

Correlação do Colágeno Intersticial Miocárdico do Septo do Ventrículo Direito com a Função Ventricular em Pacientes com Cardiomiopatia Isquêmica

Correlation of Myocardial Interstitial Collagen in the Right Ventricular Septum with Ventricular Function of Patients with Ischemic Cardiomyopathy

Marcelo Westerlund Montera^{1,2,3}, Cantídio Drumond⁵, Cristina Takiya⁶, Cláudio Tinoco Mesquita³, Hans Fernando R. Dohmann⁴, Charles Mady¹

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP¹, Hospital Pró-Cardíaco - Centro de Insuficiência Cardíaca² - Laboratório de Medicina Nuclear³ e Laboratório de Cateterismo Cardíaco⁴, Rio de Janeiro, RJ; Santa Casa de Misericórdia - Departamento de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ⁵, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Departamento de Histologia, Rio de Janeiro, RJ⁶ - Brasil

Resumo

Fundamento: O conteúdo de colágeno intersticial (CI) no miocárdio exerce influência no relaxamento e na contração ventricular. A sua relação com a função ventricular em pacientes (pcts) com cardiomiopatia isquêmica (CMPI) não está plenamente estudada em humanos.

Objetivo: Avaliar a relação da quantidade de CI nas áreas não-infarctadas no septo do ventrículo direito com a função ventricular na CMPI.

Métodos: 31pcts com doença arterial coronariana foram classificados em quatro grupos: Grupo C (Controle): 7pcts com as frações de ejeção dos ventrículos esquerdo (FEVE) e direito (FEVD) normais; Grupo 1: 5 pcts com FEVD < 40%; Grupo 2: 9 pcts com FEVE < 40%; Grupo 3: 10 pcts com disfunção de ambos os ventrículos. A FEVD e a FEVE foram calculadas por meio da angiocardiorrafia radionuclídica. As amostras para análise do %CI foram obtidas por meio de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito e coradas pela técnica do *picrosirius red*.

Resultados: A média do %CI foi significativamente maior no grupo 3 quando comparada com o grupo-c e com os grupos 1 e 2 ($30,2 \pm 7,9\%$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$ vs. $15,8 \pm 4,1\%$ vs. $17,5 \pm 7,7\%$, respectivamente; $p = 0,0001$). O %CI foi também significativamente maior nos pacientes do grupo 2 quando comparado com o controle ($17,5 \pm 7,7\%$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$, $p = 0,0001$). O %CI apresentou correlação inversa com a FEVD ($r = -0,50$, $p = 0,003$) e FEVE ($r = -0,70$, $p = 0,0001$).

Conclusão: Na CMPI, o %CI encontra-se elevado nas áreas não-infarctadas no septo do ventrículo direito e apresenta correlação inversa com a função ventricular direita e esquerda. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):54-62)

Palavras-chave: Isquemia miocárdica, baixo débito cardíaco, função ventricular direita, função ventricular esquerda, colágeno.

Summary

Background: Myocardial collagen content influences ventricular relaxation, contraction, and morphology. Its relationship with ventricular function in patients (Pts) with ischemic cardiomyopathy (ICMP) has not yet been fully studied in humans.

Objective: To assess the relationship between interstitial collagen content in non-infarcted areas of the right ventricular septum and ventricular function in ICMP.

Methods: 31 pts with coronary artery disease were divided into four groups as follows: The control group consisted of 7 pts with normal left (LVEF) and right (RVEF) ventricular ejection fraction (group C); Group 1: 5 patients with RVEF < 40%; Group 2: 9 pts with LVEF < 40%; and Group 3, 10 pts with biventricular dysfunction. RVEF and LVEF were measured by radionuclide angiography. For quantitative analysis of interstitial collagen volume fraction (CVF), endomyocardial biopsy specimens were taken from the right ventricle and stained with *picrosirius red*.

Results: Mean CVF was significantly higher in group 3, compared with the control group and with groups 1 and 2 ($30.2 \pm 7.9\%$ vs. $6.8 \pm 3.3\%$ vs. $15.8 \pm 4.1\%$ vs. $17.5 \pm 7.7\%$, respectively; $p = 0.0001$). It was also significantly higher in patients belonging to group 2, compared with those in the control group ($17.5 \pm 7.7\%$ vs. $6.8 \pm 3.3\%$, $p = 0.0001$). CVF was inversely correlated with RVEF ($r = -0.50$, $p = 0.003$) and LVEF ($r = -0.70$, $p = 0.0001$).

Conclusion: In ICMP, CVF is elevated in non-infarcted areas of the right ventricular septum and inversely correlated with right and left ventricular function. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):52-60)

Key words: Myocardial ischemia; cardiac output, low; ventricular function, right; ventricular function, left; collagen.

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

Correspondência: Marcelo Westerlund Montera •

Rua Conde de Irajá, 513 – Ipanema - 22271-020 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: mmontera@uol.com.br, mmontera@cardiol.br

Artigo recebido em 29/11/07; revisado recebido em 18/02/08; aceito em 05/03/08

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome que apresenta alta prevalência, acometendo cerca de 1% a 1,5% da população adulta. Estima-se hoje que 4,7 milhões de americanos apresentem IC, com média de 400 mil novos casos a cada ano¹⁻³. A maioria dos casos de IC se estabelece por doença do músculo cardíaco, reconhecida como cardiomiopatia. A cardiomiopatia de origem isquêmica (CMPI) é a mais freqüente, representando cerca de 40% a 80% de todas as cardiomiopatias^{1,4}. A CMPI apresenta pior prognóstico evolutivo quando comparada à cardiomiopatia dilatada de origem idiopática⁴⁻⁷. Os possíveis fatores responsáveis por esse pior prognóstico seriam a presença de áreas de isquemia miocárdica e de fibrose por infarto prévio, que predisporiam a eventos de arritmia e a extenso processo de remodelagem ventricular.

