

Fibrose Miocárdica e Remodelamento Ventricular na Insuficiência Aórtica Crônica Importante

Myocardial Fibrosis and Ventricular Remodeling in Severe Chronic Aortic Regurgitation

Nelson Elias, Flávio Tarasoutchi, Guilherme Sobreira Spina, Roney O. Sampaio, Pablo M. A. Pomerantzeff, Francisco Rafael Laurindo, Max Grinberg

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência aórtica crônica importante sintomática (IAo) leva a grande remodelamento ventricular esquerdo, à custa de hipertrofia de miócitos e remodelamento da matriz extracelular. A relevância da concentração de fibrose intersticial nos pacientes acometidos é desconhecida. Analisamos o grau de fibrose no ventrículo esquerdo (VE) em pacientes sintomáticos com IAo submetidos a tratamento cirúrgico e sua relação com características funcionais e anatômicas.

Objetivo: Avaliar a fibrose miocárdica na insuficiência aórtica crônica importante.

Métodos: Selecionaram-se 28 pacientes com IAo (16 com função VE normal e 12 com disfunção do VE), os quais foram analisados no pré e pós-operatório por ecodopplercardiografia. A capacidade funcional foi medida pelo teste de esforço cardiopulmonar. Para comparação dos resultados histopatológicos, um grupo-controle de 9 pacientes foi constituído.

Resultados: A média etária foi de 39 ± 12 anos, 75% do sexo masculino com 84% de etiologia reumática. Vinte e cinco pacientes permaneceram em classes funcionais I e II ao fim do estudo e apresentaram redução significativa dos diâmetros do VE entre os momentos pré e pós-operatórios. Houve três óbitos não relacionados à disfunção VE. Os parâmetros do teste cardiopulmonar não se modificaram entre o pré e o pós-operatório. O volume de fibrose intersticial em pacientes com IAo foi significativamente quando maior comparado ao grupo controle ($3,47 \pm 1,9\%$ vs $0,82 \pm 0,96\%$, respectivamente, $p = 0,001$). Não houve correlação entre o grau de fibrose do VE, parâmetros ecocardiográficos e funcionais.

Conclusão: Em pacientes com IAo, a presença de fibrose miocárdica não se associou às alterações clínicas, ecocardiográficas ou funcionais. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):63-67)

Palavras-chave: Fibrose endomiocárdica, insuficiência da valva aórtica, função ventricular esquerda.

Summary

Background: Significant symptomatic chronic aortic regurgitation (AR) leads to considerable left ventricular remodeling at the expense of myocyte hypertrophy and extracellular matrix remodeling. The relevance of interstitial fibrosis concentration in these patients is unknown. We analyzed the degree of fibrosis in the left ventricle (LV) in symptomatic patients with AR submitted to surgical treatment, and its relationship with functional and anatomical characteristics.

Objective: To evaluate myocardial fibrosis in chronic severe aortic regurgitation.

Methods: Twenty-eight patients with chronic symptomatic AR (16 with normal LV function and 12 with LV dysfunction) were selected and assessed pre- and postoperatively by echocardiography. Functional capacity was measured using maximal oxygen consumption (VO_{2max}) through the cardiopulmonary test. Myocardial fibrosis volume fraction (MFV) was quantified through endomyocardial biopsy performed in all patients during surgery. We compared the histopathologic results with a nine-patient control group.

Results: The mean age was 39 ± 12 years, 75% of the patients were male, and the rheumatic etiology accounted for 84% of the cases. Twenty-five patients remained in FC I and II at the end of the study, and there was a significant reduction of the LV diameters between the preoperative and late postoperative timepoints. Three deaths occurred but they were not related to postoperative ventricular dysfunction. The parameters of the cardiopulmonary test were similar between pre- and postoperative timepoints. MFV in patients with AR was significantly higher than in the control group ($3.47 \pm 1.9\%$ vs $0.82 \pm 0.96\%$, respectively, $p=0.001$). There was no statistical correlation among LV fibrosis and LV diameters, LVEF and MVO_2 .

Conclusion: In patients with significant symptomatic AR, the presence of limited myocardial fibrosis was not associated with clinical, echocardiographic or functional complications. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):61-64)

Key words: Endomyocardial fibrosis; aortic valve insufficiency; ventricular function left.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Guilherme Sobreira Spina •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Unidade Clínica de Valvopatia, Cerqueira César, 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: guilherme.spina@incor.usp.br

Artigo recebido em 07/01/08; revisado recebido em 21/02/08; aceito em 01/04/08.

