

Caso 1/2017 – Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva em Homem de 26 Anos

Case 1/2017 – 26-Year-old Male with Rapidly Progressive Heart Failure

Laís Costa Marques, Rogério Silva de Paula, Ivna Lobo Camilo, Vera Demarchi Aiello

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Paciente do sexo masculino de 26 anos de idade, natural de Medina, MG e procedente de Barueri, SP, foi internado por dispneia e edema (19 abr 2013).

Aos 24 anos de idade (18 jul 2011), foi encaminhado ao InCor com história de dispneia aos esforços grandes havia 2 meses. Previamente era assintomático do sistema cardiovascular e, após início de medicação específica, apresentou melhora do quadro clínico. O paciente negou outros sintomas cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo. Revelou uso de drogas ilícitas (anfetaminas e maconha) e uso abusivo de bebidas alcoólicas em finais de semanas (20 latas de cerveja). Referia ter feito profilaxia para febre reumática com uso mensal de penicilina benzatina dos 12 até aos 17 anos.

As avaliações clínicas e laboratoriais antes do encaminhamento revelaram cardiopatia com dilatação ventricular.

A sorologia para doença de Chagas foi negativa. A cinecoronariografia foi normal. O ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%.

O exame físico em 18 jul 2011 revelou: peso de 99,7 kg; altura de 1,70 m; índice de massa corporal de 31,14 kg/m²; frequência cardíaca de 60 bpm; pressão arterial 116/70 mmHg; ausculta pulmonar normal. A ausculta cardíaca revelou presença de 3^a bulha e sopro sistólico ++/6+ em foco mitral, assim como ictus palpado no 5^o espaço intercostal, 2 cm para fora da linha médio-clavicular esquerda e com extensão de 2 polpas digitais. O exame do abdome e dos membros inferiores foi normal e não havia aumento da pressão venosa jugular.

O eletrocardiograma (ECG) em 14 jul 2011 revelou ritmo de flutter atrial, com alto bloqueio atrioventricular, frequência

cardíaca média de 40 bpm, duração de QRS de 100 ms, SÂQRS -30°, provável bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) e distúrbio final de condução (rsr') V₁ e V₂ (Figura 1).

Radiografia de tórax: campos pulmonares e hilos normais, aorta normal e área cardíaca normal.

Os exames laboratoriais (14 jul 2011) revelaram: hemoglobina 17,9 g/dl; hematócrito 51%; leucócitos 7640/mm³; creatinina 1,3 mg/dl; sódio 137 mEq/l; potássio 4,7 mEq/l; colesterol total 189 mg/dl; HDL-C 45 mg/dl; LDL-C 117 mg/dl; triglicérides 136 mg/dl; AST 28 U/l; ALT 44 U/l; TSH 1,38 UI/ml; T4 livre 1,03 ng/dl; TP(INR) 1,2; TTPA(rel) 1,01; urina 1 normal; sorologia para doença de Chagas negativa.

Foram prescritos: ácido acetilsalicílico 300 mg, carvedilol 12,5 mg, losartana 25 mg, espironolactona 25 mg e furosemida 40 mg diários.

Novo ecocardiograma (set 2011) revelou dimensões de ventrículo esquerdo de 53x40 mm, fração de ejeção 48%, com espessura de septo e parede posterior de 11 mm e diâmetro de átrio esquerdo de 34 mm. Havia hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo (Tabela 1).

O ECG contínuo de 24 horas pelo sistema Holter revelou ritmo de fibrilação atrial persistente, com frequência média de 62 bpm, e maior pausa de 3,2 s, 330 extrassístoles ventriculares (14 EV/h), 1 par e 1 taquicardia ventricular com 3 batimentos.

O ácido acetilsalicílico foi substituído por varfarina e programada cardioversão elétrica após 3 semanas de efetiva anticoagulação.

A primeira cardioversão foi realizada em 13 dez 2011, porém houve recorrência da fibrilação atrial alguns minutos após e a frequência cardíaca era muito baixa.

O ecocardiograma transesofágico (4 dez 2012) revelou: aorta 44 mm; átrio esquerdo 47 mm; septo interventricular 11 mm; parede posterior 11 mm; ventrículo esquerdo (sístole/diástole) 56/49 mm; fração de ejeção 27%; aumento biatrial e biventricular, com insuficiência valvar mitral moderada e tricúspide acentuada; ectasia de aorta e ausência de trombos intracavitários (Tabela 1) (Figura 2).

Foi realizada nova cardioversão elétrica no dia seguinte (5 dez 2012), novamente com recorrência da fibrilação atrial alguns minutos após a sua realização.

Procurou atendimento médico de urgência em 19 abril 2013 relatando piora da dispneia nos últimos 4 meses, com progressão até o repouso, ortopneia, aumento do volume abdominal e edema de membros inferiores. Referia ainda, tosse seca na última semana e acentuado agravamento da dispneia nos últimos dois dias.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Drogas Ilícitas; Flutter Atrial.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170018