A ativação do processo de remodelagem ventricular está relacionada com a extensão da área de necrose, fibrose e de isquemia na região do infarto. No entanto, tem sido demonstrado que as alterações morfológicas nas áreas distantes da área infartada exercem um importante papel no desenvolvimento da remodelagem ventricular^{8,9}. Nessas áreas, encontramos fibrose difusa perivascular, fibrose intersticial e atrofia difusa dos miócitos¹⁰. As alterações na matriz miocárdica nas regiões distantes da cicatrização do infarto representam cerca de dois terços de todo o tecido fibroso do coração e são consideradas o maior componente da remodelagem ventricular na CMPI^{11,12}.

A relação das alterações morfológicas e morfométricas do miocárdio no pós-infarto, com o desenvolvimento de disfunções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), está bem descrita em diversos estudos da literatura^{8,13-16}. Entretanto, a relação das alterações na matriz do miocárdio não-infartado com a função sistólica dos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) não está bem esclarecida na CMPI.

Neste estudo, temos o objetivo de avaliar a relação do conteúdo de colágeno intersticial obtido por meio de biópsia do septo do ventrículo direito, com a função sistólica dos ventrículos direito e esquerdo em pacientes com CMPI com graus variáveis de disfunção ventricular.

Métodos

No período de janeiro a dezembro de 2003, foram incluídos de forma consecutiva no estudo 31 pacientes com doença arterial coronariana evidenciada na cineangiografografia, para investigação diagnóstica de dor precordial ou disfunção ventricular esquerda. Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, pela avaliação da fração de ejeção dos ventrículos esquerdo (FEVE) e direito (FEVD) e pela angiografia radionuclídica:

- **Grupo-controle (grupo C):** sete pacientes com as funções sistólicas do VE e VD preservadas.
- **Grupo 1:** cinco pacientes com disfunção sistólica isolada do VD (FEVD < 40%).
- **Grupo 2:** nove pacientes com disfunção sistólica isolada do VE (FEVE < 40%).
- **Grupo 3:** dez pacientes com disfunção sistólica de VE e VD.

Excluíram-se os pacientes com hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças infiltrativas ou restritivas do miocárdio, doenças do colágeno, suspeita de miocardite, infarto do miocárdio com comprometimento septal e com suspeita de disfunção ventricular direita por cardiomiopatia do ventrículo direito. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética de nosso hospital e descrito após a obtenção do consentimento informado pelos pacientes.

Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial de bioquímica e função renal, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ECO). Os critérios de exclusão foram a presença de infarto do miocárdio da região septal demonstrado pelo ECG e ECO, doença valvar significativa, hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial > 140 x 90 mmHg), creatinina sérica acima de 1,4 mg/dl, fibrilação atrial, instabilidade clínica com menos de duas semanas e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Cateterismo cardíaco

Todos os pacientes realizaram cineangiografografia pela técnica de Sones, por meio de punção femoral. O critério considerado para o diagnóstico de doença arterial coronariana foi a presença de estenose coronariana epicárdica maior que 50% em pelo menos uma coronária principal. Realizou-se também ventriculografia em todos os pacientes.

Análise da função ventricular

As funções ventriculares direita e esquerda foram avaliadas pela angiografia radionuclídica de equilíbrio e de primeira passagem. A fração de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito foi calculada pelo método padrão recomendado pela Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear¹⁷, com os limites inferiores da normalidade fixados em 40% para ambos os ventrículos. A FEVD foi obtida por meio da angiografia radionuclídica de primeira passagem. Empregou-se uma gama câmera Siemens, modelo DIACAM, acoplada a um computador ICON, para os exames de primeira passagem. O protocolo utilizado foi validado pelo *Cardiovascular Nuclear Imaging Laboratory, Yale University School of Medicine*¹⁸. O Tc-99m foi injetado em todos os pacientes que se encontravam em repouso, para análise da função ventricular. Obtiveram-se as imagens na posição supina, com o detector da gama câmera na posição oblíqua anterior direita (20° a 30°). O processamento do estudo de primeira passagem foi realizado por dois médicos nucleares de modo independente, utilizando duas regiões de interesse. Os resultados médios da análise da função dos ventrículos direito e esquerdo foram empregados para análise estatística. Os batimentos com contagens diastólicas inferiores a 50% da contagem diastólica máxima foram excluídos, bem como as ectopias ventriculares e os batimentos pós-ectópicos. Para fins de análise estatística, a fração de ejeção do ventrículo direito normal foi considerada igual ou superior a 40%.

A FEVE foi obtida por meio da angiografia planar radionuclídica de equilíbrio com a técnica modificada de marcação *in vivo*, utilizando de 2 a 3 mg de pirofosfato estanhoso, 15 minutos antes da injeção dos 20 mCi de Tc-99m pertecnato¹⁹. Obtiveram-

se as imagens com o paciente em supino e com o detector a 45 graus em posição oblíqua anterior esquerda. Considerou-se disfunção ventricular esquerda na presença de FEVE < 40%.

Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica foi realizada por via percutânea, segundo técnica descrita por Mason²⁰, com a utilização do biótomo da Cordis, com a retirada de quatro fragmentos do septo interventricular do ventrículo direito de cada paciente.

Análise histológica e quantificação do colágeno intersticial

Os fragmentos foram fixados em formol tamponado a 10% e posteriormente incluídos em parafina. Cortes seriados de 5 µm foram recolhidos em lâminas e corados pela hematoxilina-eosina, pelo tricrômico de Masson e pela técnica Sirius Red (0.1% Sirius Red F3BA dissolvido em ácido pícrico saturado, pH 2,0). Foram analisados dez campos de cada amostra com lentes objetivas de 320. O volume de colágeno foi determinado por meio de análise morfométrica quantitativa das sessões coradas pelo *sirius-red* e pelo analisador automático de imagens (ImagePro Plus, versão 4.5.1, Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA). As imagens para análise foram obtidas por câmera digital (Coolpix 990, Nikon, Japão) acoplada a microscópio de luz Eclipse (E400, Nikon). Cada sessão foi analisada com lente objetiva de 40 x. As fibras de colágeno foram marcadas pela cor azul na luz direta, e digitalizaram-se as imagens. O percentual de colágeno intersticial (%CI) de cada campo analisado foi obtido pela divisão da soma de toda a área de tecido conectivo e pela soma de toda área do tecido conectivo com a do cardiomiócito, como demonstrado anteriormente em diversos estudos²¹⁻²⁴.

