

Biópsia Endomiocárdica Prediz a Recuperação da Função Ventricular após Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

Paulo L. Moreno, Orlando B. Wender, Marinez Barra, Lucia C. Pellanda, Luiz E. Rohde, Nadine Clausell
Porto Alegre, RS

Objetivo

Pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica podem ser beneficiados com a cirurgia de revascularização do miocárdio. Foram estudadas as variáveis histopatológicas que estariam associadas à melhora da fração de ejeção seis meses após a cirurgia.

Métodos

Em 24 pacientes estudados com indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio, fração de ejeção < 35%, classe funcional de insuficiência cardíaca II-IV e idades entre 59 ± 9 anos, foram realizadas biópsias endomiocárdicas no transoperatório e seis meses após. Extensão de fibrose, número de células apresentando miocitólise e hipertrofia da fibra muscular foram quantificados por um sistema analisador de imagem. Revisão clínica e funcional foi repetida em seis meses.

Resultados

Houve melhora significativa da classe funcional de insuficiência cardíaca em 16 pacientes após os seis meses de acompanhamento (classe NYHA 2,8 ± 0,7 para 1,7 ± 0,6; p < 0,001), enquanto a fração de ejeção não se alterou (25 ± 6% vs. 26 ± 10%). Hipertrofia da fibra muscular foi similar nos espécimes biopsiados no pré e no pós operatório (21 ± 4 vs. 22 ± 4 μm), enquanto que a extensão de fibrose (8 ± 8 vs. 21 ± 15% área) e células apresentando miocitólise (9 ± 11 vs. 21 ± 15% cel) aumentaram significativamente. No entanto, a composição de um escore histológico, combinando as três variáveis, indicou maior incremento na função ventricular naqueles que apresentavam menor grau de alterações histopatológicas no pré-operatório.

Conclusão

Portadores de miocardiopatia isquêmica, submetidos à revascularização do miocárdio, apresentaram melhora da função ventricular quando as alterações histopatológicas adversas do pré-operatório foram de menor grau.

Palavras-chave

insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, biópsia endomiocárdica, revascularização

Instituto de Cardiologia do RS / Fundação Universitária de Cardiologia, Fundação Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Endereço para Correspondência: Paulo L. Moreno - Av. Princesa Isabel, 370
Cep 90620-001 - Porto Alegre - RS
E-mail: moreno.pesquisa@cardiologia.org.br
Recebido para Publicação: 29/09/2003
Aceito em: 24/03/2004

A doença arterial coronariana é a maior causa de insuficiência cardíaca no mundo inteiro. Após o infarto agudo do miocárdio, se instala um processo patológico, conhecido como remodelamento ventricular, que contribuirá para o progresso da síndrome de insuficiência cardíaca¹. Diversos fatores estão associados à remodelação ventricular esquerda, incluindo mediadores neurohormonais, como os ativadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o aumento do tonus simpático. Estes hormônios induzem a alterações ventriculares, como dilatação e mudanças no seu formato, levando à disfunção mecânica no processo de contração e relaxamento².

Neste processo são observadas alterações histopatológicas, como aumento de fibrose, hipertrofia e distorção do miócito, miocitólise, alteração da relação do colágeno tipo I/III e algum grau de atividade inflamatória, associada ao aumento da degradação da matriz extracelular³⁻⁵. Acredita-se que este processo é contínuo e se auto-perpetua, devido ao progressivo estresse mecânico e ativação dos sistemas SRAA e simpático².

Apesar da melhoria no tratamento clínico da insuficiência cardíaca, com a introdução dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos beta bloqueadores, reduzindo o remodelamento ventricular, o prognóstico dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica avançada ainda continua pobre^{6,7}. Nos últimos anos, tem sido indicada, a cirurgia de revascularização do miocárdio para a melhora da função ventricular e prognóstico desses pacientes⁸⁻¹⁰. Embora não haja ensaio clínico definitivo neste contexto, uma meta-análise recente sugeriu que a presença de viabilidade miocárdica neste tipo de paciente estaria associada a um melhor desfecho pós-operatório¹¹. Portanto, a identificação do paciente que se beneficiará da cirurgia ainda continua um desafio.