Correlação Anatomoclínica

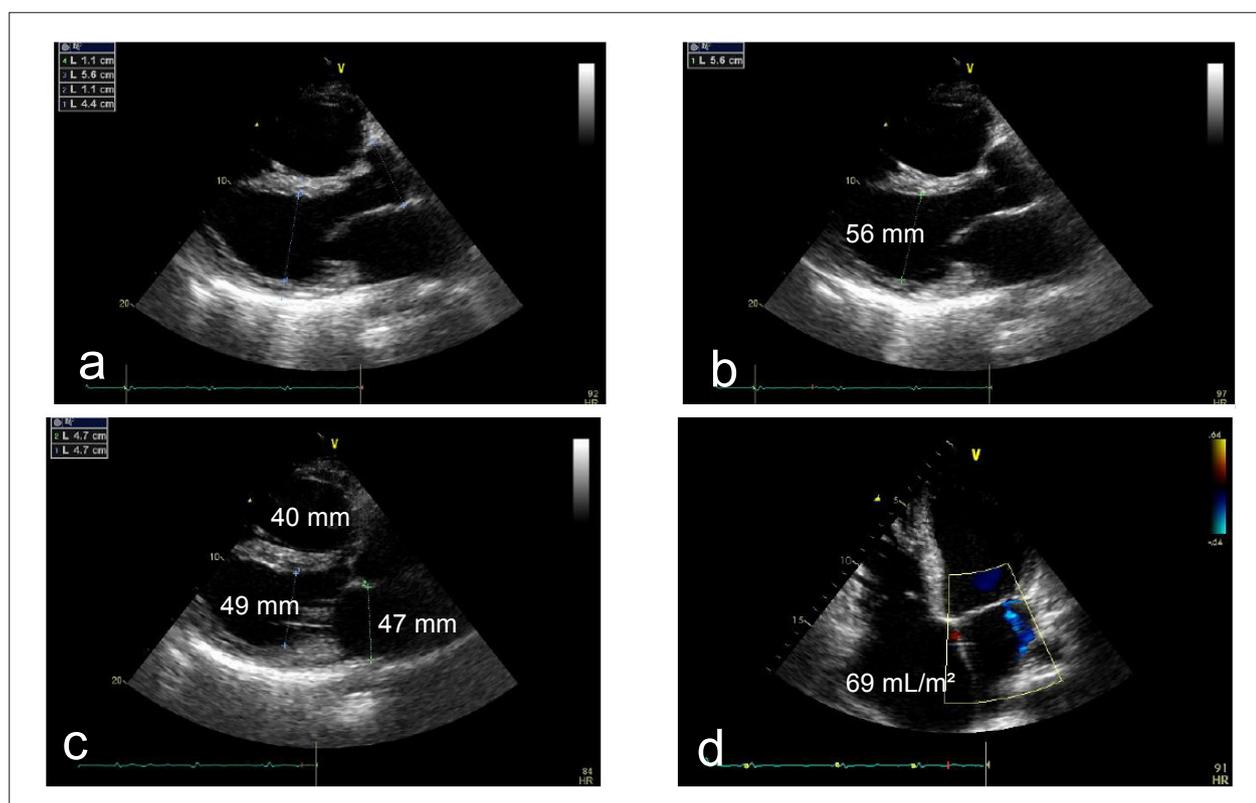


Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico, plano de corte paraesternal longitudinal do ventrículo esquerdo (a, b, c) e quatro câmaras (d). Nota-se aumento de átrios e ventrículo direito.

Os exames laboratoriais (Tabela 2) mostraram piora da função renal e grande elevação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e da proteína C reativa (PCR).

Foi indicada nova cardioversão elétrica e pedido novo ecocardiograma transesofágico para afastar trombos intracavitários.

Como houve piora da tosse, agora com esputo purulento, foi introduzida associação de tazobactama, piperacilina e azitromicina.

O ecocardiograma (26 abr 2013) revelou aumento de ambos os átrios e ambos os ventrículos, disfunção acentuada do ventrículo esquerdo e moderada do ventrículo direito, insuficiência mitral moderada e tricúspide acentuada, não havendo detecção de trombos intracavitários (Tabela 1) (Figura 4).

Logo após o exame, apresentou rebaixamento do nível de consciência e hipotensão arterial e necessitou intubação orotraqueal para suporte respiratório e elevação das doses de aminas vasoativas.

Apresentou hipertermia (38,6°C) em 26 abril 2013. Foi introduzida vancomicina, com nova radiografia de tórax inalterada (Figura 5).

O paciente evoluiu com quadro de choque apesar da administração de doses crescentes de aminas vasoativas e apresentou parada cardíaca recuperada na madrugada de 27 abril 2013. Evoluiu com hipotensão e bradicardia,

apresentando parada irreversível em assistolia na tarde do mesmo dia.

Aspectos clínicos

Paciente do sexo masculino com 26 anos de idade e antecedentes de profilaxia para febre reumática dos 12 aos 17 anos, evoluiu aos 24 anos de idade com quadro de dispnéia aos grandes esforços, apresentando melhora após medicação. Após dois anos, houve piora da dispnéia e do edema (19 abr 2013).

As avaliações clínicas e laboratoriais antes do encaminhamento revelaram cardiopatia com dilatação ventricular. O ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%. A sorologia para Chagas foi negativa e a cinecoronariografia, normal. Ao exame físico, apresentava 3ª bulha e sopro sistólico +2/+6 em foco mitral e ECG com flutter atrial e bloqueio atrioventricular com provável BDAS e frequência cardíaca de 40 bpm.

O paciente no decorrer dos dois anos evoluiu com cardiopatia com dilatação ventricular. Como tinha história prévia de profilaxia para febre reumática, pensou-se em cardiopatia reumática como uma possível etiologia; a evolução progressiva e rápida do quadro, porém, não é observada comumente em pacientes que não apresentam descrição de lesão valvar como seqüela do evento agudo de febre reumática. O ecocardiograma prévio revelava ventrículo esquerdo