Abreviações

IAo - Insuficiência aórtica crônica importante.

VFM - Volume de fibrose miocárdica.

CF - Classe funcional.

VE - Ventrículo esquerdo.

DDVE - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

DSVE - Diâmetros sistólico do ventrículo esquerdo.

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

MVO₂ - Consumo máximo de oxigênio.

NYHA - New York Heart Association.

TVAo - Troca de valva aórtica.

Introdução

A história natural da insuficiência aórtica crônica importante (IAo) é caracterizada por um período longo assintomático, durante o qual há o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica significativa e remodelação em resposta à sobrecarga de volume-pressão¹.

Os sintomas surgem geralmente como uma exaustão desses mecanismos denominados adaptação do ventrículo esquerdo (VE) e podem eventualmente provocar dano permanente na estrutura e função dos cardiomiócitos e causar mudanças na matriz extracelular². A extensão do dano pode ser tal que a função VE pode não voltar ao normal, mesmo após a troca da valva aórtica^{3,4}.

Durante as duas últimas décadas^{5,6}, estudos clínicos se basearam primariamente nas dimensões do VE e na função sistólica como indicação do momento ideal para a troca da valva aórtica. Esse procedimento interrompe a história natural da IAo, mas expõe o paciente a riscos cirúrgicos e do implante da prótese valvar. Até hoje, há controvérsias sobre o momento ideal para interrupção da história natural.

Muitos dos índices disponíveis se baseiam em medidas da função ventricular esquerda que dependem muito mais da pré e pós-carga do que da contratilidade do VE propriamente dita. Entretanto, a matriz extracelular é um componente significativo do mecanismo de adaptação do VE à sobrecarga de volume-pressão. O impacto de como interpretar o acúmulo de fibrose em parâmetros clínicos, estruturais e funcionais é desconhecido⁷. Essa informação pode ajudar a melhorar e estratificar índices prognósticos. Nosso objetivo foi estudar o grau de fibrose do VE em pacientes com IAo e sua correlação com parâmetros funcionais e anatômicos.

Métodos

População estudada

Selecionaram-se de forma prospectiva portadores de IAo com indicação cirúrgica, de acordo com os critérios de Spagnuolo e cols.⁸.

Foram excluídos pacientes com < 18 ou > 60 anos, com fibrilação atrial e outros problemas cardíacos que não a IAo. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado e a pesquisa foi aprovada pelas comissões científica

e de ética da instituição.

Os pacientes foram avaliados clinicamente, laboratorialmente e pelo teste de esforço cardiopulmonar.

Avaliação clínica

Essa avaliação consistiu em três momentos básicos para cada paciente: 1) avaliação pré-operatória (basal), 2) pós-operatório imediato (um mês após a cirurgia) e 3) pós-operatório tardio (de 8 a 12 meses após a cirurgia).

Em cada momento, avaliações ecocardiográficas e laboratoriais foram realizadas. A maioria dos pacientes recebia digital, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina no período pré-operatório. Fez-se cuidadosa avaliação da etiopatogenia e dos sintomas, como angina, síncope, tontura e classe funcional da NYHA.

Ecocardiografia

As interpretações basearam-se nas recomendações da American Society of Echocardiography⁹. Avaliaram-se diâmetro diastólico (DD) do VE, diâmetro sistólico (DS) do VE e fração de ejeção do VE (FEVE) pelo método de Simpson. Os pacientes foram separados em dois grupos: FEVE > 0,55 (normal) e FEVE < 0,55 (disfunção ventricular esquerda).

Teste de esforço cardiopulmonar

Esse teste foi realizado em bicicleta ergométrica modelo Cardio O₂ (Medical Graphics Corporation) com valva Hans-Rudolf # 2.600, com 100 ml de espaço morto. Realizou-se o protocolo de exercício em rampa com carga ajustada para capacidade física de cada paciente de modo a obter uma duração aproximada de 10 minutos de trabalho. Obteve-se, assim, o consumo máximo de oxigênio (MVO₂)¹⁰.

Análise histológica e morfometria do colágeno

Os pacientes foram submetidos no intra-operatório à biópsia endomiocárdica na região lateral do VE. A opção da região foi considerada pelo grau segurança que a localização oferece, pois nessa região não há feixe de condução.