Neste estudo, avaliamos as mudanças na fração de ejeção, em pacientes com disfunção ventricular grave, secundária à cardiopatia isquêmica, submetidos à revascularização do miocárdio, e analisamos as alterações histopatológicas de biópsias endomiocárdicas adquiridas no pré e no pós-operatório.

Métodos

Foram selecionados para este estudo, portadores de disfunção ventricular, secundária a cardiopatia isquêmica, com fração de ejeção < 35%, classe funcional de insuficiência cardíaca de II a IV (NYHA) e leito coronariano adequado para revascularização cirúrgica. Foram excluídos, portadores de aneurisma do ventrículo esquerdo, comunicação interventricular (CIV) pós-infarto, doença

valvar significativa, doenças da aorta ascendente ou outras cardiomiopatias, tais como: amiloidose, sarcoidose e miocardiopatia hipertrófica. A indicação cirúrgica foi sempre discutida com o médico assistente baseada em dados clínicos, presença ou não de miocárdio viável e/ou presença de angina ou de equivalente anginoso. O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul, sendo o protocolo aprovado nos Comitês de ética de ambas instituições e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento para participar do estudo.

A fração de ejeção ventricular esquerda foi avaliada através da ventriculografia radioisotópica no pré-operatório e seis meses depois. O procedimento foi realizado marcando as hemácias do próprio paciente com tecnécio-99^m pertecnetato. As imagens foram adquiridas em três ângulos planares (anterior oblíqua esquerda, anterior e lateral) utilizando uma câmera equipada com colimador. A fração de ejeção foi determinada de forma automatizada, usando programa de computação específico.

Todos os pacientes foram submetidos à revascularização do miocárdio conforme técnicas padronizadas¹². Com o paciente em circulação extracorpórea total e hipotermia moderada, a proteção do miocárdio foi conduzida através da infusão anterógrada de solução cardioplégica cristalóide (St. Thomas II) entre 4 e 10°, repetida a cada 20 min, e solução salina gelada tópica. Após o término de todas as anastomoses, o reaquecimento era iniciado. Após um tempo mínimo de 10min de reperfusão e o paciente atingir uma temperatura de 37°, a circulação extracorpórea foi progressivamente descontinuada. Todos os pacientes foram operados pelos mesmos cirurgiões.

As biópsias endomiocárdicas foram realizadas conforme técnica padrão¹³. A 1ª biópsia foi realizada no transoperatório, com uma incisão no átrio direito e através da válvula tricúspide a porção média do sépto interventricular direito era acessada, onde eram adquiridos de 4 a 5 espécimes, antes de iniciar a revascularização. A 2ª biópsia foi realizada com seis meses de pós operatório, através de punção da veia jugular interna, utilizados uma bainha 9 French e um biótomo tipo Stanford, sob fluoroscopia sendo coletados 4 a 5 espécimes no mesmo local do septo previamente biopsiado. Após o 2º procedimento, os pacientes permaneciam em observação por 2h, antes de alta para casa. Os espécimes foram colocados imediatamente em formalina a 10%, para subsequente análise histológica. Todas as biópsias foram realizadas pelo mesmo cirurgião.

Os espécimes conservados em formalina a 10%, imediatamente após adquiridos, foram embebidos em parafina e realizados cortes histológicos entre 5 e 7µm. Para definir a presença de hipertrofia e miocitólise, as lâminas foram coradas em solução de hematoxilina-eosina. A avaliação de fibrose foi realizada através da coração tricrômico de Masson. Todas as análises histopatológicas foram realizadas utilizando um microscópio Olympus Bx40 acoplado ao sistema analisador digital de imagens (*Leica Q 500MC, Image Analysis System*).

Para determinar o grau de hipertrofia, foi medido o diâmetro de células miocárdicas que apresentavam o núcleo central, tomando-se como referência o seu menor eixo. Utilizando-se o microscópio óptico e aumento de 400X, um mínimo de quarto e um máximo de 24 campos foram analisados. Para determinar o grau de miocitólise por campo, entre 3 e 18 campos foram examinados utilizando um

aumento de 400X. O grau de fibrose, identificado pela coloração azul do tricrômico de Masson, foi delimitado e mensurado em 10 campos de 10,500 sqµ, com aumento de 100X.

