



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências Da Saúde

Estado da arte da etiologia da Miocardiopatia Dilatada

Maria do Carmo Coelho Gonçalves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Luís Bronze

Covilhã, Maio de 2016

Dedicatória

Aos meus pais e irmã.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Dr. Luís Bronze, por toda a disponibilidade e dedicação.

Aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico e pessoal.

Por fim, agradeço a todos que, directa ou indirectamente, contribuíram para a realização desta dissertação.

Resumo

As miocardiopatias dizem respeito a um grupo heterogéneo de doenças do miocárdio cuja definição tem sofrido várias alterações ao longo do tempo, mostrando-se, ainda nos dias de hoje, complexa e dúbia.

A miocardiopatia dilatada, parte deste vasto grupo de doenças, caracteriza-se por uma dilatação ventricular, tipicamente do ventrículo esquerdo, com disfunção sistólica verificada pela diminuição da fracção de ejeção, após exclusão de outras possíveis causas de disfunção cardíaca.

Apesar de, na grande maioria dos casos, a miocardiopatia dilatada ser considerada idiopática, esta admite uma panóplia de causas genéticas - constatando-se mais de 40 mutações já reconhecidamente associadas à miocardiopatia dilatada - e adquiridas, como doenças infecciosas e não infecciosas, de notar a toxicidade alcoólica, a fármacos ou substâncias ilícitas, alterações metabólicas ou inflamação miocárdica sem infecção prévia.

O componente genético assume particular importância, sendo responsável, quer pela forma familiar da doença, transmitida predominantemente de forma autossómica dominante, quer por formas não familiares da doença. Aliás, pensa-se que os factores genéticos, para além da influência directa que exercem na patogénese da miocardiopatia dilatada, estão também envolvidos na susceptibilidade a infecções virais e alterações no sistema imunológico, aceitando-se, por isso, um componente de predisposição genética em causas adquiridas.

Serve a presente monografia para explicar as várias etiologias propostas para a miocardiopatia dilatada e abordar algumas patologias que partilham elementos em comum com a mesma, podendo levar a erros no diagnóstico.

Nota: Toda a dissertação foi escrita segundo o antigo acordo ortográfico.

Palavras-chave

“Miocardiopatia dilatada”, “Etiologia da Miocardiopatia Dilatada”, Miocardiopatia Dilatada Familiar”, “Miocardiopatias”

Abstract

Cardiomyopathies are a heterogeneous group of myocardial diseases whose definition has undergone several changes over time, being, still today, complex and dubious.

Dilated cardiomyopathy, part of this large group of diseases, is characterized by ventricular dilation, affecting typically the left ventricle, and systolic dysfunction observed by decreased ejection fraction, after excluding other possible causes of cardiac dysfunction.

Although in most cases, dilated cardiomyopathy is considered to be idiopathic, an enormous range of other causes has already been proved to be associated with this disease, such as: genetic causes - having already been noticed over 40 mutations associated with dilated cardiomyopathy - and acquired causes such as infectious diseases and noninfectious diseases, like alcoholic toxicity, drugs or illegal substances, metabolic disorders or myocardial inflammation.

The genetic component is particularly important, accounting, either by familial form of the disease, transmitted predominantly in an autosomal dominant way or by unfamiliar forms of the disease. Moreover, is thought that genetic factors, in addition to the direct influence exerted in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy, are also involved in the development of viral infection susceptibility and changes in the immune system. So, is accepted that there is an influence of the genetic predisposition over the acquired causes.

This thesis hopes to achieve a way to explain the various etiologies proposed for dilated cardiomyopathy and address some diseases that share common elements with the same and may lead to misdiagnosis.

Note: This entire dissertation was written according to the old spelling agreement.

Keywords

"Dilated cardiomyopathy", "Etiology of Dilated Cardiomyopathy", "Family Dilated Cardiomyopathy", "cardiomyopathies"

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 - Introdução	1
2 - Metodologia	5
3 - Miocardite Infecçiosa	7
4 - Miocardite Não Infecçiosa	13
4.1 - Inflamatória	13
4.2 - Miocardiopatia Tóxica	14
4.2.1 - Miocardiopatia Alcoólica	14
4.2.2 - Miocardiopatia por Drogas Ilícitas	16
4.2.3 - Miocardiopatia por Tratamento Antineoplásico	18
4.3 - Miocardiopatia Metabólica	21
5 - Miocardiopatia Familiar	23
6 - Entidades clínicas que fazem diagnóstico diferencial com Miocardiopatia Dilatada	29
6.1 - Displasia Ventricular Arritmogénica	29
6.2 - Não Compactação do Ventrículo Esquerdo	30
6.3 - Miocardiopatia Peripartum	32
7 - Conclusão	35
Referências bibliográficas	37

Lista de Figuras

Fig. 1 - Evolução ao longo do tempo da miocardite por causas virais	9
Fig. 2 - Patofisiologia da miocardiopatia alcoólica	16
Fig. 3 - Fenótipos clínicos associados a mutações no gene da distrofina	26

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Genes reconhecidamente associados a miocardiopatia dilatada familiar	24
---	----

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ECG	Electrocardiograma
HER2	Receptor tipo 2 do factor de crescimento epidérmico humano
Gy	Gray
MYH7	Gene da cadeia pesada da miosina
TNNT2	Gene da troponina T
TPM1	Gene da α tropomiosina
TSH	Hormona estimulante da tiróide
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 1

Introdução

As miocardiopatias são um importante e vasto grupo de doenças que afectam o músculo cardíaco e cuja definição se tem mostrado complexa e difícil de concretizar. Assim, ao longo do tempo, procuraram-se várias tentativas de explicação do conceito. (1-3)