A incisão foi realizada com cuidado para obter a profundidade de 3 mm e a extensão de 6 mm, sempre pelo mesmo cirurgião, com bisturi de lâmina 11.

Os fragmentos foram fixados em formol a 10% e posteriormente incluídos em parafina. Cortes seriados de 5 mm foram montados em lâminas sinalizadas e corados pelo tricrômico de Masson, para detecção e quantificação do colágeno, e pela hematoxilina-eosina, para análise histológica. As frações dos volumes de fibrose miocárdica (VFM) foram quantificadas por videomorfometria, utilizando um sistema de análise de imagens (Quantimet 520 Image Analysis System-Cambridge Instruments, Cambridge, UK). A quantificação da fração do VFM foi calculada pela razão entre a área corada positivamente para fibrose e a área total do miocárdio. O endocárdio não foi considerado. As medidas foram feitas nos cortes seriados, em todos os campos observados na microscopia óptica com aumento de 10x. Para comparação dos resultados histopatológicos, foi constituído um grupo-controle de nove pacientes com idade média de 27 ± 16

anos, os quais foram a óbito por causas não-cardíacas e porque apresentavam coração de aspecto normal. Foram feitas biópsias do VE no miocárdio na face lateral do coração. Realizou-se o cálculo do volume de fibrose miocárdica (VFM) usando a metodologia por meio do tricrômico de Masson e videomorfologia já citados.

Análise estatística

A análise estatística foi feita pelo programa SAS. Significância estatística foi definida em torno de 0,05. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão (DP) e como frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. Utilizaram-se os testes T pareado e não-pareado. Dados qualitativos foram analisados usando a hipótese de equivalência de proporções, o teste qui-quadrado ou quando o número era limitado ao teste exato de Fisher. Análise multivariada de perfil foi usada para analisar as mudanças ecocardiográficas durante o acompanhamento.

Resultados

Analisamos 28 pacientes que realizaram troca da valva aórtica. A média etária foi de 39 ± 12 anos, 75% sexo masculino, com 84% de etiologia reumática. Vinte e cinco pacientes estavam em classes funcionais I e II ao fim do estudo. Houve três óbitos: um paciente morreu no quinto pós-operatório em razão de uma ruptura de aorta, os outros dois faleceram no quarto e no nono mês de pós-operatório em decorrência de uma endocardite infecciosa.

Houve redução significativa dos diâmetros ventriculares esquerdos entre os momentos pré-operatório e pós-operatório tardio (tab. 1). A FEVE e os dados do teste de esforço cardiopulmonar foram similares nos dois momentos (pré-operatório e pós-operatório tardio).

Todos os pacientes com IAo apresentaram elevado conteúdo de fibrose em relação ao grupo-controle. O VFM em pacientes com IAo foi de $3,47 \pm 1,9\%$ em comparação com $0,82 \pm 0,96\%$ no grupo-controle ($p = 0,001$).

As figuras 1, 2 e 3 mostram que não houve correlação entre o grau de fibrose e diâmetros ventriculares esquerdos, função ventricular esquerda e MVO_2 .

Tabela 1 - Comportamento pré-operatório vs pós-operatório tardio dos exames laboratoriais

Variáveis	Pré-operatório 28 pacientes	Pós-operatório 26 pacientes	P
Diâmetro diastólico (mm)	76,85 \pm 7,20	64,42 \pm 12,15	0,0001
Diâmetro sistólico (mm)	55,92 \pm 10,07	48,19 \pm 13,99	0,0034
Fração de ejeção VE	0,60 \pm 0,15	0,58 \pm 0,14	0,4000
Fração de encurtamento	0,30 \pm 0,16	0,28 \pm 0,16	0,4364
Consumo de O ₂ (ml/min)	1458 \pm 754	1507 \pm 660	0,5182
Consumo de O ₂ predito (%)	62 \pm 22	64 \pm 19	0,5740
Potência máxima predita (%)	11,69 \pm 3,32	12,62 \pm 2,60	0,0560

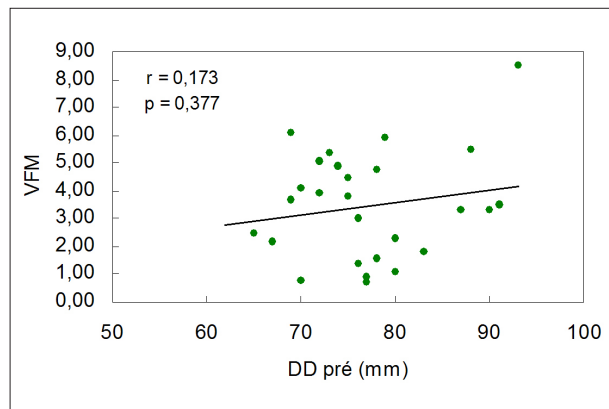


Fig. 1 - Correlação entre volume de fibrose do miocárdio (VMF %) e diâmetro diastólico (DD).