Análise estatística

Para comparação dos dados quantitativos entre os quatro grupos, realizou-se a análise de variância de Kruskal-Wallis. O teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis é complementar à análise de variância e, por isso, foi utilizado, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição gaussiana). Por causa do número pequeno de casos e para comparação de proporções (dados qualitativos) entre os grupos, foi aplicado o teste exato de Fisher.

Para comparação de médias entre dois grupos, aplicou-se o teste de Mann-Whitney. A correlação entre o percentual de colágeno com as variáveis numéricas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. A curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi utilizada para estabelecer o melhor ponto de corte do %CI, que prediz a disfunção ventricular direita e esquerda. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS® System.

Resultados

Características dos pacientes

As características clínicas dos pacientes estão demonstradas na tabela 1. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os quatro grupos em relação às variáveis clínicas e demográficas, exceto pela menor incidência de tabagismo no

grupo 3. A maioria dos pacientes estava em uso de inibidores da enzima de conversão e betabloqueadores, sem demonstrar diferenças significativas entre os grupos quanto à posologia dos medicamentos.

Doença arterial coronariana

A maioria dos pacientes (84%) apresentava lesões de dois ou três vasos, sendo a coronária descendente anterior a mais freqüentemente acometida. Não se observou nenhuma diferença entre os quatro grupos quanto à presença de lesão proximal das coronárias descendente anterior e direita (p = 0,91) Tabela 2.

Análise da função ventricular

A FEVE média nos quatro grupos foi de $51,5 \pm 8,5$ no grupo-controle, $50,6 \pm 8,8$, $27,9 \pm 5,1$ e $21,7 \pm 4,7\%$ nos grupos 1 a 3, respectivamente. A FEVD média nos quatro grupos foi, respectivamente, de $42,4 \pm 4,7$, $28,2 \pm 2,7$, $50,3 \pm 5,1$ e $22,0 \pm 6,5\%$. Não se observou diferença significativa da FEVE entre os grupos com disfunção biventricular e com disfunção isolada do ventrículo esquerdo ($21,7 \pm 4,7\%$ vs. $27,9 \pm 5,1$, p = 0,10). Da mesma forma, não foi observada diferença significativa quanto à FEVD entre os grupos com disfunção biventricular e com disfunção isolada do ventrículo direito ($28,2 \pm 2,7$ vs. $22,0 \pm 6,5\%$, p = 0,10).

Análise da fração do colágeno intersticial

O valor médio do %CI está demonstrado na figura 1. O grupo de pacientes com disfunção biventricular apresentou maior %CI em comparação com os grupos controle e disfunção isolada dos ventrículos direito e esquerdo ($30,2 \pm 7,9$ vs. $6,8 \pm 3,3$, $15,8 \pm 4,1$ e $17,5 \pm 7,7\%$, respectivamente; p = 0,0001). Os pacientes com disfunção ventricular esquerda isolada apresentaram um maior %CI do que o grupo-controle ($17,5 \pm 7,7$ vs. $6,8 \pm 3,3\%$, p = 0,0001), mas sem diferença quando comparado com o grupo com disfunção isolada do ventrículo direito ($17,5 \pm 7,7$ vs. $15,8 \pm 4,1$, p = 0,58). O grupo com disfunção isolada do ventrículo direito apresentou uma tendência a maior %CI em relação ao observado no grupo-controle ($15,8 \pm 4,1$ vs. $6,8 \pm 3,3$, p = 0,08) (fig. 2).

Correlação entre o %CI e a função ventricular

Observamos uma correlação linear inversa significativa entre o percentual de colágeno e a FEVD (r = -0,50; p = 0,003, n = 31) e a FEVE (r = -0,70; p = 0,0001, n = 27). Isso significa que quanto maior for o percentual de colágeno, menores serão a FEVD e a FEVE, o que é observado nas figuras 3 e 4.

Análise da curva ROC

O melhor ponto de corte do %CI para a associação com FEVE $\leq 40\%$ foi de 18,3%, com uma sensibilidade de 70,5% e especificidade de 90,0%, e área de curva ROC de 0,87 (IC95%:0,7-0,9; p = 0,0001) (figura 5 a). Para a associação com FEVD $\leq 40\%$, o ponto de corte do %CI foi de 12,9%, com uma sensibilidade de 82,0% e especificidade de 64,2%, e área de curva ROC de 0,77 (IC95%:0,59-0,9; p = 0,0009) (fig. 5 b).

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes

	Controle n = 7	Grupo 1 n = 5	Grupo 2 n = 9	Grupo 3 n = 10	p valor
Idade (anos)	63,7 ± 6,26	65,4 ± 4,3	59,4 ± 11,4	60,8 ± 11,40	0,49
Masculino	5 (71,4%)	3 (60%)	7 (77,7%)	10 (100%)	0,16
Classe funcional (NYHA)					
I – II	5 (71,4%)	4 (80%)	7 (77,7%)	8 (80%)	0,99
III – IV	2 (28,5%)	1 (20%)	2 (22,2%)	2 (20%)	
Duração da IC: (meses)					
<12	1 (14,3%)	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	p > 0,05
12-36	0 (0%)	1 (20%)	1 (11,1%)	2 (20%)	
37-60	2 (28,6)	1 (20%)	3 (33,3%)	0 (0%)	
>60	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	
IM prévio	3 (42,8%)	1 (20%)	4 (44,4%)	7 (70%)	0,26
História de angina	5 (71,4%)	4 (40%)	2 (22%)	2 (20%)	0,16
Hipertensão arterial	7 (100%)	5 (100%)	6 (66,5%)	5 (50%)	0,06
Dislipidemia	4 (57,1%)	3 (60%)	4 (44,4%)	5 (50%)	0,99
Diabete melito	4 (57,1%)	2 (40%)	2 (22%)	2 (20%)	0,40
Tabagismo	3 (42,8%)	4 (80%)	7 (77,7%)	2 (20%)	0,04
Medicamentos:					
Digoxina	3 (42,8%)	3 (60%)	2 (22%)	7 (70%)	0,44
IECA	5 (71,4%)	4 (80%)	8 (89%)	8 (80%)	0,92
Betabloqueadores	5 (71,4%)	4 (80%)	6 (66%)	6 (60%)	0,95
Espironolactona	2 (28,6%)	3 (60%)	2 (22%)	7 (70%)	0,27
Nitratos	7 (100%)	3 (60%)	4 (44,5%)	4 (40%)	0,05
Posologia diária dos medicamentos (mg):					
Captopril	108 ± 38	87,5 ± 88	72,9 ± 46,9	37,5 ± 0	
Enalapril	10 ± 0	10 ± 0	13,1 ± 8,5	16,6 ± 13,3	
Carvedilol	12,5 ± 0	25 ± 0	16,6 ± 16,1	18,7 ± 7,2	
Atenolol	200 ± 0	50 ± 0	0	50 ± 0	
Propranolol	110 ± 70	120 ± 0	0	0	
Mononitrato	58 ± 20,3	43,5 ± 5,7	48,5 ± 22,6	45 ± 10	

IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IC - insuficiência cardíaca; IM - infarto do Miocárdio; NYHA - classificação da New York Heart Association.

Discussão

Este é o primeiro estudo em literatura realizado em humanos que demonstrou uma correlação direta entre os níveis do colágeno intersticial no ventrículo direito com a função ventricular direita e esquerda em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Observamos uma correlação linear entre o %CI na região não-infartada e o grau de disfunção ventricular dos ventrículos direito e esquerdo. O %CI apresentava-se aumentado em 4,4 vezes naqueles com disfunção biventricular, 2,5 vezes nos com disfunção isolada do ventrículo esquerdo e 2,3 vezes nos com disfunção ventricular direita isolada, quando comparados com os pacientes com função ventricular preservada, demonstrando

a correlação inversa do %CI com a FEVE e FEVD. A associação da disfunção ventricular com o grau de proliferação de colágeno intersticial foi reforçada na demonstração de uma relação linear inversa entre o percentual de proliferação do colágeno e a FEVD e FEVE (fig. 3 e 4). Pela análise da relação dos diversos percentuais de colágeno intersticial com a função ventricular, podemos determinar um ponto de corte de percentual de colágeno intersticial para o prognóstico de desenvolvimento de disfunção ventricular direita e de disfunção ventricular esquerda de 12,9% e 18%, respectivamente, com alta sensibilidade (82,0% e 70,5%, respectivamente) e especificidade (64,2% e 90,0%, respectivamente), e com as áreas da curva ROC de 0,87 e 0,77, respectivamente, o que indica a forte correlação desses

Tabela 2 – Distribuição entre os grupos das estenoses coronarianas

	Controle n = 7	Grupo 1 n = 5	Grupo 2 n = 9	Grupo 3 n = 10	p valor
1 vaso	1 (14,3%)	0 (0%)	2 (22,2%)	2 (20%)	0,44
2 vasos	4 (57,2%)	2 (40%)	4 (60%)	3 (30%)	0,44
3 vasos	2 (28,6%)	3 (60%)	3 (40%)	5 (50%)	0,44
DA	7 (100%)	5 (100%)	8 (89%)	9 (90%)	0,99
DA proximal	3 (42,0%)	2 (40,0%)	4 (44,5%)	5 (50,0%)	0,99
DA > 90%	7 (100,0%)	4 (80,0%)	3 (33,0%)	5 (50,0%)	0,91
CD	3 (42,0%)	5 (100,0%)	3 (33,0%)	5 (50,0%)	0,20
CD proximal	1 (14,0%)	2 (40,0%)	3 (33,0%)	3 (30,0%)	0,26
CD > 90%	2 (28,6%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	5 (50,0%)	0,20
DA e CD	3 (42,0%)	1 (20,0%)	3 (33,0%)	3 (30,0%)	0,22

DA - descendente anterior; CD - coronária direita.

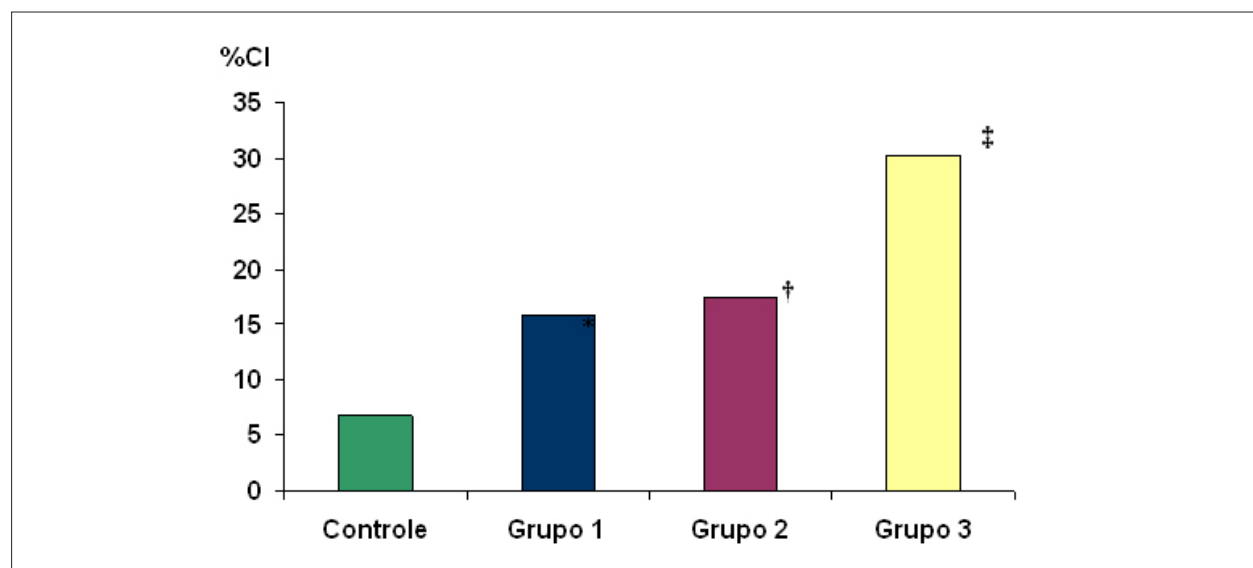


Fig. 1 - Percentual de colágeno intersticial (%CI) nos grupos; * $p = 0,08$ vs. controle; † $p = 0,0001$ vs. controle; ‡ $p = 0,0001$ vs. todos os grupos.

valores de corte do %IC para a discriminação da presença de disfunção ventricular (fig. 5 a e b).