Em 1980, o termo miocardiopatia é descrito pela primeira vez, pela organização mundial de saúde, como uma doença do músculo cardíaco de causa desconhecida. Em 1995, a organização mundial de saúde volta a propor uma nova definição, referindo-se às miocardiopatias como doenças do miocárdio associadas a disfunção cardíaca. (1)

A evolução da ciência, particularmente da biologia molecular, tem permitido colmatar algumas das falhas das classificações propostas até então, mediante o crescente conhecimento adquirido acerca da etiologia e patogénese das doenças. Assim, desde 2006, as miocardiopatias são definidas como “um grupo heterogéneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou eléctrica que geralmente (mas não invariavelmente) cursam com hipertrofia ou dilatação inapropriadas do ventrículo e são causadas por diversas causas que frequentemente têm origem genética.” No entanto, como qualquer classificação, há ainda limitações e falhas e pode sofrer alterações conforme novas descobertas a realizar neste campo. (1, 2)

As miocardiopatias dividem-se em dois grandes grupos - primária, afectando primariamente o coração e cuja causa pode ser genética, adquirida ou genética mista; e secundária, as quais se associam a outras doenças sistémicas. (4)

De entre as miocardiopatias, serve a presente monografia para destacar a complexa etiologia da miocardiopatia dilatada, uma miocardiopatia primária, admitindo-se causas genéticas, mistas e adquiridas, aceitando-se, mesmo nestes casos, uma componente de predisposição genética. (1)

A miocardiopatia dilatada é uma importante causa de morbimortalidade quer em crianças, quer em adultos, sendo considerada a terceira causa de insuficiência cardíaca e a principal indicação para transplante cardíaco a nível mundial. (5, 6)

Estima-se que esta patologia seja relativamente comum, com uma prevalência de 1:2500, podendo afectar vários grupos etários, mas tem como picos de incidência a infância, bem como a terceira e quarta décadas de vida. (1, 6)

Esta patologia caracteriza-se por uma dilatação do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica verificada pela diminuição da fracção de ejeção na ausência de disfunção cardíaca resultante de outras condições como doença valvular, hipertensão arterial grave ou doença arterial coronária. O espessamento do ventrículo esquerdo tende a ser normal, mas pode haver também diminuição da espessura. A dilatação ventricular direita pode estar presente, mas não é essencial ao diagnóstico. (1, 4, 6)

Histologicamente, a miocardiopatia dilatada caracteriza-se por alterações não específicas como alongamento das fibras musculares cardíacas, com um sarcoplasma vacuolar e hipocromático devido ao reduzido número de miofibrilas e presença de vários grânulos de lipofuscina. A intensidade destas alterações microscópicas é variável de paciente para paciente e mesmo entre diferentes áreas do miocárdio. A lesão dominante a nível histológico parece ser a fibrose do miocárdio. (6)

Apesar das manifestações clínicas da miocardiopatia dilatada poderem apresentar uma grande variabilidade, esta pode manifestar-se de forma aguda, como morte súbita ou um evento tromboembólico. No entanto, mais tipicamente, apresenta-se com arritmias ou insuficiência cardíaca progressiva, com sinais de congestão pulmonar e/ou intolerância aos esforços. A principal ferramenta diagnóstica é o ecocardiograma, tendo como critérios diagnósticos uma fracção de ejeção inferior a 45% e/ou uma fracção de encurtamento inferior a 25% e uma dimensão diastólica superior a 112% tendo em conta a idade e superfície corporal, da normalidade expectável, do paciente em questão. Tem vindo a aumentar o número de indivíduos cujo diagnóstico se faz acidentalmente ou por avaliação da família de pacientes com diagnóstico já estabelecido. (5-7)

Como já referido, a miocardiopatia dilatada apresenta uma enorme complexidade etiológica, podendo admitir-se uma causa genética ou manifestar-se como uma consequência de doenças infecciosas ou não infecciosas, como por exemplo, tóxicas ou metabólicas. No entanto, na grande maioria das vezes, a causa desta patologia não é identificável, denominando-se, nestes casos, de miocardiopatia dilatada idiopática. (6)

Os grandes avanços da ciência ao longo dos últimos anos permitiram reconhecer a importância do componente genético desta doença, constatando-se, nos dias de hoje, mais de 40 mutações em diferentes genes reconhecidos e associados à miocardiopatia dilatada. Apesar da etiologia genética ter sido inicialmente identificada através do estudo de famílias, em que vários elementos teriam a doença, hoje, sabe-se que este componente deve ser igualmente considerado quer em formas familiares, quer em formas não familiares da doença. (5)

Estima-se que a forma familiar, clinicamente definida pela presença de dois ou mais indivíduos de uma mesma família com diagnóstico de miocardiopatia dilatada estabelecido, seja responsável por cerca de 20 a 35% dos casos de doença. A forma familiar desta patologia apresenta um padrão de transmissão predominantemente autossómico dominante, de penetrância variável. Todavia, a herança genética ligada ao X, autossómica recessiva e mitocondrial também já foi descrita. (5-7)

Relativamente ao tratamento da miocardiopatia dilatada, não existindo uma terapia específica para a grande maioria dos doentes, o seu principal objectivo é o controlo dos sintomas e consequente evicção da progressão da doença. (7)

Historicamente, o prognóstico destes pacientes não era favorável, com uma sobrevida média de cerca de dois anos após o diagnóstico. Contudo, avanços médicos e cirúrgicos melhoraram substancialmente a evolução desta patologia, sendo que, em doentes com miocardiopatia dilatada não isquémica, a taxa de mortalidade anual é de cerca 5%. (8, 9) As formas familiares apresentam um pior prognóstico do que as adquiridas dado o seu carácter de irreversibilidade como factor etiológico. (9)

Capítulo 2

Metodologia

O presente trabalho parte de uma alargada pesquisa bibliográfica realizada na “pubmed” com as palavras-chave: “Miocardiopatia dilatada”, “Etiologia da Miocardiopatia Dilatada”, “Miocardiopatia Dilatada Familiar” e “Miocardiopatias”. Foram seleccionados os artigos publicados em Português e Inglês, sem restrição relativamente à data de publicação.