Os resultados estão expressos como a média ± desvio padrão (DP) ou erro padrão da média (EPM) para variáveis contínuas e como proporções para variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi realizado para comparação envolvendo variáveis contínuas e o teste exato de Fischer para variáveis categóricas. Foi construído um escore agregando achados histológicos para estudar as associações com a fração de ejeção entre o pré e o pós operatório. O escore de fibrose foi 0 (zero) ponto para =1% de área, 1 ponto entre 1 e 5% de área, 2 pontos entre 5 e 20% de área e 3 pontos se >20% de área. O escore de miocitólise foi de 0 (zero) ponto para =5 células por campo, 1 ponto entre 5 e 10 células por campo, 2 pontos entre 10 e 20 células por campo e 3 pontos se >20 células por campo. Para o escore de hipertrofia, foi estabelecido um ponto de corte que definiu como 0 (zero) ponto se =18 µm no diâmetro da fibra e como 1 ponto se >18 µm. Os pacientes foram divididos de acordo com o valor do escore se =2 ou >2. Diferenças foram consideradas significantes se *p* < 0.05.

Resultados

De janeiro 1999 a agosto 2000, foram selecionados 24 pacientes para este estudo. A fração de ejeção média foi de 24 ± 6 % (variando de 9 a 34). Com predominância do sexo masculino, e idade média de 59.5 ± 9.8 anos (variando de 39 a 75). A classe funcional de insuficiência cardíaca, pela *New York Heart Association*, foi de 5 pacientes em classe II, 11 em classe III e 8 em classe IV. Todos os pacientes apresentavam angina ou angina equivalente no pré-operatório. Características clínicas estão na tabela I.

Os pacientes foram revascularizados exclusivamente com veia safena, exceto um, e 96% deles receberam enxerto para a artéria descendente anterior. A média de enxertos foi de 2,9 ± 0,8 (variando de 1 a 4). O tempo médio de circulação extracorpórea foi de 86 ± 19min (variando de 42 a 132min) e de isquemia 42 ± 10min (variando de 21 a 65min). O balão intra-aórtico foi utilizado em 5 pacientes, apenas um deles no pré-operatório, e o tempo médio de utilização foi de 2,8 ± 0,8 dias (variando de 2 a 4).

A mortalidade operatória foi de dois pacientes, considerando um período de 30 dias. Um dos pacientes faleceu na sala de

Tabela I - Perfil demográfico da população estudada

Idade, média ± dp	59,5±9,8
Sexo, homens/mulheres	22/2
ICC, NYHA, média ± dp	2,8±0,7
ICC, NYHA status IV	8 (33%)
III	11 (45%)
II	5 (20%)
Fração de ejeção do VE (%)	25±6
Diabetes Mellito	7 (29%)
HAS	14 (58%)
Tabagismo	18 (75%)
Dislipidemia	8 (33%)
Insuficiência Renal	1 (4%)
IAM prévio	23 (95%)
ICC - insuficiência cardíaca congestiva ; NYHA - New York Heart Association; FE - fração de ejeção; HAS - hipertensão arterial sistêmica IAM - infarto agudo do miocárdio; dp - desvio padrão	



cirurgia, logo após a saída de circulação extracorpórea e o outro por falência respiratória, no pós-operatório precoce, antes de 30 dias. Houve dois casos de acidente vascular cerebral durante a cirurgia: um associado com infarto agudo do miocárdio, recuperando-se parcialmente do déficit neurológico, e o outro falecendo no 71º dia após a cirurgia. Outras complicações incluíram: uma reintervenção por sangramento, uma deiscência de esterno resolvida com rotação do grande peitoral, e um caso de embolia arterial para membro superior direito, sendo realizada embolectomia.

Houve outros cinco óbitos antes de seis meses de seguimento. Um por acidente vascular cerebral, e os demais por morte súbita presumida, sem confirmação por necropsia. Os 17 pacientes sobreviventes apresentaram uma melhora significativa na classe funcional NYHA de insuficiência cardíaca passando de $2,8 \pm 0,7$ para $1,7 \pm 0,9$, $p < 0,0001$. Enquanto a fração de ejeção ventricular esquerda não apresentou melhora significativa (25 ± 6 para $26 \pm 10\%$) no grupo como um todo, em oito pacientes houve um importante incremento na função ventricular passando de 24 ± 6 para $33 \pm 2\%$, $p < 0,002$. (fig. 1).