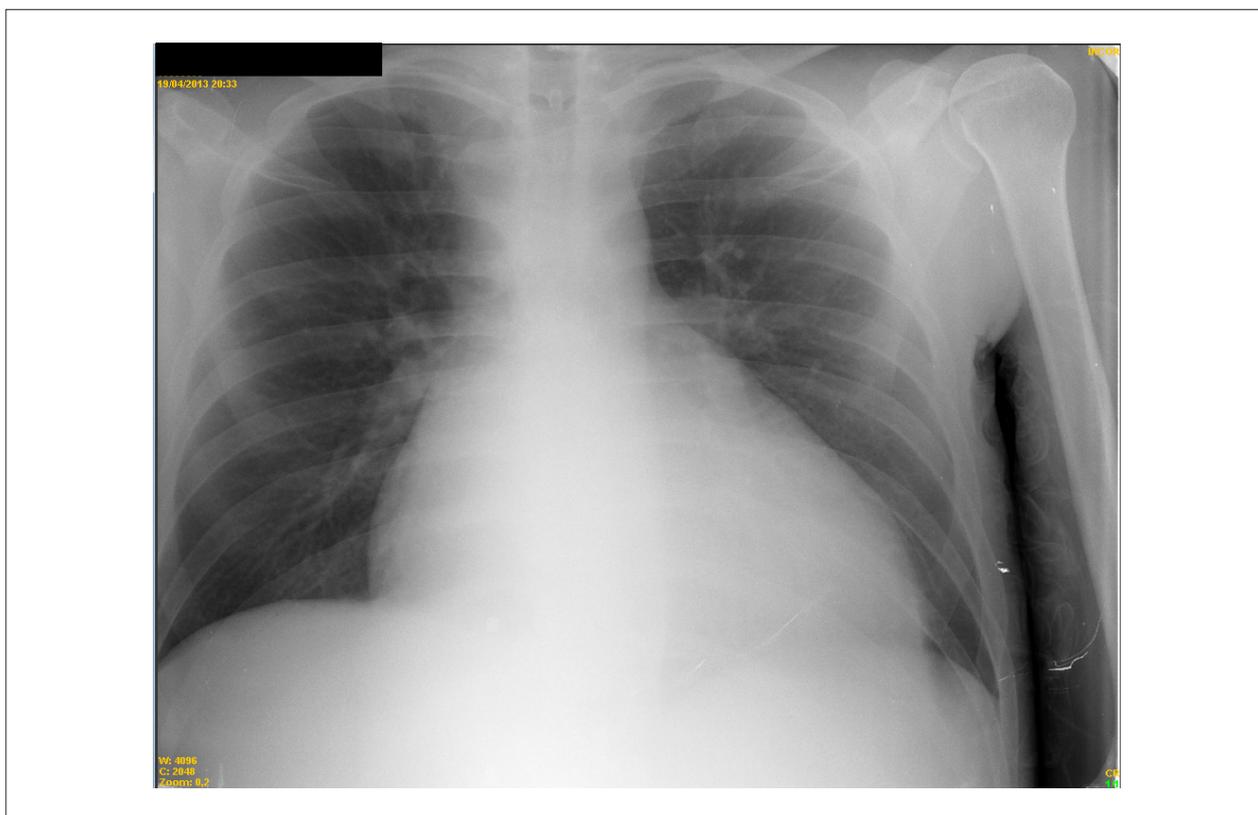


Figura 3 – Radiografia de Tórax PA. Cardiomegalia acentuada, com retificação de arco médio, campos pulmonares livres.

com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%. Em setembro de 2011, apresentava dimensões de ventrículo esquerdo de 53x40 mm, fração de ejeção de 48%, espessura de septo e parede posterior de 11 mm, e diâmetro de átrio esquerdo de 34 mm, com hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo sem alterações valvares.¹ Era, portanto, fundamental pensarmos nas outras etiologias de cardiomiopatia dilatada (CMPD) para este caso.

A CMPD é uma doença miocárdica primária progressiva de causa desconhecida e que se caracteriza por diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos.² Aproximadamente um em cada três casos de IC congestiva origina-se de CMPD.³ Além da dilatação ventricular esquerda ou biventricular, caracteriza-se ainda por disfunção da contratilidade, o que resulta em IC congestiva. Muitos Pacientes com CMPD têm a massa miocárdica aumentada e aumento do colágeno intersticial,⁴ o que é referido como remodelação miocárdica, levando, eventualmente, a IC. Reverter esse processo para reduzir morbimortalidade continua a ser um dos maiores desafios na prática da saúde.⁵ Em seu relato, o paciente evoluiu com alterações ao ecocardiograma compatíveis com CMPD e quadro clínico de IC. No ecocardiograma transesofágico de 4 dezembro de 2012, a aorta média 44 mm, o átrio esquerdo 47 mm, o septo interventricular 11 mm, a parede posterior 11 mm, o ventrículo esquerdo (sístole/diástole) 56/49 mm, e a fração

de ejeção 27%, com aumento biatrial e biventricular e insuficiência valvar mitral moderada e tricúspide acentuada. O paciente procurou atendimento médico em 19 abril 2013 com queixa de piora da dispneia havia 4 meses, que progrediu até ocorrer em repouso, ortopneia, aumento do volume abdominal e edema de membros inferiores. O exame físico revelou IC congestiva com congestão pulmonar, hepatomegalia, edema e insuficiência valvar atrioventricular bilateral.

A CMPD é atualmente responsável por cerca de 10.000 mortes e 46.000 internações por ano nos Estados Unidos. Além disso, é a principal indicação de transplante cardíaco.⁶ Embora em muitos casos não exista uma causa evidente, a CMPD ou tem origem familiar ou é resultado final de lesões miocárdicas produzidas por diversos agentes tóxicos, metabólicos ou infecciosos conhecidos ou não. Pode ser consequência tardia de miocardite viral aguda, possivelmente mediada em parte por mecanismo imunológico. Embora possa ocorrer em qualquer idade, o mais comum é que se torne clinicamente aparente na terceira ou quarta décadas de vida. Formas reversíveis de cardiopatia com dilatação podem ser encontradas em casos de uso abusivo de bebidas alcoólicas, gravidez, doença da tireoide, uso de cocaína e taquicardia crônica não controlada.³ As causas da cardiopatia com dilatação distribuem-se do seguinte modo: idiopática, 50% dos casos; secundária a miocardite, 9%; secundária a doença isquêmica do coração, 7%; consequente a doença

Correlação Anatomoclínica

Tabela 2 – Exames da última internação

	19 abr	23 abr	26 abr	27 abr
Plaquetas/mm ³	163000	135000	146000	22000
Hematócrito (%)	51	44	44	53
Hemoglobina (g/dl)	16,4	14,4	14,2	16,2
Leucócitos/mm ³	6280	6160	6910	10820
Neutrófilos (%)	67	69	76	73
Segmentados (%)	65	-	-	66
Colesterol (mg/dl)	189	-	-	-
HDL-C (mg/dl)	45	-	-	-
LDL-C (mg/dl)	117	-	-	-
Triglicérides (mg/dl)	136	-	-	-
TSH (mUI/l)	-	3,79	-	-
T4 livre (µg/dl)	-	1,50	-	-
TP(INR)	2,6	2,4	2,0	
TTPA (rel)	1,16	1,17	1,12	
Ureia (mg/dl)	46	38	45	62
Creatinina (mg/dl)	1,33	1,60	1,60	3,07
FG (ml/min/1,73 m ²)	69	56	56	26
Sódio (mEq/l)	140	141	138	143
Potássio (mEq/l)	4,2	4,0	3,7	5,2
AST (U/l)	86	-	539	2808
ALT (U/l)	84	-	205	983
Gama GT (U/l)	93	-	-	104
FA (U/l)	57	-	-	69
Bilirrubinas tot (mg/dl)	2,67	-	-	6,98
Bilirrubina D (mg/dl)	0,69	-	-	4,70
Proteínas tot (g/dl)	7,3	-	-	-
Albumina (g/dl)	3,5	-	-	-
Lactato (mg/dl)	-	62	-	122
BNP (pg/ml)	3540	2968	-	-
PCR (mg/l)	7,83	12,29	25,84	28,82
Gasometria arterial				
pH	-	-	-	7,10
pO ₂ (mmHg)	-	-	-	36,5
Saturação O ₂ (%)	-	-	-	50
pCO ₂ (mmHg)	-	-	-	43,6
HCO ₃ (mEq/l)	-	-	-	13,1
BE (mEq/l)	-	-	-	(-) 16,7

HDL: lipoproteínas de alto peso molecular, LDL: lipoproteínas de baixo peso molecular, TSH: hormônio estimulante da tireoide, TP: tempo de protrombina, TTPA: tempo de protrombina parcial ativada, FG: filtração glomerular, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, BNP: peptídeo natriurético cerebral, PCR: proteína C reativa, BE: excesso de bases.