Foi igualmente realizada pesquisa em livros publicados no âmbito da temática abordada.

Capítulo 3

Miocardite infecciosa

Ao longo dos últimos anos, o componente inflamatório como factor etiológico da miocardiopatia dilatada tem ganho importante expressão, favorecendo a hipótese de que a miocardite possa desempenhar um papel relevante na etiologia da miocardiopatia dilatada. Aliás, a miocardite que, segundo a organização mundial de saúde, se define como uma doença inflamatória do miocárdio associada a disfunção cardíaca, caracteriza-se frequentemente por uma evolução, ao longo da sua história natural, para miocardiopatia dilatada. (10, 11)

Vários estudos têm sugerido que a miocardite e a miocardiopatia dilatada possam corresponder a espectros diferentes de uma mesma patologia, sendo que esta última corresponderia a uma fase terminal de miocardite de causa infecciosa. (12)

A relação entre uma doença cardíaca crónica e infecção é descrita pela primeira vez em 1086, por *Corvisart*, afirmando que uma doença inflamatória poderia resultar em alterações cardíacas progressivas mesmo após erradicação do agente infeccioso. (13)

Hoje em dia, tendo em conta a multiplicidade de factores etiológicos conhecidos em relação à miocardiopatia dilatada, sabe-se que, apesar de a genética desempenhar um papel de relevo, doenças auto-imunes e factores adquiridos, como infecções, exercem também um papel fundamental. Em estudos recentes, a presença de material genético viral encontrado em biopsias de tecido cardíaco, em cerca de 35% dos pacientes com miocardiopatia dilatada, bem como a detecção de anticorpos anti-miocárdio no plasma de pacientes, também com miocardiopatia dilatada, corroboram a hipótese de que as infecções e sistema imunológico possam desempenhar um papel importante na patogénese desta doença. (10, 14, 15)

A miocardite infecciosa pode ser explicada como um evento cronológico com três fases sucessivas. A primeira fase corresponde à entrada de um microrganismo para as células do tecido cardíaco, o qual pode provocar lesão citotóxica directa dos miócitos. A grande maioria dos pacientes apresenta recuperação ao longo desta primeira fase. Todavia, alguns progridem para a segunda etapa, a qual consiste na resposta do sistema imunológico ao evento infeccioso. Por último, verifica-se remodelação do tecido cardíaco, podendo resultar em alterações estruturais e funcionais irreversíveis do miocárdio, tal como miocardiopatia dilatada. (15, 16)

A separação entre três fases distintas nem sempre é possível ou fácil de concretizar, uma vez que pode haver sobreposição cronológica entre elas. Além disso, a primeira e segunda fases podem recorrer, resultando em múltiplos ciclos de doença a ocorrer simultaneamente. (10)

A segunda fase, a resposta do sistema imunológico, é uma etapa importante na recuperação dos pacientes com miocardite. Esta ocorre, inicialmente, por intermédio do sistema imunológico inactivo, sobretudo mediante a activação de receptores tipo *Toll-like*, seguindo-se a acção do sistema imunológico adquirido. Nesta fase, ocorre uma importante proliferação clonal de linfócitos T citotóxicos com o objectivo de eliminar células que exibam determinados antígenos, os quais podem ser expressos, por exemplo, por células infectadas por vírus, mas também por constituintes do miocárdio, como a miosina, devido ao mecanismo de mimetismo molecular. Posto isto, é provável que, quer a citotoxicidade directa às células cardíacas provocada pelos microrganismos, quer a resposta do sistema imunológico, sejam importantes causas de destruição do tecido cardíaco e evolução para miocardiopatia dilatada. (13, 15)

A miocardite pode ser atribuída a diversos agentes infecciosos, desde parasitas a protozoários, bactérias, fungos e vírus. Após uma série de biopsias, realizadas em pacientes com miocardiopatia dilatada, verificou-se que cerca de 70% dos pacientes com esta patologia apresentava infecção por um vírus cardiotrópico. Assim, acredita-se que infecções virais sejam responsáveis pela grande maioria dos casos de miocardite infecciosa. (10, 13, 17)

No que diz respeito aos agentes virais cardiotrópicos associados à patogénese da miocardite infecciosa e miocardiopatia dilatada destacam-se os da família Picornavírus, uma grande família de vírus ARN. Estudos, através do uso de técnicas de biologia molecular, sugerem que os enterovírus são responsáveis por cerca de 30 a 50% de todos os casos de miocardite de causa infecciosa, sendo o vírus *coxsackie grupo B* o mais frequentemente implicado. (11, 13)

O vírus *influenza*, também um vírus ARN, tem sido, com frequência variável, igualmente implicado na patogénese da miocardite. (11)

De entre os vírus ADN destacam-se os herpes vírus, particularmente o *Epstein-Barr* e o *citomegalovírus*, bem como o *adenovírus*, o qual se considera uma importante causa de miocardite infecciosa quer em crianças, quer em adultos. (11, 17)

A prevalência do *adenovírus* tem vindo a aumentar enquanto o oposto se verifica com os enterovírus, anteriormente considerados os principais agentes responsáveis pela miocardite infecciosa. No entanto, recentemente, o *parvovírus B19* é apontado como um dos vírus mais comumente detectados em biopsias de pacientes com miocardiopatia dilatada. (16)

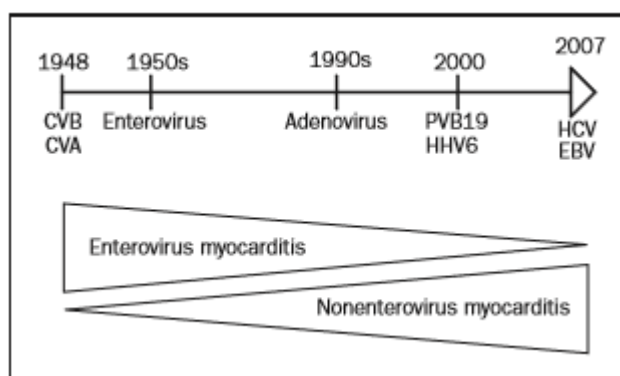


Fig. 1 - Evolução ao longo do tempo da miocardite por causas virais. CVB = Coxsackie B; CVA = Coxsackie A; PVB19 = Parvovírus B19; HHV6 = Herpes Vírus Humano 6; HCV = Hepatite C; EBV = Epstein-Barr. Retirado de (16).