Estudos em animais e humanos têm demonstrado que as alterações na trama de colágeno intersticial do miocárdio na cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica têm um importante papel no desenvolvimento da disfunção ventricular. Em particular, a possibilidade de que a deposição de colágeno no interstício poderia ser um fator primário para o desenvolvimento da disfunção miocárdica e não somente um marcador^{8,9,12-16,25,26}. Essa possibilidade é enfatizada por estudos que demonstram que a remodelagem pós-infarto do miocárdio está associada com o aumento da fibrose intersticial no miocárdio não-infartado e que esta se correlaciona com progressivo enrijecimento miocárdico e conseqüente disfunção sistólica e diastólica^{12,13,26-28}. Outra evidência que fortalece os nossos achados de maior

proliferação de CI na disfunção biventricular é o fato de haver uma maior produção de angiotensina no miocárdio de pacientes com disfunção ventricular direita por hipertensão arterial pulmonar²⁹. A dificuldade em confirmar a associação do grau de disfunção ventricular direita ou esquerda com o nível de proliferação do CI reside na ausência de estudos em literatura de análise do colágeno em seres humanos vivos com o grau de disfunção ventricular, particularmente com a função ventricular direita. Um dos fatores envolvidos para justificar essa falta de evidências está na dificuldade dos métodos diagnósticos em avaliar com boa acurácia as funções sistólica e diastólica do ventrículo direito.

Pauschinger e cols.²⁵ demonstraram em pacientes com cardiomiopatia dilatada uma maior proliferação de colágeno intersticial naqueles com FEVE < 50%, quando comparados

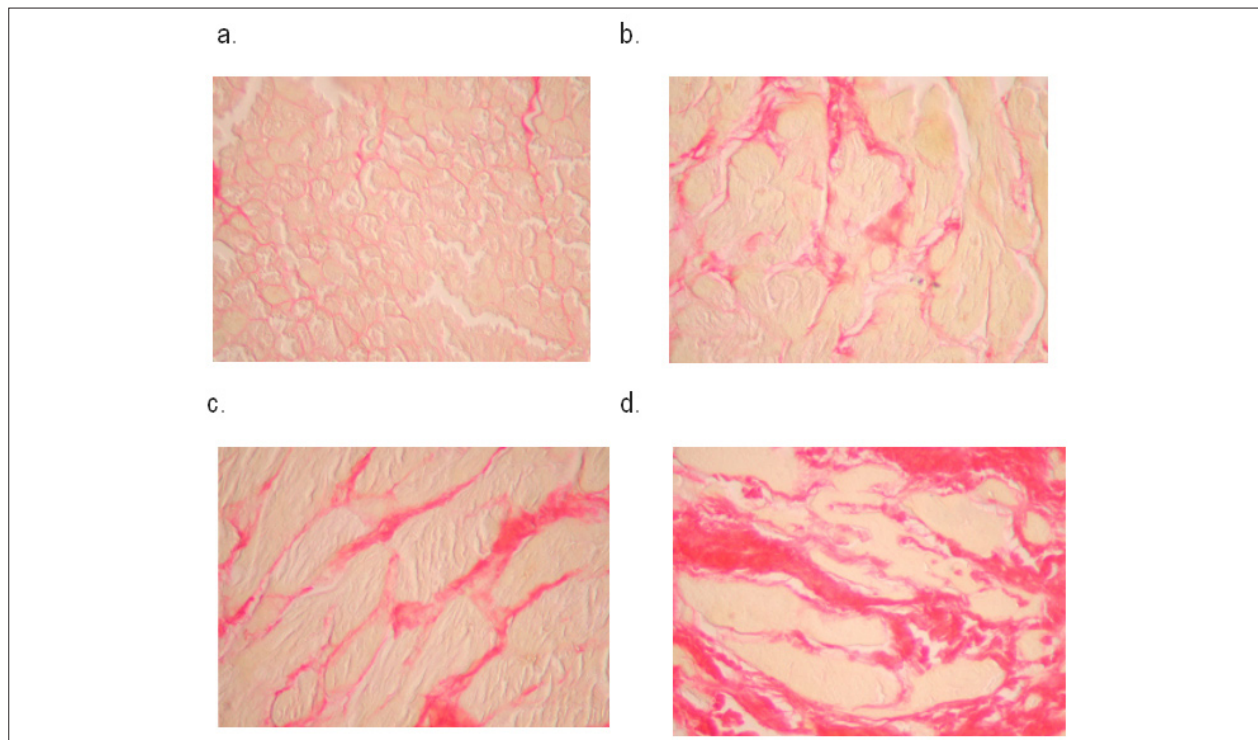


Fig. 2 - Conteúdo total de colágeno intersticial entre os grupos. Análise histológica pelo picrosirius red; a - grupo controle; b - grupo 1; c - grupo 2; d - grupo 3.