Correlação Anatomoclínica

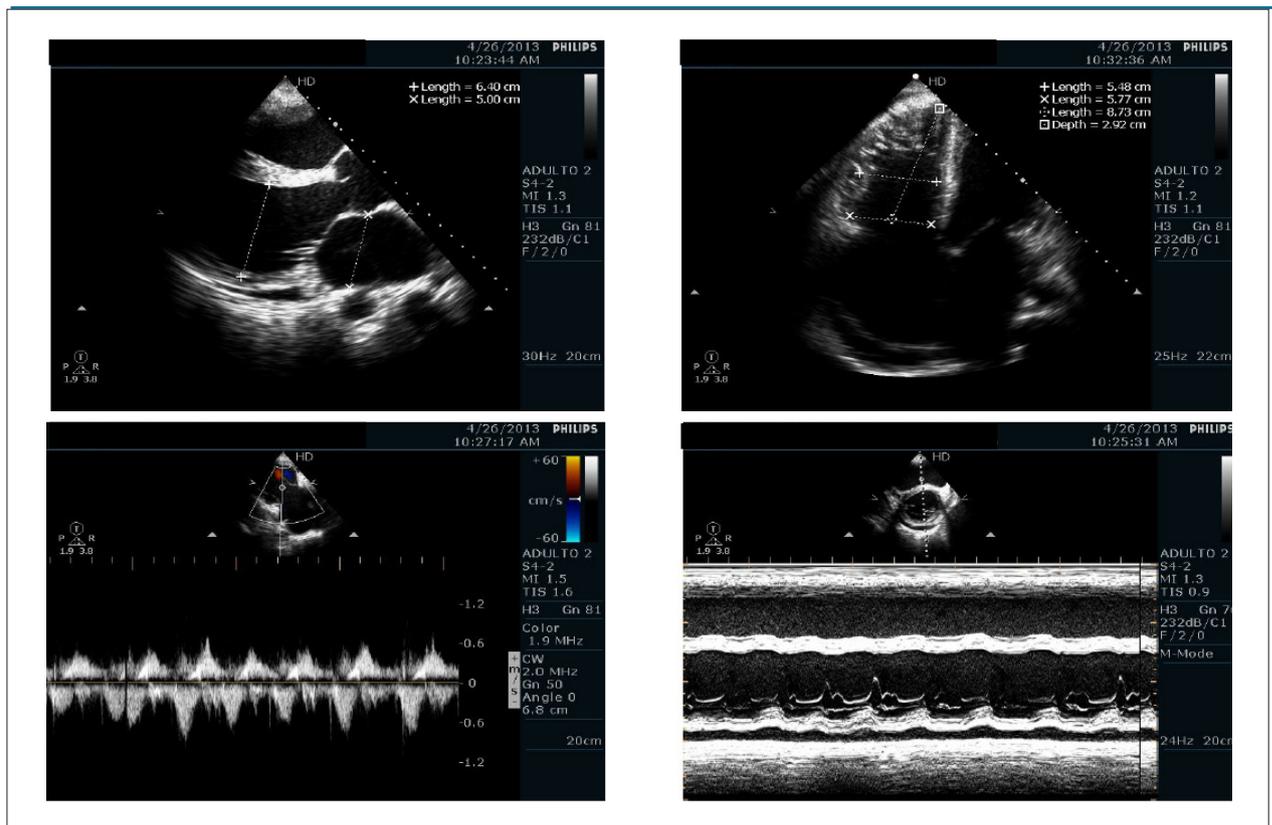


Figura 4 – Ecocardiograma transtorácico (abr 2013): aumentos de ambos ventrículos e átrios.

infiltrativa (como amiloidose e sarcoidose), 5%; cardiopatia periparto, 4%; secundária a hipertensão arterial sistêmica, 4%; associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 4%; pós doença do tecido conjuntivo, 3%; abuso de substâncias, 3%; uso de doxorubicina, 1%; e os demais 10%, doença de Chagas, doença de Lyme, causas genéticas, não compactação do ventrículo esquerdo e cardiopatia mediada por taquicardia.

A febre reumática continua a ser a principal causa de cardiopatia adquirida em muitas regiões, como a América do Sul, África e Índia. É frequentemente assintomática, em particular a miocardite reumática. As manifestações clínicas mais comuns são artrite e febre. A febre reumática e a miocardite reumática aguda, em particular, estão sub-representadas na literatura médica porque são raras na Europa e nos Estados Unidos.⁷

Embora o primeiro episódio de febre reumática aguda às vezes possa levar a lesões valvares persistentes, a cardiopatia reumática mais frequentemente resulta dos danos cumulativos das valvas atribuíveis a episódios recorrentes de febre reumática aguda, que podem, por vezes, até ser silenciosos (sem sintomas clínicos). Isso torna a identificação desafiadora. A cardiopatia reumática quase sempre afeta as valvas cardíacas do lado esquerdo. É raro o dano direto das valvas direitas, que, em geral, são afetadas como consequência do mau funcionamento das valvas esquerdas. O estreitamento da valva mitral também

pode se desenvolver, com obstrução do fluxo sanguíneo, por fusão das cúspides ou diminuição da sua mobilidade por calcificação.⁸ Dilatação do ventrículo esquerdo e IC foram observadas predominantemente em portadores de doença valvar acentuada. Embora a miocardite seja comum em casos de autópsia, a principal causa de dilatação do ventrículo esquerdo e IC parece ser insuficiência mitral grave com ou sem regurgitação aórtica.⁹ Os achados eletrocardiográficos podem incluir qualquer grau de bloqueio cardíaco, inclusive a dissociação atrioventricular. A radiografia de tórax pode demonstrar cardiomegalia. A ecocardiografia permite avaliar intensidade da lesão valvar, derrame pericárdico, dilatação ventricular e atrial e disfunção ventricular.¹⁰ Diante do exposto, a febre reumática não parece ser o diagnóstico etiológico mais provável para esta cardiopatia com dilatação e piora rapidamente progressiva. Além disso, os achados clínicos e de imagem do caso atual não são aqueles dessa cardiopatia.