O *parvovírus B19*, conhecido por ser o responsável pela quinta doença da infância ou eritema infeccioso, tem sido associado a um amplo espectro de doenças, mas o seu papel como causa de miocardite tem sido difícil de avaliar, uma vez que cerca de metade dos indivíduos apresenta uma infecção prévia por este vírus. Pensa-se que, em crianças, a miocardite resultante desta infecção seja rara, mas bastante severa e, por isso, o *parvovírus* deve ser considerado no diagnóstico diferencial de todas as crianças com cardiomiopatia dilatada na ausência de outras causas identificáveis. (4, 11, 18)

Existem três genótipos diferentes de *parvovírus B19*. O genótipo 1 e 2 têm sido frequentemente associados a miocardiopatia dilatada, sendo que o 2 é apontado como causa de disfunção cardíaca mais severa que o genótipo 1. Informação relativa ao genótipo 3 ainda é escassa. (18)

Recentemente, vários estudos têm proposto uma relação entre o vírus da *hepatite C*, da família Flaviviridae, e miocardiopatia dilatada. Pensa-se que este vírus seja capaz de provocar lesão tecidual por um mecanismo semelhante ao dos enterovírus. No entanto, actualmente, o seu envolvimento cardíaco ainda se considera raro. (4, 19)

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é cada vez mais reconhecido como uma importante e potencial causa de miocardiopatia dilatada. As alterações verificadas no tecido cardíaco podem resultar da acção directa do vírus sobre as células do miocárdio, de co-infecções com outros vírus cardiotrópicos como o citomegalovírus ou hepatite C, de cardiotoxicidade associada a fármacos antirretrovirais ou de processos relacionados com o sistema imunológico do hospedeiro. Aliás, pensa-se que o grau de imunodeficiência de determinado indivíduo, avaliado pela contagem de células CD4⁺, seja o contributo major para o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada em pacientes infectados por VIH. (4, 20)

A doença de Chagas, uma patologia endêmica na América do Sul e Central, é a terceira infecção parasitária mais frequente no mundo. Aproximadamente um terço das pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, responsável pela doença de Chagas, irá, em algum momento, apresentar envolvimento cardíaco, incluindo miocardiopatia dilatada. (4, 21)

A infecção por este parasita ocorre, normalmente, na infância. Não havendo tratamento durante a fase aguda da doença que decorre, na grande maioria das vezes, de forma assintomática, esta evolui lentamente, acabando por se tornar crônica. A fase crônica, em quase metade dos casos, manifesta-se com sintomas cardíacos e gastrointestinais. (4, 21)

A mortalidade nos doentes com miocardiopatia dilatada é cerca de duas a três vezes mais alta quando esta advém da doença de Chagas em comparação com a miocardiopatia dilatada idiopática. Todavia, a sobrevida pós transplante cardíaco é maior em pacientes cuja miocardiopatia dilatada resultou de uma infecção por *T. cruzi*. (21)

Para além do *Trypanosoma cruzi*, outras tripanossomoses, como o *Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodesiense*, estão associadas, com menor frequência, a doença cardíaca. (11)

O *Toxoplasma gondii*, a *Trichinella spiralis*, bem como o *Echinococcus* são citados como outros parasitas que, mais raramente, também apresentam envolvimento cardíaco. (4)

As infecções bacterianas também são relevantes factores etiológicos da miocardiopatia dilatada. A miocardite é encontrada em cerca de 78% dos casos de septicemia por *Meningococcus*; pode estar presente em indivíduos com febre Q, causada por *Coxiella burnetii*; é a principal causa de morte nos pacientes com difteria e é uma complicação bem documentada da infecção por *Borrelia burgdorferi*. (11)

No coração, o local mais comumente afectado pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é o pericárdio, sendo o envolvimento do miocárdio raro. No entanto, apesar de raro, é importante suspeitar de miocardite por *M. tuberculosis* em qualquer paciente com insuficiência cardíaca e sinais e sintomas característicos de tuberculose. (22)

Outras bactérias, tal como *Salmonella*, *Yersinia*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia*, podem comprometer, também, o coração. (11)

Apesar da incidência de miocardite infecciosa por fungos ter vindo a diminuir, acentuadamente, ao longo dos anos, é de salientar o seu principal agente, o *Aspergillus fumigatus*. (11)

Posto isto, apesar de inúmeras mutações genéticas terem sido já descritas, estas não conseguem explicar a totalidade dos casos de miocardiopatia dilatada, salientando a hipótese

de que infecções adquiridas e o sistema imunitário de um indivíduo também contribuam para a patogénese desta doença.