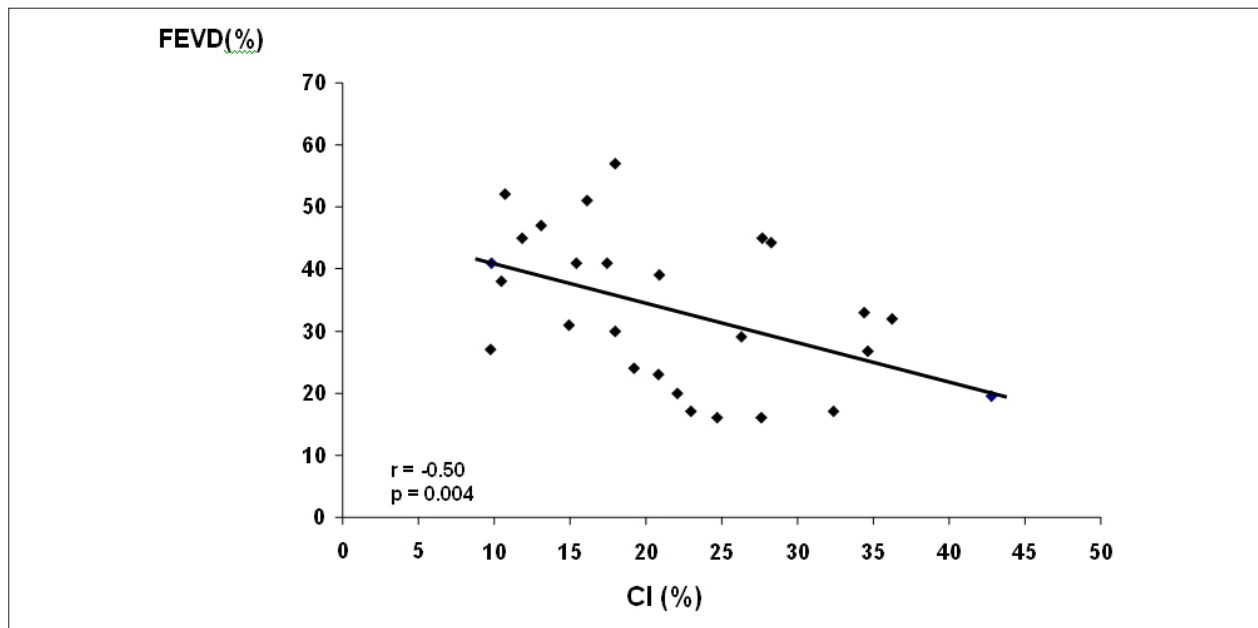


Fig. 3 - Correlação entre o percentual de colágeno intersticial (%CI) e a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD%).

com os pacientes com FEVE > 50% ($4,3 \pm 0,1\%$ vs. $2,7 \pm 0,9\%$, $p < 0,0035$), o que foi associado ao aumento da relação dos colágenos dos tipos I e III.

Na cardiomiopatia dilatada não-islêmica, também se

observa uma maior proliferação do colágeno intersticial³⁰, mas num nível inferior ao da cardiomiopatia islêmica^{12,13}. Esse nível mais acentuado de proliferação do colágeno na cardiomiopatia islêmica decorreria do processo de

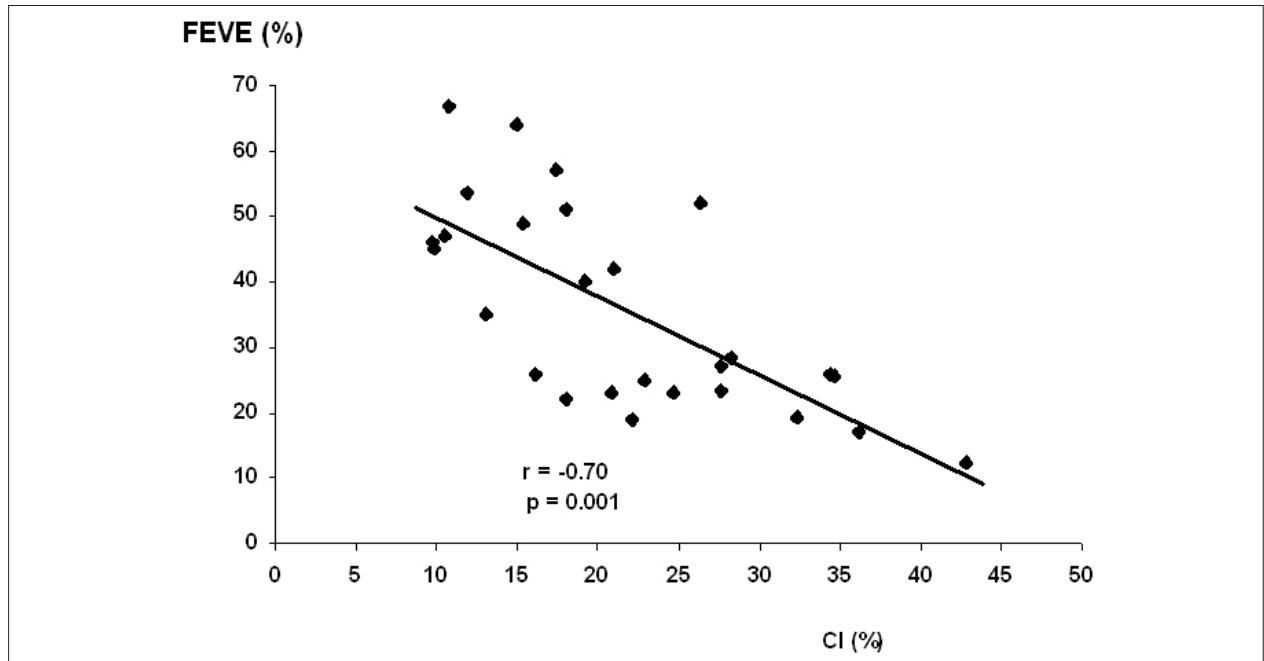


Fig. 4 - Correlação entre o percentual de colágeno intersticial (%CI) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE%).