A sarcoidose, outra causa de cardiopatia com dilatação, pode ser aventada no caso atual. Trata-se de distúrbio granulomatosa, não caseosa, heterogênea e de etiologia desconhecida, que pode envolver qualquer órgão. O envolvimento cardíaco pode ser detectado isoladamente ou pode preceder ou ocorrer concomitantemente com o de outros órgãos (por exemplo, pulmão).¹¹ As manifestações clínicas da sarcoidose cardíaca dependem da localização e extensão da inflamação granulomatosa. Outras manifestações cardíacas incluem distúrbios de

Correlação Anatomoclínica

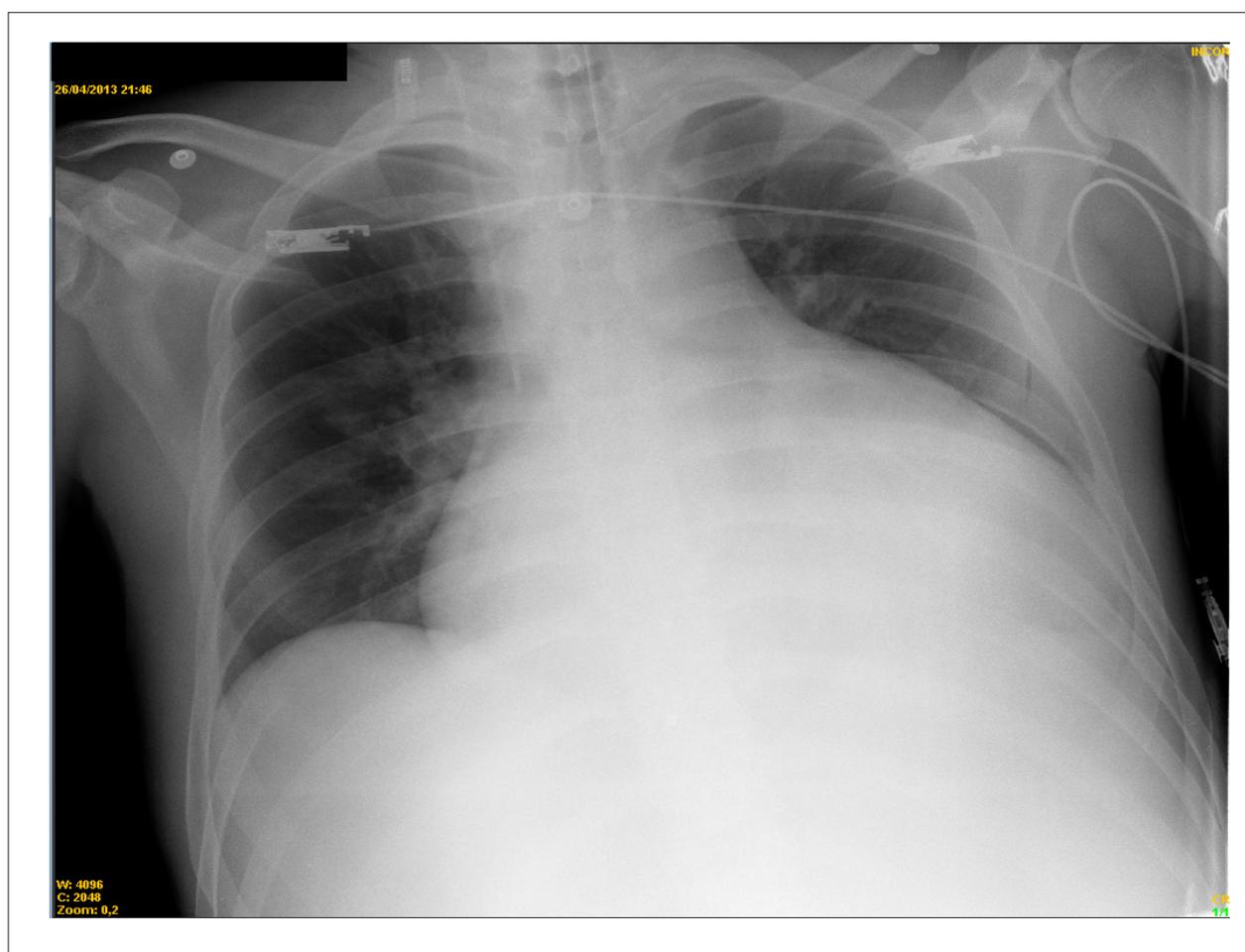


Figura 5 – Radiografia de tórax AP (leito). Cardiomegalia acentuada, campos pulmonares livres.

condução, arritmias ventriculares e supraventriculares, pericardite e disfunção valvular. Além disso, o envolvimento dos músculos papilares pode levar a apresentação com sintomas agudos semelhantes aos da cardiomiopatia hipertrófica com hipertrofia septal assimétrica, causada, contudo, pelo edema, ao invés de hipertrofia de miócitos. Devemos considerar a possibilidade de doença cardíaca por sarcoidose quando confrontados com uma pessoa jovem ou de meia-idade saudável com sintomas cardíacos ou um paciente com sarcoidose conhecida que desenvolva arritmias, doença de condução ou IC. Essa é uma importante etiologia para o caso em questão, que evoluiu com piora rápida e progressiva, arritmia, dilatação ventricular e quadro clínico de IC, sem história familiar de doença genética e com demais exames de investigação para doença cardíaca normal.^{12,13}

(Dr. Rogério Silva de Paula e
Dra. Ivna Lobo Camilo)

Hipótese diagnóstica: Insuficiência cardíaca por cardiopatia por sarcoidose.

(Dr. Rogério Silva de Paula e
Dra. Ivna Lobo Camilo)

Necropsia

O coração pesou 680 g e apresentava dilatação das quatro câmaras (Figura 6). A superfície epicárdica era lisa com placas opacas esbranquiçadas esparsas. O corte longitudinal no plano dos ventrículos exibiu difuso afinamento das paredes ventriculares e coloração amarelada devido à substituição adiposa focal do miocárdio ventricular direito, principalmente em via de entrada, ápice, face diafragmática e parede livre do infundíbulo subpulmonar (Figuras 6 e 7). Não havia trombos cavitários. O exame histológico do miocárdio revelou, além da infiltração adiposa no ventrículo direito, fibrose e infiltrado linfo-histiocitário focais, sinais de lesão prévia de cardiomiócitos (Figuras 8 e 9). Havia ainda hipertrofia de cardiomiócitos em todas as paredes ventriculares. Os cortes histológicos do miocárdio septal apresentavam espessamento da parede e artérias musculares às custas de hipertrofia da túnica média (Figura 9B).