Por outro lado, factores genéticos também estão envolvidos na susceptibilidade à infecção viral e em anormalidades no sistema imunológico. Assim, factores adquiridos são importantes causas de cardiomiopatia dilatada, mas estes factores adquiridos sofrem, por sua vez, influências genéticas. (15)

Capítulo 4

Miocardite não infecciosa

4.1 - Inflamatória

A sarcoidose, uma das causas de inflamação não infecciosa mais comumente diagnosticada, diz respeito a uma doença granulomatosa multisistêmica, caracterizada histologicamente por granulomas não caseosos, contendo células epitelióides e células gigantes multinucleadas, que se apresenta tipicamente em adultos jovens do sexo masculino e com descendência africana. (4, 23)

Embora a etiologia da sarcoidose permaneça desconhecida, diferentes agentes infecciosos ou alergênicos ambientais têm sido propostos numa tentativa de explicar a doença. No entanto, o relato de *clusters* familiares associados a esta patologia levanta a hipótese de que a sarcoidose se trate de uma doença que sofre influência de determinados estímulos, como os supra referidos, face a uma predisposição genética, desencadeando então uma resposta imunológica exagerada. (23)

Apesar de caracteristicamente afectar os pulmões e gânglios linfáticos torácicos, a formação de granulomas pode ocorrer virtualmente em qualquer tecido, incluindo o tecido cardíaco. (23) Ainda que, após autópsias, o envolvimento cardíaco tenha sido descrito em cerca de 25% dos doentes, o envolvimento extratorácico isolado é raro, sendo mais comum que pacientes que apresentem manifestações cardíacas também ostentem envolvimento pulmonar. (4, 24)

Histologicamente, o coração pode apresentar um largo espectro de acometimento, podendo exibir apenas uma agressão de padrão difuso e microscópico ou manifestar extensa fibrose e múltiplos granulomas e, dependendo do tempo de evolução da doença, o coração pode apresentar um padrão de miocardiopatia restritiva ou dilatada. (4, 23)

A grande maioria dos doentes permanece assintomática e clinicamente estável, apresentando apenas alterações inespecíficas no ECG. Porém, uma pequena percentagem dos doentes com acometimento cardíaco de sarcoidose pode-se apresentar com insuficiência cardíaca, taquiarritmias ventriculares, aneurismas ventriculares ou bloqueio na condução. (24)

Indivíduos que apresentam envolvimento cardíaco exibem prognósticos muito menos favoráveis em relação ao que se verifica nos doentes com envolvimento pulmonar isolado. Posto isto, a sarcoidose cardíaca deve ser suspeitada em qualquer paciente jovem que se

apresente com insuficiência cardíaca ou bloqueio de condução, de forma a estabelecer um diagnóstico o mais precocemente possível. (23)

A certeza diagnóstica apenas é obtida quando a visualização de granulomas não caseosos após uma biopsia miocárdica. Contudo, este exame nem sempre é realizado uma vez que se trata de um procedimento invasivo, com uma sensibilidade de apenas 20% a 30% e cujo resultado negativo quanto à presença de granulomas não exclui doença. Posto isso, o ecocardiograma tem sido proposto como exame complementar de diagnóstico de primeira linha na avaliação e seguimento de doentes com suspeita de sarcoidose cardíaca. Para além do ecocardiograma, também a ressonância magnética, a tomografia por emissão de positrões e a cintigrafia de perfusão miocárdica se têm mostrado úteis na investigação destes doentes. (23)

4.2 - Miocardiopatia Tóxica

4.2.1 - Miocardiopatia Alcoólica

Os efeitos deletérios do álcool no coração são reconhecidos há mais de um século. Aliás, foi *Bollinger*, um patologista de Munique, que no final do século XIX, fez a primeira associação entre hábitos etílicos e o seu potencial efeito tóxico no músculo cardíaco, mencionando uma relação de causalidade entre o consumo excessivo de álcool e morte súbita em indivíduos jovens. (25, 26)

Hoje em dia, o álcool destaca-se como a toxina mais frequentemente implicada no desenvolvimento de toxicidade cardíaca, sendo apontada como a principal causa de miocardiopatia dilatada em países ocidentais. Estudos indicam que hábitos etílicos pesados sejam responsáveis por 21% a 36% dos casos de miocardiopatia dilatada, denominando-se, neste caso, de miocardiopatia alcoólica. (4, 25, 26)

A miocardiopatia alcoólica diz então respeito a uma forma adquirida de miocardiopatia dilatada, diagnosticada por exclusão em indivíduos com um consumo mínimo de 80g/dia durante, pelo menos, 5 anos. Apesar de existir um valor de referência estipulado, ainda não se verifica uma relação dose-tempo-resposta bem definida e globalmente aceite. Todavia, sabe-se que os efeitos cardiotoxicos do álcool aparentam ser dose dependentes ainda que, de uma forma não linear. (25, 27, 28)

Sem abstinência alcoólica, esta patologia está associada a graves complicações, apresentando uma taxa de mortalidade a quatro anos de cerca de 50%. (25) No entanto, a prevalência de hábitos etílicos pesados excede largamente a prevalência de miocardiopatia alcoólica, pelo que o estabelecimento de uma relação causal directa entre o consumo de bebidas alcoólicas e o desenvolvimento de doença ainda é controverso. (28)

Alguns autores sugerem que a toxina isoladamente possa provocar miocardiopatia dilatada, enquanto outros acreditam que esta aja apenas como um agente promotor de doença face a determinadas características individuais. (27) Além disso, apesar do conhecido efeito cardiotoxico do álcool, o coração nem sempre se manifesta com doença face a um consumo desmedido, apresentando diferentes sensibilidades à toxina entre diferentes indivíduos, sugerindo que a miocardiopatia alcoólica se trate de uma doença multifactorial na qual, quer factores ambientais, quer factores genéticos, nomeadamente polimorfismos nos genes que codificam a desidrogenase alcoólica e a enzima conversora de angiotensina, podem influenciar a ocorrência, evolução e gravidade da doença. (4, 25)

Estudos recentes admitem que não só a quantidade de álcool ingerido, mas também os padrões de consumo e tipo de bebidas alcoólicas ingeridas se relacionam com a doença cardiovascular. (25)