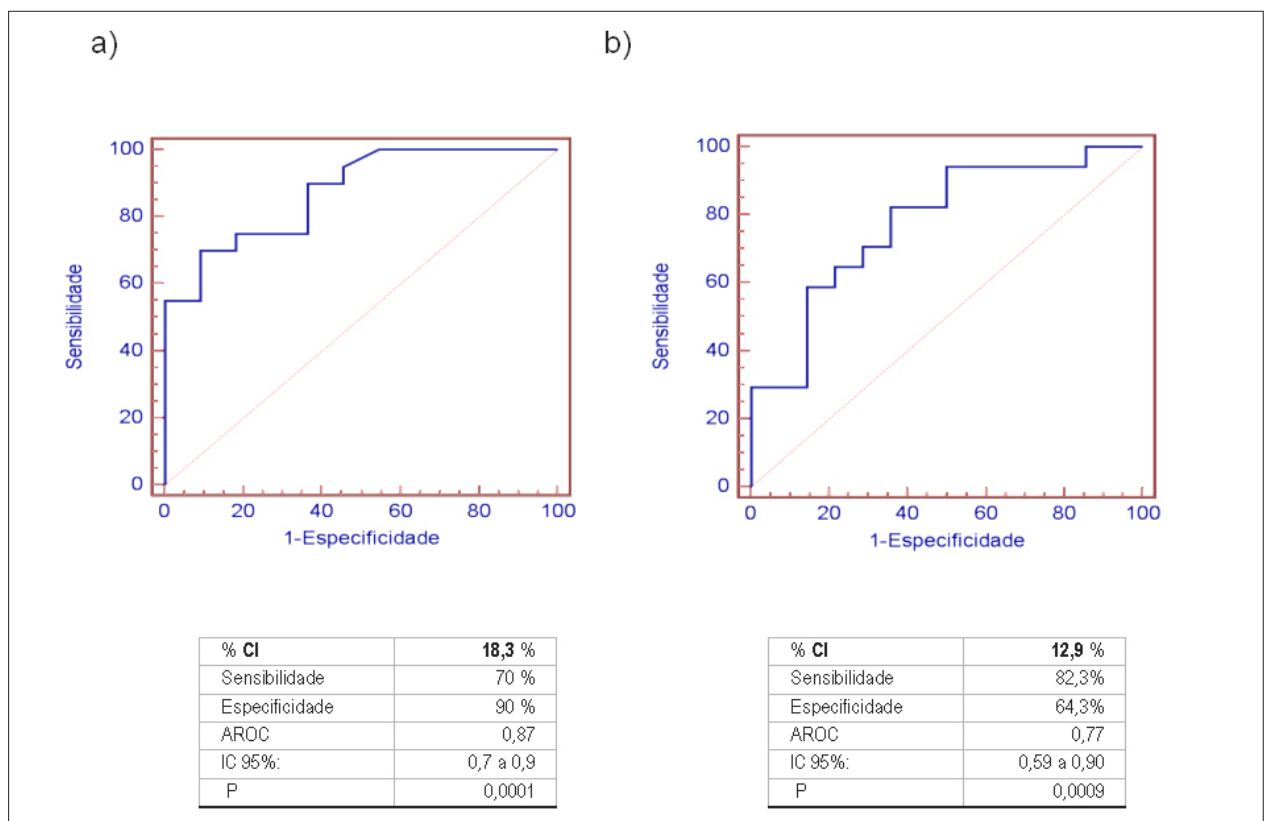


Fig. 5 - a - Curva ROC para estimar a probabilidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ em relação ao percentual de colágeno intersticial (%CI); b - Curva ROC para estimar a probabilidade da fração de ejeção do ventrículo direito $\leq 40\%$ em relação ao percentual de colágeno intersticial (%CI); AROC - área dentro da curva ROC; IC - intervalo de confiança.

remodelagem ventricular induzido pelo infarto do miocárdio, como também do estímulo trófico da isquemia miocárdica^{31,32}. A proliferação excessiva do colágeno intersticial provoca fibrose miocárdica com conseqüente enrijecimento miocárdico e disfunção diastólica, e subseqüente comprometimento da função sistólica^{8,33-36}. Weber e Brilla¹⁴ sugerem que a deposição de colágeno intersticial é o principal determinante da redução da capacidade de relaxamento ventricular. O acúmulo de colágeno também está relacionado com gravidade clínica da insuficiência cardíaca, grau de comprometimento hemodinâmico, hiponatremia e necessidade de transplante cardíaco³⁷. De forma inversa, os pacientes hipertensos tratados com inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores do receptor da angiotensina demonstraram uma redução da fibrose e hipertrofia ventricular, independentemente da redução da pressão arterial, com melhora das funções sistólica e diastólica ventriculares, redução da massa ventricular, arritmias cardíacas e melhora dos sintomas clínicos³⁸⁻⁴⁰.

Esses achados sugerem que a proliferação do colágeno intersticial na cardiomiopatia isquêmica atua como fator primário determinante da disfunção ventricular e não somente como um marcador do grau de remodelagem ventricular. Nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica, observa-se que o conteúdo de colágeno encontra-se aumentado não somente na área do miocárdio infartado, mas principalmente nas regiões não-infartadas do miocárdio^{8,12,16}, o que foi questionado por Marijjanowski e cols.⁴¹ e validado por vários outros autores^{37,42}.

Nossos achados têm importantes implicações na prática clínica, pois demonstramos que nas formas menos avançadas de disfunção ventricular há um aumento significativo da proliferação do colágeno e que a sua progressão está diretamente relacionada com o agravamento da disfunção e grau de remodelagem ventricular. Esses achados sugerem que a terapêutica de inibição da produção de colágeno com inibidores da enzima de conversão, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antagonistas da aldosterona, em fases menos avançadas de disfunção ventricular, pode vir a ter benefício na redução da progressão da remodelagem ventricular e da mortalidade, como já demonstrado na disfunção ventricular avançada⁴³⁻⁴⁷.

Limitações do estudo

Algumas limitações em nosso estudo devem ser observadas. A maioria dos pacientes estava em uso de inibidores da enzima de conversão, o que pode ter afetado o conteúdo de colágeno em decorrência de sua atuação de redução da fibrose

miocárdica. Contudo, não houve diferença entre os grupos quanto ao uso da medicação e à sua posologia. Outra limitação deste estudo foi a obtenção das amostras teciduais por meio de biópsia endomiocárdica do septo do ventrículo direito, o que limitou a nossa avaliação a somente uma região ventricular, sem uma análise da distribuição nas demais regiões ventriculares. Entretanto, esse tipo de análise só seria possível em corações de pacientes explantados com insuficiência cardíaca terminal, o que não era o objetivo de nosso estudo. Outro fator limitante foi a ausência de um grupo-controle de pacientes sem doença coronariana com biópsia endomiocárdica, que, por razões éticas, não foi possível realizar. Contudo, o conteúdo médio de colágeno no grupo dos nossos pacientes com função ventricular preservada foi semelhante ao observado em estudos de pacientes com coração normal sem doença coronariana de amostras obtidas por biópsia do septo do VD⁴⁸ e da parede livre do VE⁴⁹. A análise da relação dos subtipos do colágeno tipo I/III nos teria fornecido informações quanto ao potencial de reversibilidade da fibrose miocárdica e do potencial de melhora evolutiva da função ventricular, como sugerido pelo estudo de Pauschinger e cols.²⁵.