O estudo dos demais órgãos revelou sinais de congestão passiva crônica pulmonar e hepática em decorrência da IC congestiva com choque terminal. Havia tromboembolismo em pequenos ramos das bases pulmonares e hemorragia alveolar. Também foram observados ascite serosa (3200 ml)

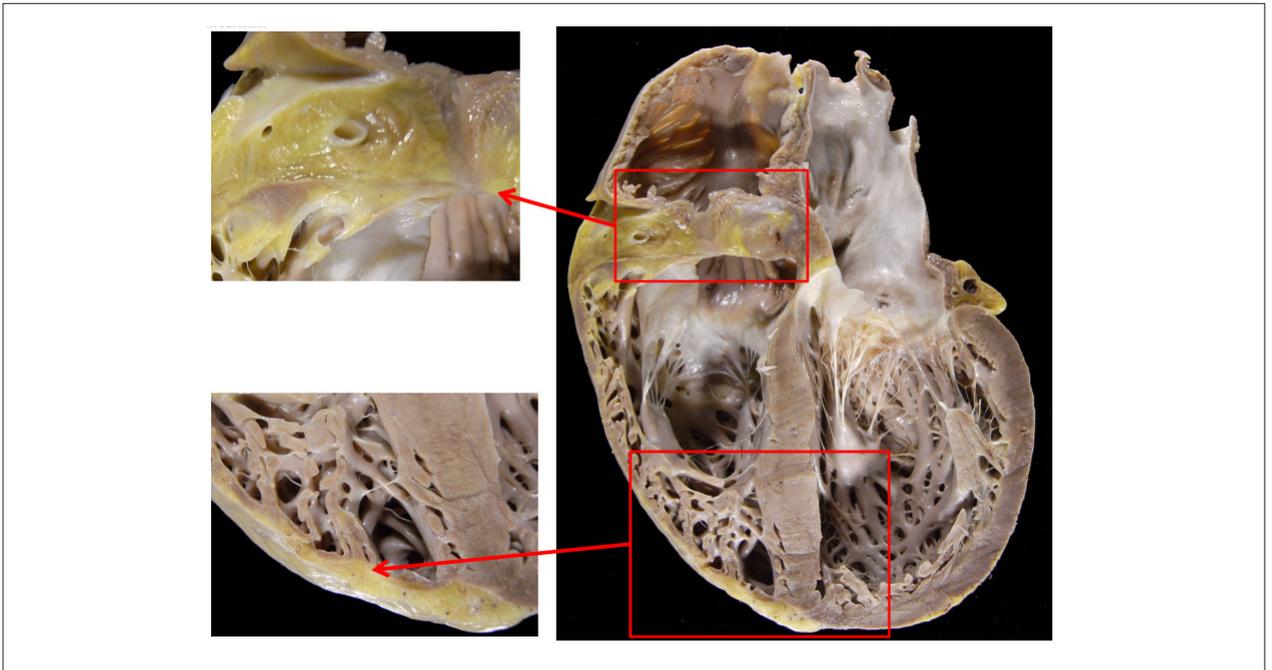


Figura 6 - Aspecto macroscópico do coração em corte do tipo quatro câmaras. Observa-se infiltração adiposa expressiva do miocárdio em base e ápice de ventrículo direito, melhor evidenciada nas ampliações (painéis da esquerda). Além disto, nota-se a cardiomegalia global com afinamento das paredes cardíacas e dilatação biventricular.

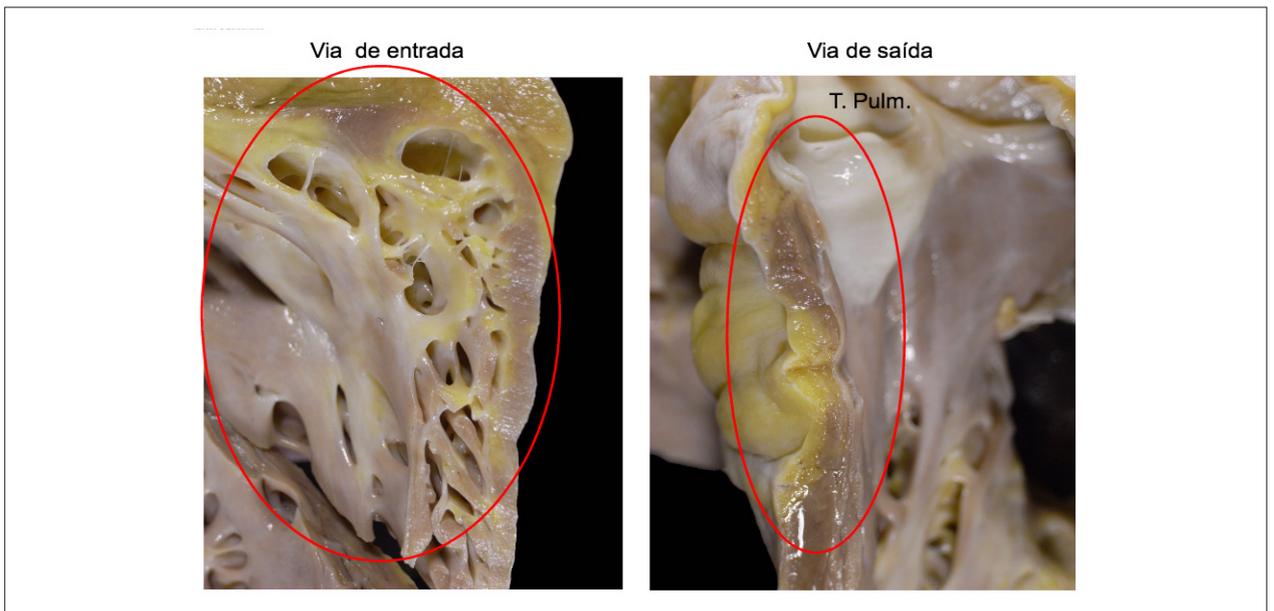


Figura 7 - Foto macroscópica do coração em corte longitudinal da via de entrada e de saída do ventrículo direito. Ambas evidenciam substituição focal do miocárdio por tecido gorduroso e fibrose. T.pulm- tronco pulmonar

e derrame pericárdio (120 ml). Outros sinais de falência cardíaca terminal incluem necrose tubular aguda renal focal, edema de células tubulares renais e edema cerebral.

Diagnósticos anatomopatológicos: Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (displasia arritmogênica

do ventrículo direito). Insuficiência cardíaca congestiva e sinais morfológicos de choque terminal.

Causa de óbito: Choque cardiogênico

(Acadêmica Laís Costa Marques e
Dra. Vera Demarchi Aiello)