Inicialmente, as variáveis histopatológicas entre os pacientes que sobreviveram ($n = 17$) e os óbitos ($n = 7$) foram comparadas. Nesta análise, os sobreviventes apresentavam mais miocitólise (11 ± 12 vs. $4 \pm 3\%$; $p = 0,05$), no entanto fibrose (25 ± 5 vs. $22 \pm 8\%$; $p = 0,32$) e hipertrofia ($21,5 \pm 4$ vs. $21,4 \pm 5 \mu\text{m}$; $p = 0,97$) foram similares entre os dois grupos.

Dos 17 pacientes que sobreviveram aos seis meses após a cirurgia, um recusou-se a ser submetido à 2ª biópsia, ficando disponíveis, dados de 16 pacientes para comparação pré e pós-cirurgia. Enquanto que o grau de hipertrofia nos espécimes adquiridos, comparando-se o pré e o pós operatório, não se alterou (21 ± 4 vs. $22 \pm 4 \mu\text{m}$), houve aumento significativo, tanto no número de células com miocitólise (9 ± 11 vs. $21 \pm 15\%$ de células, $p < 0,001$) como na extensão de fibrose (8 ± 8 vs. $21 \pm 15\%$ área, $p < 0,001$). Estratificando-se os pacientes em um subgrupo com fração de ejeção ventricular esquerda mantida ($n=8$) e outro com os que pioraram ($n=8$), individualmente, nenhuma das variáveis histológicas, analisadas entre o pré e o pós-operatório foi

diferente entre os dois grupos (tab. II). Entretanto, quando um escore composto pelas variáveis histológicas em conjunto foi utilizado para analisar mudanças na fração de ejeção após a cirurgia, escore mais baixos no pré-operatório estiveram associados com melhora da função ventricular no pós-operatório (fig. 2). Fotomicrografias ilustradas das diferentes características histopatológicas são apresentadas nas figuras 3 e 4.

Discussão

Portadores de doença arterial coronariana e disfunção ventricular esquerda grave podem se beneficiar da cirurgia de revascularização do miocárdio. Muito se tem debatido quanto à apropriada seleção dos pacientes que devem ser submetidos ao procedimento. Nosso estudo mostrou, que a análise individual de três variáveis histopatológicas, adquiridas por biópsias endomiocárdicas no transoperatório e no pós operatório tardio de revascularização do miocárdio, em pacientes com disfunção ventricular grave, foi insuficiente para prever quem se beneficiaria com incremento na fração de ejeção ventricular esquerda após o procedimento. Contudo, a combinação de alterações histológicas, indicando menor grau de remodelamento, associou-se a uma melhora na função ventricular no período pós-operatório.

Nossa população é uma típica coorte de pacientes com cardiomiopatia avançada, caracterizada por disfunção ventricular esquerda grave e importante limitação funcional por insuficiência cardíaca congestiva. Para esses pacientes, apesar do desenvolvimento da terapia medicamentosa, o prognóstico continua sombrio^{6,7}. Assim, a cirurgia de revascularização tem ganho destaque como importante opção terapêutica, devido ao progresso de técnicas operatórias e de proteção miocárdica¹⁴. Luciani e cols estudaram 143 pacientes com fração de ejeção $<$ que 30% e compararam os resultados de acordo com o tratamento alocado: revascularização do miocárdio, transplante cardíaco ou tratamento medicamentoso. Apesar de uma mortalidade operatória relativamente alta (20%), o prognóstico foi significativamente melhor nos pacientes submetidos à revascularização e transplante cardíaco, comparativamente ao tratamento medicamentoso¹⁵. No presente estudo, a mortalidade perioperatória, até 30 dias da cirurgia, foi de 8.3% (dois pacientes).