A miocardiopatia alcoólica trata-se de uma patologia de prevalência variável, acometendo maioritariamente indivíduos do sexo masculino, sendo que apenas 14% dos casos de doença ocorrem em mulheres. (25)

Têm sido propostos vários mecanismos para o desenvolvimento de miocardiopatia alcoólica, incluindo: aumento do stress oxidativo, apoptose e necrose de miócitos, disfunção, quer do retículo sarcoplasmático, quer de mitocondrias, expressão alterada de proteínas sarcoméricas, alterações na homeostasia do cálcio e activação do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina como consequência da disfunção cardíaca. Todavia, quer a patofisiologia, quer a progressão da doença resultam de mecanismos complexos ainda não completamente esclarecidos. (25, 28)

Quanto à história natural da doença, podem-se diferenciar duas fases: a fase assintomática e a fase clinicamente sintomática. (28)

A fase assintomática de doença caracteriza-se por uma dilatação ventricular, reconhecida através de técnicas auxiliares de diagnóstico, à qual se pode associar, ou não, uma disfunção sistólica. (28)

Durante a fase sintomática, para além dos achados ecográficos compatíveis com miocardiopatia dilatada, verificam-se sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, cuja incidência parece ser semelhante entre a miocardiopatia alcoólica e miocardiopatia dilatada de outras etiologias. Contudo, o prognóstico é menos favorável entre indivíduos alcoólicos que não deixam de beber como parte do tratamento em relação a outras formas de miocardiopatia dilatada. (28)

O diagnóstico deste tipo de miocardiopatia é de extrema importância, uma vez que, suspenso o consumo, o doente pode recuperar, pelo menos parcialmente, a função cardíaca, verificando-se melhoras após apenas 3 a 6 meses de abstinência. Porém, a retirada de álcool deve ser feita sob supervisão sob o risco de agravamento da insuficiência cardíaca ou surgimento de arritmias potencialmente fatais. (4, 25)

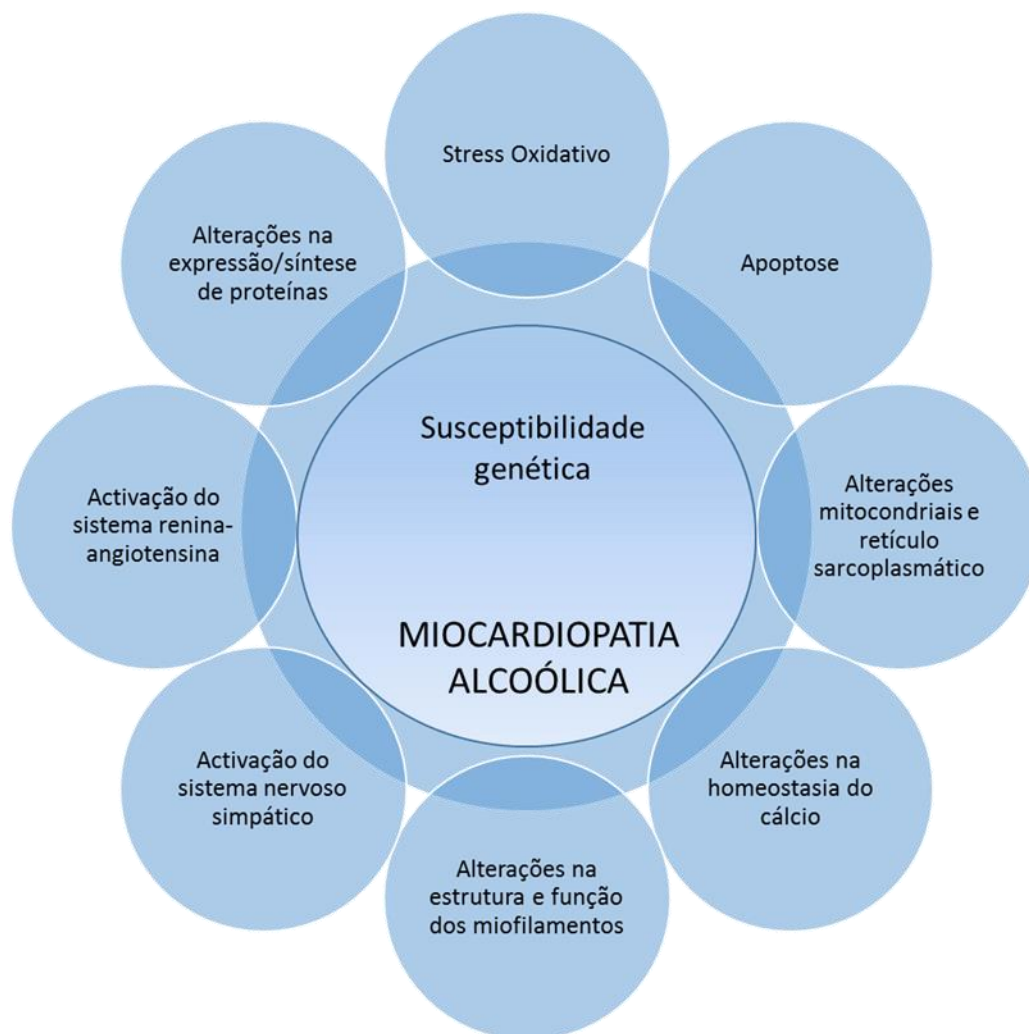


Fig. 2 - Patofisiologia da miocardiopatia alcoólica. Adaptado de (27)

4.2.2 - Miocardiopatia por Drogas Ilícitas

Para além da toxicidade cardíaca associada ao álcool, existem relatos de cardiotoxicidade associada a diversos agentes ambientais e farmacológicos, salientando-se a importância do reconhecimento das drogas ilícitas como potenciais agentes etiológicos de miocardiopatia dilatada. (4)

