regurgitation caused by a dilated tricuspid annulus. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:560-2.

23. Reynertson SI, Kundur R, Mullen GM, Costanzo MR, McKiernan TL, Louie EK. Asymmetry of Right Ventricular Enlargement in Response to Tricuspid Regurgitation . *Circulation*. 1999;100:456-67.
24. Tei C, Pilgrim JP, Shah PM, Ormiston JA, Wong M. The tricuspid valve annulus: study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1982;66:665-71.
25. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumache MD, Dorer DJ, Yosefy C, Fan D, et al. Geometric Determinants of Functional Tricuspid Regurgitation: Insights From 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 2006;114:143-9.
26. Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laet LE, et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *JACC*. 2010;56(8):617-26.
27. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: Differential durability of repair. *Circulation*. 2006;114:67-71.

28. He S, Lemmon JD Jr., Weston MW, Jensen MO, Levine RA, Yoganathan AP. Mitral valve compensation for annular dilatation: in vitro study into the mechanisms of functional mitral regurgitation with an adjustable annulus model. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:294-302.
29. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Fukuda K, et al. Possible mechanisms of mitral regurgitation in dilated hearts: a study using transesophageal echocardiography. *Clin Cardiol.* 1996;19:639-43.
30. Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: *Cardiovascular pathology*-Churchill Livingstone – 2001;50-1.
31. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J.* 1988;59:712-6.
32. Korb G, Bajusz E. Discussion: problems of terminology and classification. In: *Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism.* Baltimore: University Park Press; 1973.P.17-27.

33. Parry DAD, Craig AS. Collagen fibrils during development and maturation and they contribution to the mechanical attributes of connective tissue. In: Nimni ME (ed.) Collagen. Vol II. Boca-Raton, CRC Press, 1988.p.1-23.
34. Kovanen V. Intramuscular extracellular matrix: complex environment of muscle cells . *Exer Sport Sci Rev.* 2002;30(1):20-5.
35. Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart – Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin.* 2000;18(3):435-42.
36. Tavares RA. *Estudo histológico da matriz extracelular do músculo cricofaríngeo em cadáveres de diferentes idades* [tese]. São Paulo:Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo;2009.
37. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:44-52.
38. Jaber WA, Maniu C, Krysiak J, Shapiro BP, Meyer DM, Linke WA, et al. Titin isoforms, extracellular matrix, and global chamber

- remodeling in experimental dilated cardiomyopathy: Functional implications and mechanistic insight. *Circ Heart Fail.* 2008;1:192-9.
39. Michellacci YM. Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(8):1037-46.
40. Racker DK. The AV junction region of the heart: a comprehensive study correlating gross anatomy and direct three-dimensional analysis. Part II. Morphology and cytoarchitecture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1853-71.
41. Takala TE, Virtanen P. Biochemical composition of muscle extracellular matrix: the effect of loading. *Scand J Med Sci Sports.* 2000;10:321-5.
42. Stephens EH, Timek TA, Daughters GT, Kuo JJ, Patton AM, Baggett LS, et al. Significant changes in mitral valve leaflet matrix composition and turnover with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;120:S112-S119.
43. Souza RR. Aging of myocardial collagen. *Biogerontology.* 2002;3:325-35.

44. Soufen HN, Salemi VMC, Aneas IMS, Ramires JAF, Benício AMD, L.A. Benvenuti LA, et al. Collagen content, but not the ratios of collagen type III/I mRNAs, differs among hypertensive, alcoholic, and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(12):1098-1104.
45. Klotz S, Foronjy RF, Dickstein ML, Gu A, Garrelds IM, Danse AHJ, et al. Mechanical unloading during left ventricular assist device support increases left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness. *Circulation.* 2005;112:364-74.
46. Brenda E, Marques A, Saldiva PHN, Davini MC, Pedreira MD, Minami E, et al. Analysis of the collagen content and tensile strength of the aponeurotic scar- na experimental study in pigs. *Eur J Plast Surg.* 1999;22:28-35.
47. Kovanen V. Effects of ageing and physical training on rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 1989;135(Supl A 577).
48. Kovanen V. Intramuscular extracellular matrix: complex environment of muscle cells. *Exer Sport Sci Rev.* 2002;30(1):20-5.

49. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87:1285-1342.
50. Spinale FG, Coker ML, Krombach SR, Mukherjee R, Hallak H, Houck WV, et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: Effects on left ventricular dimensions and function. *Circ. Res.* 1999;85:364-76.
51. Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R, Woessner Jr JF. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links. *Am. J. Pathol.* 1996;48(5):1639-48.
52. Smith LJ, Fazzalari NL. The elastic fibre network of the human lumbar annulus fibrosus: architecture, mechanical function and potential role in the progression of intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J.* 2009;18:439-48.
53. Negri EM, Hoelz C, Barbas CSV, Montes GS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol. Res. Pract.* 2002;198: 355-61.

54. Ashworth JL, Murphy G, Rock MJ, Sherratt MJ, Shapiro SD, Shuttleworth GA et al. Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodeling. *Biochem J.* 1999;340:171-81.
55. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001: 1751–1806.
56. Mady C, Fernandes F. Cardiomiopatias. Uma visão crítica do conceito da classificação. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(5):299-300.
57. WHO/ISFC. Report of the WHO/ISFC Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br. Heart J.* 1980;44:672-3.
58. Boffa GM, Thiene G, Nava A, D'Alto S. Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. *Int J Cardiol.* 1991;30:1-7.
59. Almeida DR, Carvalho AC, Azevedo JER, Martinez EE. Dificuldades no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62(2): 131-7.

60. Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1992;86(5):1622-33.
61. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1987;60:1340-55.
62. WHO/ISFC. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
63. Yatteau RF, Peter RH, Behar VS, Bartel AG, Rosati RA, Kong Y. Ischemic cardiomyopathy: The myopathy of coronary artery disease. Natural history and results of medical versus surgical treatment. *Am J Cardiol*. 1974;34:520-5.
64. Aurigemma GP, Silver KH, McLaughlin M, Mauser J, GGaasch WH. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1994;74:794-8.
65. Bach DS, Bolling SF. Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1995;129(6):1165-70.

66. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564-72.
67. Sliwa K, Damasceno A, Mayos BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation*. 2005;112:3577-83.
68. Moolman-Smook JC, Mayosi BM, Brink PA, Corfield PA. Molecular genetics of cardiomyopathy: Changing times, shifting paradigms. *Cardiovasc J South Afr*. 2003;14(3):145-55.
69. Watkins H. Genetic clues to disease pathways in hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation*. 2003;107:1344-6.
70. Mattos BP. Mecanismos celulares e biomoleculares na cardiomiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(4):507-11.
71. Akashi IJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy- A new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118:2754-62.
72. Buckberg G. Ventricular structure and surgical history. *Heart Fail Rev*. 2004;9:255-68.

73. Gómez Doblaz JJ, Tereza E, Lamas GA. Geometria ventricular e insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:47-52.
74. Tonnessen T, Knudsen CW. Surgical left ventricular remodeling in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:704-9.
75. Isomura T, Suma H, Horii T, Sato T, Kobashi T, Kanemitsu H, et al. Left ventricle restoration in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: risk factors and predictors of outcome and change of mid-term ventricularfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:684-9.
76. Buckberg GD, RESTORE Group. Form versus disease: optimizing geometry during ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29S:S238-44.
77. Tulner SAF, Bax JJ, Bleeker GB, Steendijk P, Klautz RJM, Holman ER, et al. Beneficial hemodynamic and clinical effects of surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Ann ThoracSurg.* 2006;82:1721-8.
78. Bockeria LA, Gorodkov AJ, Dorofeev AV, Alshibaya MD. RESTORE Group. Left ventricular geometry reconstruction in ischemic

cardiomyopathy patients with predominantly hypokinetic left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29S:S251-8.

79. Hutchins GM, Bulkley BH, Moore GW, Piasio MA, Lohr FT. Shape of the human cardiac ventricles. *Am J Cardiol*. 1978;41:646-54.
80. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am J Cardiol*. 1974;34(6):627-34.
81. Laskey WK, Sutton MSJ, Zeevi G, Hirshfeld Jr. JW, Reichek N. Left ventricular mechanics in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1984;54:620-5.
82. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:311-5.
83. Birdi I, Bryan AJ, Mehta D, Pryn S, Walsh C, Wilde P, Angelini GD. Left ventricular reduction surgery. *Int J Cardiol*, 1997, 62 (Suppl 1):S29-S35.
84. Juliani P S. *Avaliação morfogeométrica do ventrículo esquerdo e do anel valvar mitral na cardiomiopatia dilatada isquêmica ou*

- idiopática: estudo comparativo computadorizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo; 2008.
85. Nikitin NP, Alyavi AL, Goloskokova V, Grachev AV. Left ventricular remodeling in dilated cardiomyopathy: relation to clinical status and cardiac function. Presented at INABIS '98 - 5th Internet World Congress on Biomedical Sciences at McMaster University, Canada. Dec 7-16th;1998.
86. Caldas G M M. *Avaliação comparativa da valva mitral e da valva aórtica de corações normais e com cardiomiopatia dilatada isquêmica e idiopática* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade São Paulo; 2006.
87. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):586-90.
88. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Levine R, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 1997;96:1826-34.

89. Chandraratna PA, Aranow WS. Mitral valve ring in normal vs dilated left ventricle: cross-sectional echocardiographic study. *Chest*. 1981;79:152-4.
90. Katz AM. The "modern" view of heart failure: How did we get here? *Circ Heart Fail*. 2008;1:63-71.
91. Tang WHW, Francis GS. The year in heart failure. *JACC*. 2008; 52 (20):1671-8.
92. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, Giorgi MCP et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:354-6.
93. Nunes VL, Ramires FSA, Pimentel WS, Fernandes F, Ianni BM, Mady C. O papel do acúmulo de colágeno no interstício miocárdico na sobrevida dos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):757-62.
94. Junqueira LCU, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy: a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J*. 1979;11:447.

95. Bulkley BH, Roberts WC. Dilataion of mitral annulus – A rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med.* 1975;59(4): 457-63.
96. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 2002;144:524-9.
97. Anderson RH, Becker AE. *O esqueleto fibroso do coração.* In– Atlas fotográfico de anatomia cardíaca –Livraria editora Santos – 1980;5-26.
98. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1594-8.