Em nosso estudo, não demonstramos incremento na fração de ejeção, de maneira global, nos 17 pacientes que retornaram para reavaliação após a cirurgia. De fato, em cinco houve uma piora da fração de ejeção $>$ que 1%. Porém, em oito dos 17 pacientes, houve um significativo incremento na fração de ejeção, o que poderia ser explicado pelo curto espaço de tempo para recuperação da contratilidade (6 meses), já que segundo alguns autores, entre dois a seis meses, apenas 35% do total da recuperação da função ventricular esperada é notada¹⁶. Por outro lado, independente do sucesso da revascularização, o comprometimento da contratilidade pode conduzir à dilatação progressiva global, já que a base fisiopatológica, levando a ventrículos gravemente dilatados, pode não somente ser dependente de isquemia: o estresse na parede ventricular dilatada perpetua o remodelamento¹⁷. Finalmente, é possível que existissem quantidades variáveis de miocárdio viável entre os pacientes, talvez com áreas de fibrose e músculo mesclados, o que poderia justificar diferenças em graus de melhora da fração de ejeção^{10,18}.

Após uma lesão cardíaca, por exemplo, infarto agudo do mio-

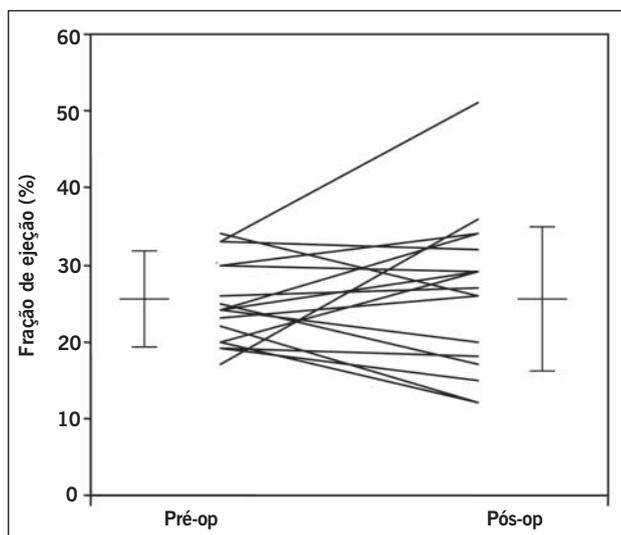


Fig. 1 - Dados individuais e média \pm DP referentes à fração de ejeção em todos os pacientes estudados, comparando pré e pós cirurgia de revascularização miocárdica.

Tabela II - Variáveis histológicas no pré e pós-operatório de acordo com diminuição ou aumento na fração de ejeção após cirurgia de revascularização miocárdica						
	Pré-operatório			Pós-operatório		
	Redução na FE n=8	Aumento na FE n=8	p	Redução na FE n=8	Aumento na FE n=8	p
Fibrose (% area)	11,4 ± 3,5	6 ± 2,6	0,31	21,8 ± 3,9	19,8 ± 3,8	0,7
Miocitólise (células/campo)	14,5 ± 4	9 ± 2,8	0,41	21 ± 3,9	19,8 ± 3,8	0,8
Diâmetro da fibra (µm)	22,7 ± 1,6	20,5 ± 2,1	0,27	21,9 ± 2	21,3 ± 1,9	0,8

* Valores são média ± erro padrão da média; FE significa fração de ejeção.

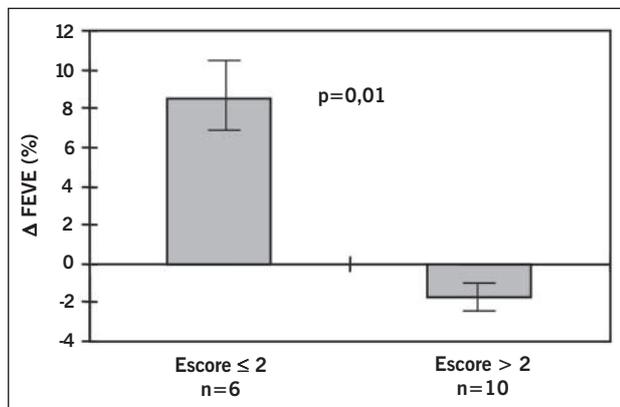


Fig. 2 - Gráfico da variação da fração de ejeção entre pré e pós revascularização miocárdica em 16 pacientes estudados conforme escore combinado das 3 variáveis histopatológicas, obtidas em biópsias endomiocárdicas no pré-operatório.