O uso de drogas ilícitas tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Destacam-se negativamente, pelo seu forte impacto na morbimortalidade das populações e suas consequências a nível cardiovascular, o consumo de psicoestimulantes, particularmente a cocaína. (29)

Os efeitos exactos da cocaína sobre o coração são difíceis de determinar tendo em conta a panóplia de preparações com diferentes graus de pureza existentes, as diversas formas de administração da substância, as características e factores de risco associados a cada consumidor, bem como o uso concomitante de outros agentes como cafeína ou álcool que alteram os seus efeitos a nível cardiovascular. Contudo, várias complicações cardíacas associadas a este agente psicoestimulante já se encontram descritas. (30)

A cocaína apresenta duas importantes características que permitem explicar parte do seu papel como agente cardiotóxico. Uma das suas particularidades é o bloqueio da recaptação de catecolaminas na fenda sináptica, incluindo a norepinefrina e dopamina, aumentando as suas concentrações extracelulares. O excesso de catecolaminas resulta numa estimulação simpática exagerada, não só do sistema nervoso central, mas também do músculo liso vascular e músculo cardíaco. Uma outra característica da cocaína diz respeito ao seu efeito anestésico no coração, bloqueando os canais de sódio no miocárdio, sendo responsável pelo efeito inotrópico negativo da cocaína e consequente diminuição do débito cardíaco. (29)

As duas acções antagónicas da cocaína predominam consoante a quantidade de substância consumida. Isto é, em baixas doses predomina a actividade simpática excessiva, em altas doses prevalece a acção anestésica local. (31)

A grande maioria dos efeitos cardiotóxicos da cocaína, agudos ou crónicos, podem ser explicados por estas duas características. Outros efeitos, incluindo toxicidade directa da cocaína sobre o coração, reacções de hipersensibilidade, interacções com o sistema renina-angiotensina, aumenta da agregação plaquetária, estimulação da libertação de endotelina-1, um potente vasoconstritor, e inibição da produção de óxido nítrico, um importante vasodilatador, podem também contribuir para a cardiotoxicidade. (30, 31)

Cerca de 2/3 dos doentes apresentam manifestações nas primeiras três horas após o consumo. Esta toxicidade aguda resulta frequentemente em eventos isquémicos - a complicação mais frequentemente associada ao consumo de cocaína - ou em arritmias. Já o uso crónico de cocaína associa-se ao desenvolvimento de miocardiopatia dilatada. (29)

Tal como ocorre com o álcool, a abstinência assume particular importância uma vez que, após parar o consumo e tratados apropriadamente, a miocardiopatia dilatada é potencialmente reversível e assume um prognóstico favorável. (29)

Para além de eventos isquémicos, arritmias e miocardiopatia dilatada, o consumo de substâncias psicoestimulantes apresenta também outras formas de complicações cardiovasculares, entre elas: hipertensão, miocardite, endocardite, dissecação da aorta, aneurismas cerebrovasculares e mesmo morte súbita. (30)

4.2.3 - Miocardiopatia por Tratamento Antineoplásico

A cada ano, em todo o mundo, meio milhão de indivíduos são diagnosticados com cancro. Contudo, actualmente, a taxa de sobrevivência a cinco anos aumentou de 50% para 68% em todos os tipos de neoplasias. (32)

As melhoras observadas a nível da sobrevivência nestes doentes relacionam-se, não só com os avanços tecnológicos e científicos que proporcionam diagnósticos cada vez mais precisos e precoces, mas também com a instituição de novas modalidades terapêuticas. Todavia, os agentes quimioterápicos são os fármacos mais comumente implicados no desenvolvimento de miocardiopatia pelo que, a menor morbimortalidade associada às neoplasias malignas verificada nos dias de hoje contrapõe-se ao aumento de complicações cardíacas decorrentes da cardiotoxicidade dos agentes farmacológicos empregues. Assim, uma ponderação cuidadosa dos potenciais riscos de determinada terapia deve ser efectuada antes de se iniciar tratamento já que muitos cancros apresentam uma evolução insidiosa e um prognóstico igual ou melhor ao da insuficiência cardíaca. (4, 33)

O desenvolvimento de cardiotoxicidade aquando o uso de um agente quimioterápico depende não só do fármaco, como também das características individuais do doente. Posto isto, a toxicidade cardíaca é influenciada, quer pelo agente farmacológico usado, associação ou não a outros fármacos, via de administração, número de ciclos e dose utilizada - podendo ocorrer disfunção sistólica ventricular com doses cumulativas entre 400 e 600 mg/m² -, quer pela idade do doente, presença de factores de risco cardiovasculares, doença cardíaca prévia ou radiação mediastínica anterior. (33, 34) Factores genéticos parecem igualmente aumentar a probabilidade de cardiotoxicidade. (35)

Relativamente às antraciclina, um grupo importante de agentes anti-tumorais, existem três formas de apresentação distintas para a miocardiopatia: uma forma aguda de insuficiência cardíaca, ocorrendo em menos de 1% dos doentes, que se desenvolve após uma única administração e que geralmente resolve clinicamente em algumas semanas; uma toxicidade de início precoce, ocorrendo durante ou logo após um curso prolongado de tratamento, geralmente de um ano, e que, apesar de na maioria das vezes evoluir rapidamente, pode cursar com restauração razoável da função ventricular; e, por último, uma forma de apresentação crónica, podendo ocorrer após um ano ou até dez a trinta anos desde da última dose administrada e que se manifesta como miocardiopatia dilatada. (4, 32)

Existem vários mecanismos propostos para explicar a cardiotoxicidade por antraciclina. Contudo, a geração de espécies reactivas de oxigénio é actualmente a justificação mais aceite. (36)

Estudos recentes sugerem que a inibição da topoisomerase II, presente nos miócitos, inibindo a reparação do ADN, também parece contribuir para lesão miocárdica e fibrose cardíaca. (33)