Finalmente, não avaliamos a presença de isquemia miocárdica, a qual poderia influenciar no grau de proliferação do colágeno, embora a extensão da doença coronariana avaliada pela coronariografia fosse semelhante nos grupos de pacientes.

Conclusão

Concluimos que, em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, ocorre um aumento de colágeno na região não-infartada do septo do ventrículo direito que se correlaciona inversamente com o grau de disfunção sistólica dos ventrículos direito e esquerdo.

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 Marcelo Westerlund Montera pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 97: 282-9.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; 104: 2996-3007.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1397-402.
4. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1077-84.

5. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 634-8.
6. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1983; 51: 831-6.
7. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1002-8.
8. Volders PGA, Willems IE, Cleutjens JP, Arends JW, Havenith MG, Daemen MJ. Interstitial collagen is increased in the noninfarcted myocardium after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; 25: 1317-23.
9. Wei S, Chow LT, Schum IO, Chin L, Sanderson JE. Left and right ventricular collagen type I/III ratio and remodeling post-myocardial infarction. *J Card Fail.* 1999; 5: 117-26.
10. Cooper GIV. Basic determinants of myocardial hypertrophy: a review of molecular mechanisms. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 13-23.
11. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Genes up-regulated in hypertrophied ventricle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 209: 527-34.
12. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994; 89: 151-63.
13. Schaper J, Froede R, Hein ST, Buck A, Hashizume H, Speiser B, et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1991; 83: 504-14.
14. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation.* 1991; 83: 1849-65.
15. Litwin SE, Litwin CM, Raya TE, Warner AL, Goldman S. Contractility and stiffness of noninfarcted myocardium after coronary ligation in rats: effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation.* 1991; 83: 1028-37.
16. Hare JM, Walford GD, Hruban RH, Hutchins GM, Deckers JW, Baughman KL. Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1318-25.
17. Port SC. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part II. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 1999; 6: G47-84.
18. Berger HJ, Gottschalk A, Zaret BL. First-pass radionuclide angiography for evaluation of right and left ventricular performance: computer applications and technical considerations. In: Sorenson JA (ed). *Nuclear cardiology: selected computer aspects.* New York: Society of Nuclear Medicine; 1978. p. 29-44.
19. Callahan RJ, Froelich JW, McKusick KA, Leppo J, Strauss HW. A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with Tc-99m: concise communication. *J Nucl Med.* 1982; 23: 315-8.
20. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1978; 41: 887-92.
21. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res.* 1991; 69: 107-15.
22. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res.* 1990; 67: 1355-64.
23. Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Aghili S, Abrahams C, et al. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 1988; 22: 686-95.
24. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1991; 83: 1771-9.
25. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation.* 1999; 99: 2750-6.
26. Mukherjee D, Sen S. Alteration of collagen phenotypes in ischemic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1141-6.
27. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC Jr, Cruickshank JM, et al. Remodeling and repair of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 3-16.
28. Zisman LS, Asano K, Dutcher DL, Ferdensi A, Robertson AD, Jenkin M, et al. Differential regulation of cardiac angiotensin converting enzyme binding sites and AT1 receptor density in the failing human heart. *Circulation.* 1998; 98: 1735-41.
29. Bishop JE, Greenbaum R, Gibson DC, Yacoub M, Laurent GJ. Enhanced deposition of predominantly type I collagen in myocardial disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1990; 22: 1157-65.
30. Brooks A, Schinde V, Bateman AC, Gallagher PJ. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart.* 2003; 89: 1255-6.
31. Karsch KR, Kreuzer H, Neuhaus KL. Myocardial function of the right ventricle in coronary disease. *Z Kardiol.* 1976; 65 (11): 972-82.
32. La Vecchia L, Luca Spadaro G, Paccanaro M, Favero L, Zanolli L, Vincenzi P, et al. Predictors of right ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Coron Artery Dis.* 2002; 13 (6): 319-22.
33. Hess OM, Schneider J, Koch R, Bamert C, Crimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy: special reference to normalized viscoelastic data. *Circulation.* 1981; 63: 360-71.
34. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, Beamish RE, Dhalla NS. Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol Cell Biochem.* 1993; 129: 101-20.
35. Smits JFM, Van Krimpen C, Schoemaker RG, Cleutjens JP, Daemen MJ. Angiotensin II receptor blockade after myocardial infarction in rats: effects on hemodynamics, myocardial DNA synthesis, and interstitial collagen content. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 20: 772-8.
36. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fishbein MC, Frohlich ED. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol.* 1979; 6: H461-8.
37. Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol.* 1995; 175 (14): 913-8.
38. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 102: 1388-93.
39. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens.* 1992; 5: 95-110.
40. Diez R, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left-ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation.* 2002; 105: 2512-7.
41. Marijanowski MMH, Teeling P, Becker A. Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 76-82.
42. Volders PGA, Daemen MJAP. Interstitial fibrosis and angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with end-stage myocardial infarction. (letter). *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 552.
43. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992; 327: 669-77.
44. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left-ventricular ejection fractions: the SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-91.
45. Pitt B, Zanna F, Remm WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-17.
46. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309-21.
47. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 107: 2559-65.
48. Pickering JC, Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. *Circulation.* 1990; 80: 949-58.
49. Chello M, Mastroberroto P, Romano R, Peticone F, Marchese AR. Collagen network remodeling and left ventricular function in constrictive pericarditis. *Heart.* 1996; 75: 184-9.