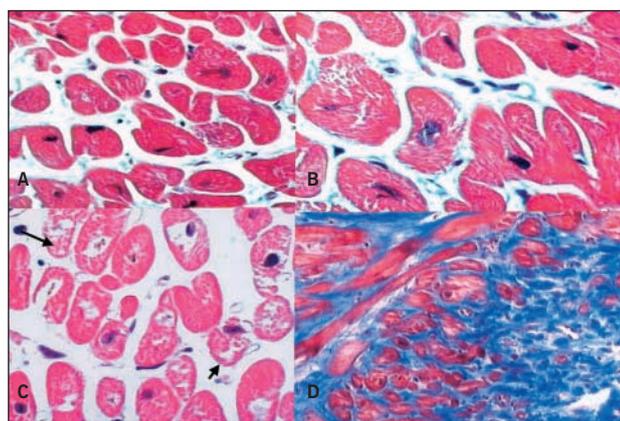


Fig. 3 - Fotomicrografia ilustrativa de biópsia endomiocárdica, espécimes obtidos no transoperatório, demonstrando importantes alterações histopatológicas. A) variação no tamanho da fibra do miócito; B) hipertrofia de miócitos; C) perda de miofibrilas (setas); D) fibrose intersticial extensa. (Hematoxilina e eosina A e C, 200x; B, 400x; Tricromo de Masson D, 100x). A fração de ejeção era de 25% no pré-operatório, passando para 17% no pós-operatório.

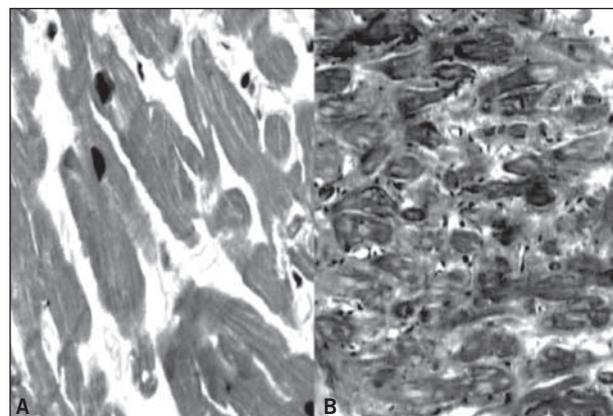


Fig. 4 - Fotomicrografia ilustrativa de biópsia endomiocárdica, espécimes obtidos no transoperatório, mostrando moderadas alterações histopatológicas. A) hipertrofia moderada dos miócitos; B) moderado grau de fibrose intersticial (Hematoxilina e eosina A, 400X; tricromo de Masson B, 100X). A fração de ejeção era de 17% no pré-operatório, passando para 36% no pós-operatório.

cárdio, uma série de eventos ocorre em nível de genômico, molecular, celular e intersticial, levando a alterações no tamanho, forma e função do coração. Em nível histopatológico, ocorrem hipertrofia do miócito, necrose, apoptose, aumento de fibrose, proliferação fibrilar de colágeno e de fibroblastos¹⁹. A progressão do processo de remodelamento em vários níveis parece ser mediada por ativação neurohormonal²⁰⁻²². Por outro lado, a persistência da dilatação leva ao aumento da tensão e do estresse global, os quais levam à ativação de vários mecanismos deletérios, em um ciclo vicioso, perpetuando o remodelamento^{23,24}. Este processo é a base para a compreensão de que um defeito regional de contratilidade, após um infarto agudo do miocárdio, pode mais tarde levar ao desenvolvimento de uma disfunção cardíaca global.