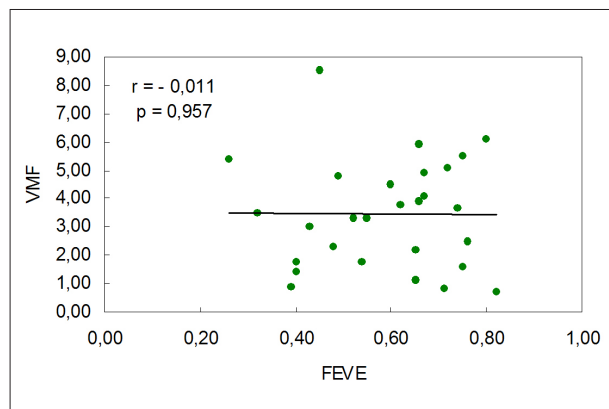


Fig. 2 - Correlação entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e volume de fibrose do miocárdio (VMF %).

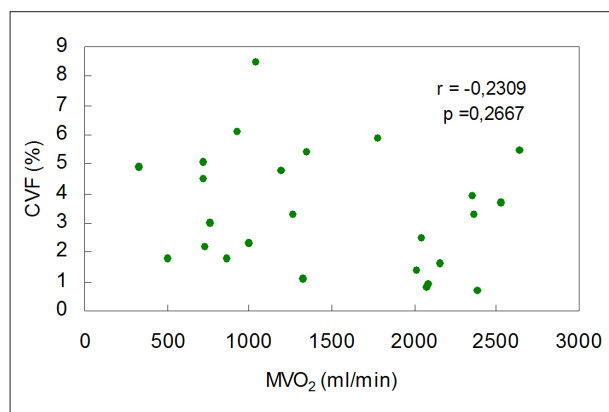


Fig. 3 - Correlação entre volume de fibrose do miocárdio (VMF %) e consumo de oxigênio máximo (MVO₂ ml/min).

Houve 16 pacientes com FEVE $> 0,55$ e 12 pacientes com FEVE $< 0,55$. A média de idade dos pacientes com FEVE normal (35 ± 11 anos) foi menor do que a do grupo com disfunção do VE (45 ± 11 anos, $p = 0,02$). Não houve diferença significativa de VFM entre os grupos com e sem disfunção do VE ($3,52 \pm 1,82\%$ vs $3,33 \pm 2,10\%$, respectivamente, $p = 0,799$).

Discussão

Pacientes com IAo podem ter um seguimento difícil, pois as freqüentes mudanças morfológicas não se correlacionam com os sintomas clínicos^{4,11}. Nas duas últimas décadas, surgiram alguns parâmetros como DDVE > 70 mm, DSVE > 55 mm e fração de encurtamento $\leq 0,25$ que indicavam pior resultado pós-operatório. Entretanto, correlações entre diminuição da fração de ejeção, aumento dos diâmetros ventriculares esquerdos e fibrose miocárdica são pouco estudadas na IAo.

A fibrose é um elemento restritivo na remodelação do VE. O paciente pode se beneficiar da cirurgia por meio da diminuição da sobrecarga de volume-pressão e conseqüente melhora da contratilidade. Entretanto, o grau de fibrose instalada pode determinar uma regressão incompleta do remodelamento, principalmente do ponto de vista viscoelástico. Durante a fase de hipertrofia adaptativa, há aumento de formas mais elásticas de colágeno, que mantém o VE relativamente complacente apesar da massa muscular aumentada¹². A fibrose miocárdica é um marcador importante de prognóstico em insuficiência cardíaca. Entretanto, em nosso estudo, não conseguimos observar correlação entre a fibrose miocárdica e função ventricular esquerda, provavelmente pelo grau expressivo de hipertrofia ventricular esquerda mesmo na presença de disfunção ventricular.