Correlação Anatomoclínica

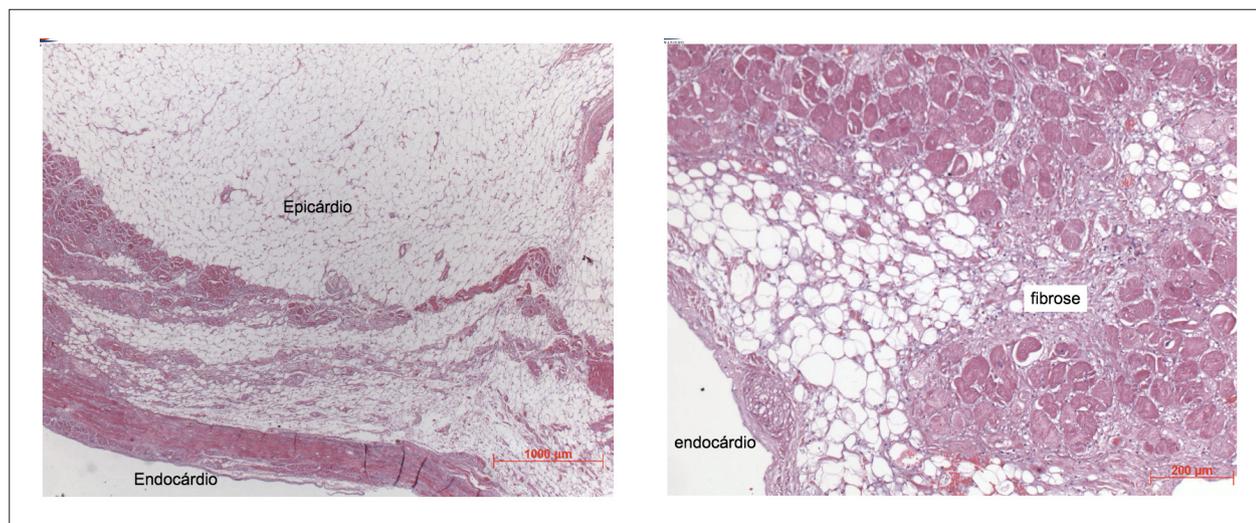


Figura 8 - Fotomicrografias de parede de ventrículo direito. Observa-se no painel da esquerda que há substituição de tecido muscular por tecido fibrótico e gorduroso. No painel da direita, o componente fibrótico é melhor evidenciado. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumentos das objetivas respectivamente 2,5X esquerda e 10X direita.

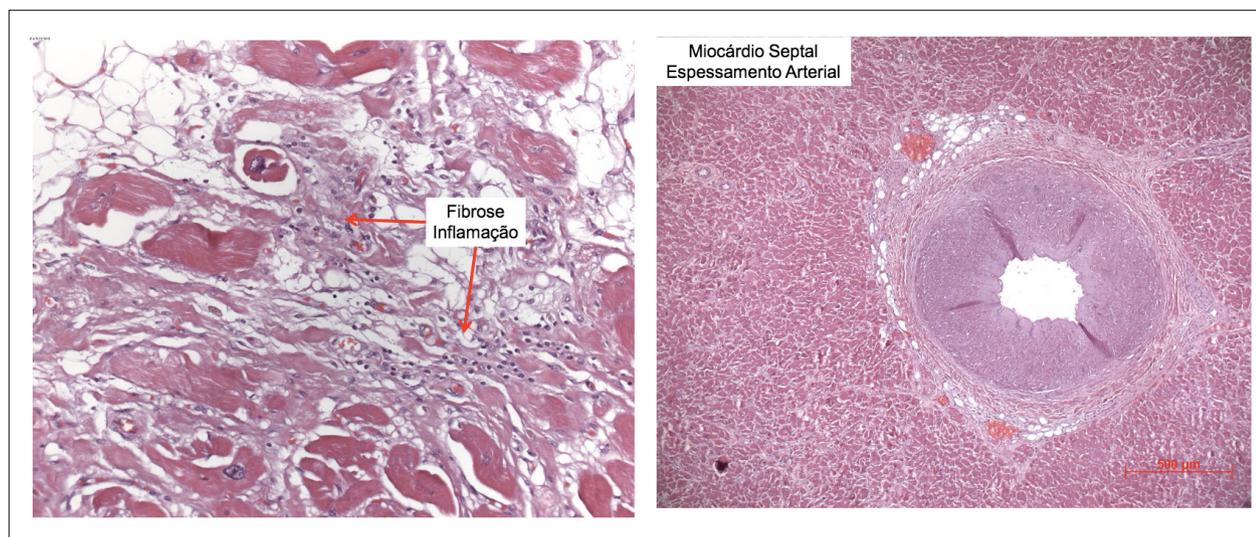


Figura 9 – Fotomicrografias da parede do ventrículo direito painel da esquerda, e do septo ventricular painel da direita. Nota-se no painel da esquerda infiltrado inflamatório linfo-histiocitário focal e fibrose entre os cardiomiócitos. Além do componente fibrótico, é possível observar tecido gorduroso no canto superior esquerdo da imagem. No painel da direita, evidencia-se espessamento arterial em miocárdio septal às custas de hipertrofia de túnica média. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumentos das objetivas respectivamente 20X esquerda e 5X direita.

Comentários

A entidade descrita inicialmente como “displasia” arritmogênica do ventrículo direito é hoje conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), de acordo com o consenso sobre miocardiopatias da Sociedade Europeia de Cardiologia.¹⁴

O diagnóstico é baseado em critérios maiores e menores, incluindo achados clínicos, eletrofisiológicos, hemodinâmicos e anatomopatológicos.

No caso aqui discutido, esse diagnóstico não foi feito clinicamente. Todavia, do ponto de vista anatomopatológico,

tanto o quadro macro quanto o microscópico são típicos, com infiltração adiposa, além de fibrose e inflamação focais. Em geral, o comprometimento predomina no ventrículo direito, com pouco ou nenhum envolvimento do esquerdo. Além disso, a presença de cardiomegalia global também não é habitual.

É provável que a sobreposição de fenótipos (dilatação global associada à substituição fibrogordurosa do miocárdio) tenha dificultado a determinação do diagnóstico durante a internação do paciente.

Os critérios diagnósticos para CAVD estabelecidos por força-tarefa e publicados em 1994 foram separados em

maiores e menores. Esses critérios incluem a presença de alterações estruturais globais e segmentares do ventrículo direito, alterações histológicas e eletrocardiográficas, arritmias e fatores genéticos. Em 2010, uma revisão desses critérios foi publicada para facilitar o reconhecimento e diagnóstico precoce em familiares dos pacientes.¹⁵ Para o diagnóstico da doença é necessária a associação de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores ou ainda quatro critérios menores.