Em nosso estudo, três importantes características histológicas foram analisadas: extensão de tecido com fibrose, grau de hipertrofia do miócito e número de células apresentando miocitólise, alterações que caracterizam o remodelamento. Todas, as três características eram claramente anormais nos espécimes adquiridos no pré-operatório, já que uma média de 8% de fibrose foi observada, assim como a presença de células apresentando vacuolização do citoplasma (miocitólise) e foi detectada hipertrofia. Estas constatações são comparáveis àquelas observadas por outros investigadores que avaliaram função contrátil regional e achados histológicos, em pacientes com cardiomiopatia isquêmica^{25,26}. É importante notar que, esses dois estudos que correlacionaram características histopatológicas e reversibilidade funcional pós-operatória, tiveram um grande cuidado de realizar as biópsias no segmento de miocárdio com alteração da motilidade regional, previamente detectada por técnicas de imagens. Assim, a despeito do fato de que no presente estudo realizamos biópsias, apenas, no ventrículo direito, nossos achados sugerem que, independentemente da área lesada inicialmente, o processo de remodelamento global pode levar a alterações distantes da área miocárdica. Nossas observações podem sugerir uma abordagem diferente e mais segura, para o estudo das alterações histológicas, em pacientes com miocardiopatia avançada.

Se por um lado, as alterações histopatológicas, observadas no pré-operatório do presente estudo, caracterizam remodelamento cardíaco, por outro lado, os achados histológicos após a revascularização do miocárdio são, no mínimo, intrigantes. Importante notar, que este é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, que procurou realizar comparações histopatológicas, em pacientes com



disfunção ventricular esquerda grave de etiologia isquêmica, pré e pós-cirurgia de revascularização do miocárdio. Apesar da noção de que a restauração do fluxo sanguíneo leva necessariamente a um benefício, não demonstramos achados histológicos que indicassem reversão do remodelamento, após a revascularização. De fato, duas das três características histopatológicas pioraram após a cirurgia: mais células apresentaram miocitólise e foi observada mais fibrose. A hipertrofia não se alterou, comparando-se espécimes adquiridos no pré e no pós-operatório. Partindo destas observações, algumas hipóteses especulativas podem ser levantadas: 1) o tempo decorrido após a cirurgia para análise histológica não foi suficiente para mostrar a reversão do remodelamento em nível tecidual; 2) a restauração do fluxo sanguíneo foi insuficiente para promover os efeitos benéficos em nível tecidual e 3) uma vez que, nenhuma publicação prévia tenha direcionado o seu estudo para o remodelamento ventricular, pré e pós-cirurgia de revascularização, nossas observações podem simplesmente refletir a história natural progressiva do remodelamento, independentemente da reversão da injúria isquêmica.

Considerando que evidências de melhoras em nível histológico não foram observadas após a cirurgia, procuramos estudar as características morfológicas que poderiam prever quais os pacientes que se beneficiariam do procedimento. Outros autores identificaram melhora na função miocárdica após revascularização, quando em espécimes de biópsias transoperatórias apenas era observada pequena quantidade de fibrose^{25,26}. No presente estudo, o grau de fibrose, isoladamente, não foi suficiente para prever uma recuperação funcional do miocárdio. Outros autores não estudaram sistematicamente outras características histopatológicas, como miocitólise e hipertrofia, mas nós não demonstramos associação entre essas variáveis e mudanças funcionais no pós-operatório. Entretanto, como o remodelamento é um processo dinâmico e multifatorial, desenvolvemos um escore com a combinação das diferentes características histológicas, e observamos que menor grau de fibrose, miocitólise e hipertrofia no pré-operatório estiveram associados com um significativo incremento na fração de ejeção ventricular esquerda, após a cirurgia, sendo possível que uma análise simultânea de três características histopatológicas, todas indicando o remodelamento adverso, possa se constituir em uma ferramenta melhor e mais confiável para qualificar o grau de alterações estruturais e, conseqüentemente, ser mais representativa da quantidade de miocárdio potencialmente recuperável.

Nossos dados devem ser interpretados, considerando limitações

específicas do estudo. Primeiramente, os espécimes foram coletados no septo interventricular direito, o que pode ser responsável, ao menos parcialmente, pela falta de correlação entre as variáveis histológicas e os resultados clínicos funcionais. Por outro lado, como planejamos uma 2ª biópsia no pós-operatório, esta abordagem foi considerada eticamente mais apropriada do que biopsiar o ventrículo esquerdo em pacientes ambulatoriais. Também, o local das biópsias poderia não representar o segmento de motilidade anormal específico, embora presume-se que o remodelamento ventricular esquerdo seja um processo global e difuso, especialmente considerando a gravidade dos casos estudados. Não foi objetivo deste trabalho avaliar a associação das variáveis histológicas, com presença ou não de miocárdio viável. Esta informação deve ser explorada futuramente, uma vez que a viabilidade miocárdica tem sido utilizada para selecionar pacientes com maior potencial de recuperação pós-operatória. Finalmente, nossos dados devem ser vistos como geradores de hipóteses a serem testadas em estudos de maior porte.