A magnitude do volume de fibrose em nossos pacientes (VFM) foi de 3,47%, menor que o valor de 4,97% encontrado nos casos de cardiomiopatia dilatada idiopática¹³. Na cardiomiopatia hipertensiva, o valor reportado foi ainda maior, em torno de 8,50%¹³, similar ao encontrado na cardiomiopatia alcoólica de 10,77%¹⁴. Em nosso estudo, o VFM normal no grupo-controle foi de 0,82%. Paradoxalmente, foi reportado que o pior prognóstico nos grupos citados ocorreu nos casos de miocardiopatia dilatada idiopática, justamente o grupo com menor quantidade de fibrose miocárdica. Nossos resultados e os dados anteriormente apresentados indicam que a fibrose não parece ser um fator determinante no prognóstico em doenças miocárdicas.

Por meio de nosso estudo, podemos conjecturar que o interstício não necessariamente reflete o grau de disfunção ventricular esquerda, fato corroborado por alguns autores^{12,15}

em outras séries de pacientes com IAo. Um dado importante em nossa casuística é a predominância de jovens (média etária de 39 anos) reumáticos (84%), o que distingue o presente estudo dos demais da literatura, em que a faixa etária foi maior (por volta de 55 anos) e com etiologia não-reumática predominante^{1,11}. Outra possível explicação para essa discrepância é que o grau de comprometimento ventricular não é só constituído de colágeno, mas também de outros elementos não-colágenos da matriz extracelular como a fibronectina¹⁶.

A magnitude similar da fibrose nos dois grupos estudados ($3,52 \pm 1,82\%$ no grupo sem disfunção de VE vs $3,33 \pm 2,10\%$ no grupo com disfunção de VE, $p = 0,799$) sugere que a fibrose não é determinante essencial na história natural da IAo. Ratifica também essa teoria a ausência de correlação entre a fibrose e o MVO_2 .

Conclusão

Concluimos que, em pacientes com insuficiência aórtica crônica importante e sintomática submetidos à cirurgia, a fibrose miocárdica não se correlacionou com parâmetros clínicos, funcionais ou remodelação do ventrículo esquerdo.

Desse modo, pela complexidade da fisiopatologia, continuamos rastreando a remodelação ventricular por meio de estudos clínicos, laboratoriais e histopatológicos, pois não verificamos na literatura um parâmetro laboratorial fidedigno que antecipe o prognóstico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Nelson Elias pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Bonow RO, Lakatos RO, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991; 84: 1625-35.
2. Baandrup U, Olsen EGJ. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1981; 45: 475-7.
3. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation: choosing the optimal time for surgical correction. *Cardiol Clin*. 1991; 9: 239-53.
4. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LF, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1316-24.
5. Rahimtoola SH. Valve replacement should not be performed in all asymptomatic patients with severe aortic incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 79 (2): 163-72.
6. Fioretti P, Roelandt J, Bos RJ, Meltzer RS, van Hooghnuijze D, Serruys PW, et al. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55 mm? *Circulation*. 1983; 67: 216-21.
7. Liu SK, Magid NR, Fox PR, Goldfine SM, Borer JS. Fibrosis, myocyte degeneration and heart failure in chronic experimental aortic regurgitation. *Cardiology*. 1998; 90: 101-9.
8. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle A, Pasternak B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation: criteria predictive of death, congestive heart failure, and angina in young patients. *Circulation*. 1971; 44: 368-80.

9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R. Recommendations for quantification of the ventricle by two dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-67.
10. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129: S49-S55.
11. Borer JS, Hochreiter C, Herrold E, Supino P, Aschermann M, Wencker D, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation.* 1998; 97: 525-34.
12. Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J, Turina M. Left ventricular function and myocardial structure in aortic valve disease before and after surgery. *Herz.* 1984; 9: 270-8.
13. Weber KT, Janicki JS, Pick R, Abrahms C, Shroff SC, Bashey RI, et al. Collagen in the hypertrophied, pressure overloaded myocardium. *Circulation.* 1987; 75 (1): 140-7.
14. Soufen HN. Análise histológica e molecular da fibrose miocárdica em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada de diferentes etiologias. *J Insuf Card.* 2002; 3 (2): 39-40.
15. Taniguchi K, Kawamaoto T, Kuki S, Masai JMitsuno M, Nakano S, et al. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin Cardiol.* 2000; 23: 608-14.
16. Shekhonin BV, Domogatsky SP, Idelson GL, Kateliansky VE. Participance of fibronectin and various collagen types in the formation of fibrous extracellular matrix in cardio sclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1988; 20: 501-8.