No caso aqui discutido, a biópsia endomiocárdica não foi realizada em vida, porém tivemos a comprovação morfológica da doença à necropsia, com o quadro típico de substituição fibrogordurosa segmentar da parede do ventrículo direito e também a presença de artérias espessas no septo ventricular, achado anteriormente descrito nessa doença.¹⁶

O comprometimento do ventrículo esquerdo na CAVD foi descrito em um estudo de 42 corações provenientes de necropsia ou de receptores de transplante cardíaco. O trabalho revelou que, em cerca de 50%, havia comprometimento macroscópico do ventrículo esquerdo e, em 75%, comprometimento histológico. Além da substituição fibrogordurosa do miocárdio em região sub-epicárdica ou médio-mural, havia dilatação dessa câmara em todos os casos com doença macroscópica, sendo acentuada em um quarto deles.¹⁷

Patogênese e genética

Como descrito acima, a CAVD consiste na substituição de miocárdio por tecido fibrogorduroso. A atrofia do miocárdio é progressiva e não está presente ao nascimento. O processo miocárdico é consequência de morte dos cardiomiócitos a partir do nascimento.¹⁸ Estudos de autópsias observaram evidência de apoptose nessa cardiomiopatia.¹⁹ Também em biópsias (in vivo), o mesmo mecanismo foi detectado.²⁰

A substituição tecidual ocorre de forma gradativa, do epicárdio em direção ao endocárdio, tornando-se transmural. Como consequência, há um enfraquecimento da parede livre do ventrículo direito, causando dilatação e aneurismas, com localização característica entre as paredes inferior, apical e infundibular, formando o triângulo da displasia.¹⁸

Além de enfraquecer uma parede, essas alterações, associadas ao fator inflamatório, comprometem a condução elétrica intraventricular com atraso de condução, e repercutem em potenciais tardios, onda épsilon e bloqueio de ramo direito. Como consequência desse distúrbio, uma arritmia ventricular pode se instalar pelo fenômeno de reentrada.¹⁸

Há duas teorias patogênicas descritas.²¹ A primeira é de que a doença teria um componente genético e que o distúrbio de desenvolvimento do miocárdio já se inicia durante o período intrauterino.

Estudos genéticos²² evidenciaram que há dois tipos de herança para o fenótipo de CAVD. O primeiro tipo compreende herança autossômica dominante com penetrância variável, e o segundo tipo é representado por formas recessivas, porém associadas a doenças de pele. Foram detectados 10 loci genéticos, porém apenas

5 genes com mutações. O primeiro gene encontrado relacionado à CAVD foi na doença de Naxos, uma síndrome recessiva rara relacionada a uma mutação na proteína desmossomal chamada placoglobina. Essa síndrome, porém, foi caracterizada como a variante 2 da CAVD. A primeira forma de mutação autossômica dominante encontrada nessa variante foi no gene que decodifica o receptor cardíaco de rianodina (RyR2). Esse receptor é responsável pela homeostase de cálcio e coordena o mecanismo de excitação-contração dos cardiomiócitos. As mutações refletem-se na alteração do mecanismo de fechamento dos canais de cálcio e assim, uma alta estimulação simpática por estresse emocional ou físico pode causar aumento excessivo de cálcio intracelular, o que acarretará severas arritmias. Além de CAVD, mutações no gene que decodifica RyR2 podem causar outras duas doenças: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica e taquicardia ventricular polimórfica familiar. A descoberta da variante 2 da CAVD é considerada a chave para a resposta das patogêneses de CAVD. Outra descoberta mais recente pelo grupo de pesquisa liderado por Rampazzo²² foi, na chamada variante 1 da CAVD, a mutação dos genes que decodificam o TGF-beta3. Essa citocina estimula a proliferação de células mesenquimais. Experimentos *in vitro* mostraram que as mutações desses genes que codificam TGF-beta3 podem causar fibrose miocárdica.

Existe também uma teoria que especula se a CAVD seria consequência de uma infecção prévia (miocardite, pericardite). A teoria leva em consideração uma etiologia viral que poderia ser agravada ou não por uma reação autoimune. A reação autoimune ou viral ajudaria a explicar o fenômeno inflamatório, que não ocorreria apenas devido à apoptose dos cardiomiócitos. Essa última teoria²¹ poderia ajudar a explicar o acometimento do ventrículo esquerdo e os distúrbios de ritmo atrial. A suspeita de etiologia viral foi considerada em um estudo²³ em que houve a detecção de genoma viral no miocárdio de alguns pacientes com CAVD. Tal teoria, porém, foi refutada em outro trabalho²⁴ que defende que os vírus estão presentes de forma inocente, como expectadores ou *bystanders*, e que a degradação tecidual favorece a colonização viral.

A presença de infiltração de gordura não é por si só suficiente para caracterizar a CAVD, pois há corações com certa quantidade de gordura em parede anterior e apical no ventrículo direito e que não apresentam alterações degenerativas em cardiomiócitos. Portanto, para estabelecer o diagnóstico dessa doença é necessário observar o padrão de substituição de tecido fibrótico associado à degeneração do miocárdio.¹⁸

Embora clinicamente se reconheça a CAVD como causa de morte súbita cardíaca em jovens²⁵ durante exercício físico, existe um subgrupo onde, como no paciente que aqui descrevemos, há falência biventricular com evolução desfavorável e indicação para transplante cardíaco.

A ressonância nuclear magnética cardíaca é uma ferramenta útil no reconhecimento morfológico da doença e até no estabelecimento de prognóstico.²⁶ (Acadêmica Laís Costa Marques e Dra. Vera Demarchi Aiello)

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert Panel. Geneva; 2001. (Technical Report Series nº 764).
2. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62.
3. Bocchi EA. Heart Failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
4. Chan BT, Abu Osman NA, Lim E, Chee KH, Abdul Aziz YF, Abed AA, et al. Sensitivity analysis of left ventricle with dilated cardiomyopathy in fluid structure simulation. *PLoS One*. 2013;8(6):e67097.
5. Jiao R, Liu Y, Yang WJ, Zhu XY, Li J, Tang QZ. Effects of stem cell therapy on dilated cardiomyopathy. *Saudi Med J* 2014;35(12):1463-8.
6. Weigner M, Morgan JP. Causes of dilated cardiomyopathy. UptoDate, 2016. [Internet]. [Accessed in 2016 DEc 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-dilated-cardiomyopathy>
7. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.
8. Mirabel M, Narayanan K, Jouven X, Marijon E. Cardiology patient page. Prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014;130(5):e35-7.
9. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008;94(12):1534-40.
10. Xavier JL Jr, Matos Soeiro Ad, Lopes AS, Spina GS, Serrano CV Jr, Oliveira MT Jr. Clinically manifested myocarditis in acute rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):e17-20.
11. Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005;32:130-49.
12. Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart*. 2011;97:2078-87.
13. McKenna WJ. Cardiac sarcoidosis. [Internet]. [Accessed in 2016 DEc 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-sarcoidosis>
14. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
15. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
16. Gutierrez PS, Ferreira SM, Lopes EA, Ebaid M. Intramural coronary vessels in partial absence of the myocardium of the right ventricle. *Am J Cardiol*. 1989;63(15):1152-4.
17. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512-20.
18. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
19. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1190-6.
20. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;152(2):479-84.
21. Elias J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(6):449-56.
22. Rampazzo A. Genetic bases of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Int*. 2006;2(1):17.
23. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):892-5.
24. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(1):11-7.
25. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318(3):129-33.
26. Castaños Gutiérrez SL, Kamel IR, Zimmerman SL. Current concepts on diagnosis and prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *J Thorac Imaging*. 2016;31(6):324-35.