Nosso estudo demonstrou 1º) em pacientes com grave disfunção ventricular esquerda de etiologia isquêmica, submetidos à revascularização do miocárdio, houve melhora na classe funcional da insuficiência cardíaca, embora sendo este um parâmetro subjetivo, porém sem haver um incremento na fração de ejeção ventricular esquerda; 2º) nenhuma melhora nas características histopatológicas foi observada; pelo contrário, o grau de fibrose e miocitólise pioraram; 3º) a análise individual das características histológicas, no pré-operatório, não foi capaz de prever quais os pacientes que, possivelmente, apresentariam uma melhora na fração de ejeção no pós-operatório. Contudo, a composição de um escore histológico indicou que um menor grau de remodelamento estava presente nas biópsias, pré-operatórias, dos pacientes que apresentaram um incremento na fração de ejeção após a cirurgia. Assim, nossos dados sugerem que, a despeito de melhora da classe funcional da insuficiência cardíaca em todo o grupo e da fração de ejeção ventricular esquerda em um subgrupo de pacientes, evidências de melhora histológica, ao menos em um relativo curto espaço de tempo (6 meses), após a cirurgia de revascularização, em pacientes com avançada disfunção ventricular esquerda de etiologia isquêmica não devem ser esperadas. Finalmente, embora evidências de anormalidades histológicas moderadas possam indicar um potencial para melhora da função ventricular, as características do remodelamento talvez necessitem de maior tempo para evidenciar sinais de reversão.

Referências

- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, et al. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991; 260(5Pt. 2):H1406-14.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and the cardiac interstitium: fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- Weber KT, Anversa P, Armstrong PWL et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:3-16.
- Klappacher G, Franzen P, Haab D 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; 75:913-18.
- Marijjanowsky MM, Teeling P, Mann J, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with an increase in type I/type III collagen ratio: quantitative assessment. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1263-72.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-07.
- Elefteriades J, Tolis Jr G, Levi E, et al. Coronary artery grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival, improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1411-17.
- Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al. Prognostic of patients with left ventricular dysfunction with and without viable myocardium after myocardial infarction: relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90(6):2687-94.
- Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison of rest scintigraphy with 201-thallium and 99mTc-sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-61.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial Viability Testing and Impact of Revascularization on Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.

12. Loop FD. Coronary artery bypass surgery. In: Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998;2011-31.
13. Mason JW. Techniques for right and left ventricular biopsy. *Am J Cardiol* 1978;41:887-92.
14. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 805-14.
15. Luciani GB, Faggian G, Razzolini R, et al. Severe ischemic left ventricular failure: coronary operation or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1993;55:719-23
16. Vanovershelde JL, Melin JA, Depré C, et al. Time-course of functional recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization (Abstract). *Circulation* 1994;90(suppl): I-378.
17. Hochberg MS, Parsonnet V, Gielchinsky I, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with ejection fractions below forty percent. *J Thorac Cardiovas Surg* 1983;86:519-27.
18. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M et al. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: Rest-4-hour-24-hour 201Thallium tomography vs Dobutamine Echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712-19.
19. Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182-89.
20. Reiss K, Capasso JM, Huang HE, et al. ANG II receptors, c-myc and c-jun in myocytes after myocardial infarction and ventricular failure. *Am J Physiol* 1993;264:H760-9.
21. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-23.
22. Everett AD, Tufro-McReddie A, Fisher A, et al. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression. *Hypertension* 1994;23:587-92.
23. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-44.
24. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64.
25. Depré C, Vanovershelde JLJ, Melin JA et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995;268:H1265-H1275.
26. Stinson ES, Billingham ME. Correlative study of regional left ventricular histology and contractile function. *Am J Cardiol* 1977;39(3):378-83.