A disfunção cardíaca associada às antraciclinas resulta num ventrículo pouco dilatado, provavelmente em razão da fibrose concomitante. Por isso, uma vez que o volume sistólico pode estar gravemente reduzido, com fracções de ejeção entre 30% a 40%, o que seria relativamente bem tolerado com o ventrículo mais dilatado típico de outras miocardiopatias, nestes doentes verifica-se um comprometimento significativo da sua qualidade de vida. (4)

De entre todas as antraciclinas, a doxorrubicina parece apresentar menos efeitos cardiotoxícos. Já a associação de antraciclinas e trastuzumabe está associada a maior cardiotoxicidade. (32, 35)

Anteriormente, a miocardiopatia induzida pelas antraciclinas era considerada uma doença de curso inexoravelmente irreversível. Contudo, observou-se que alguns doentes melhoravam após cuidados adequados com recuperação de parte da função cardíaca. (4)

Como já referido, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal, em associação às antraciclinas apresenta uma elevada cardiotoxicidade. No entanto, quando usado isoladamente, manifesta menos efeitos adversos que o grupo farmacológico supra mencionado. (4)

O trastuzumabe diz respeito a um anticorpo dirigido contra HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*), sendo utilizado para o tratamento de neoplasias HER2-positivas, como o cancro da mama e neoplasia gástrica. Contudo, em miócitos normais, a via de sinalização deste receptor é responsável pela adaptação dos miócitos face a situações de stress. Assim, a interferência nesta via pode explicar a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe. (33)

Embora considerada frequentemente reversível e não dose dependente, a cardiotoxicidade deste anticorpo monoclonal nem sempre resolve. Estudos sugerem que a incidência de disfunção ventricular associada ao trastuzumabe seja de aproximadamente 2% a 28%. (4, 33)

O Bevacizumabe diz também respeito a um anticorpo monoclonal, mas antes dirigido contra o factor de crescimento endotelial vascular. O seu mecanismo de acção resulta da disrupção da função endotelial. (33)

Apesar do Bevacizumabe se associar, num pequeno número de casos, a insuficiência cardíaca, este anticorpo relaciona-se maioritariamente com o desenvolvimento de hipertensão. (33)

Pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase, que têm como alvo receptores ou vias tumorais específicas, têm sido desenvolvidas para o tratamento de diferentes tipos de neoplasias. Contudo, também apresentam cardiotoxicidade cardíaca, podendo levar a insuficiência cardíaca em 4% a 8% dos casos. (4, 36)

A toxicidade por ciclofosfamida, um agente alquilante, e por 5-fluorouracil, um antimetabolito, geralmente ocorre de forma aguda e associada a doses muito elevadas. (4) Estudos sugerem que a incidência de insuficiência cardíaca associada à ciclofosfamida é de cerca de 7% a 28% com doses acima de 1.5g/m²/dia. Já a incidência de cardiotoxicidade associada aos antimetabolitos varia entre 1.6% a 7.6%. (33, 34)

Os taxanos, também um grupo de fármacos quimioterápicos, associam-se a disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca numa incidência de 5% a 15% com o paclitaxel e numa incidência de 2.3% a 8% com o docetaxel. (33)

A radioterapia pode igualmente apresentar efeitos nocivos sobre a função cardíaca. Doses de radiação acima de 30Gy, especialmente em indivíduos mais jovens, associada a um longo tempo de exposição e ao uso concomitante de quimioterapia, podem resultar em leão de miócitos. (33) Contudo, o risco de cardiotoxicidade associada à radiação é baixo nos dias de hoje, sendo mais relevante em casos de indivíduos expostos por longos períodos de tempo no passado. (36)

Posto isto, o reconhecimento de disfunção cardíaca em indivíduos que estejam a ser tratados por neoplasias malignas torna-se imperativo, facilitando uma intervenção precoce e permitindo ajuste de terapêuticas. (33)

A monitorização destes doentes deve passar por um completo exame e história clínica, bem como ECG e marcadores bioquímicos de lesão cardíaca, apesar do papel destes últimos no rastreio de patologia cardíaca associada a tratamento antineoplásico ainda não estar bem definido. (34) Para além disso, a realização de ecocardiogramas transtorácicos por rotina antes, durante e após qualquer tratamento antineoplásico assume particular importância, constituindo a técnica auxiliar diagnóstica *gold standard* nestes doentes. (35)

Pacientes que estejam a realizar quimio ou radioterapia devem ser também encorajados a reduzir factores de risco cardiovasculares através do controlo da pressão arterial, redução de níveis lipídicos, cessação tabágica e incentivo de uma prática de vida saudável. (34)

4.3 - Miocardiopatia Metabólica

O hipotireoidismo e hipertireoidismo dizem respeito a distúrbios endócrinos que afectam diversos sistemas orgânicos, incluindo o coração. (4)

O hipertireoidismo, como consequência do excesso de hormonas tiróideas circulantes, caracteriza-se por um aumento da necessidade metabólica. Esta, por sua vez, impõe um aumento de trabalho cardíaco, culminando frequentemente numa insuficiência cardíaca de alto débito. No entanto, alguns pacientes, para além do quadro clássico de insuficiência cardíaca de alto débito, acabam por desenvolver miocardiopatia dilatada com baixa fracção de ejeção. (37)

A fisiopatologia responsável pelo desenvolvimento de miocardiopatia dilatada em indivíduos com hipertireoidismo ainda não está bem esclarecida. Porém, acredita-se que as hormonas tiróideas circulantes em demasia possam alterar a expressão génica de determinadas proteínas, como a cadeia pesada da miosina e adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático, levando a disfunção da contractilidade cardíaca. Para além deste mecanismo, propõe-se que a taquicardia constante verificada em indivíduos com hipertireoidismo cause depleção energética dos miócitos e anormalidades estruturais. (37)

Doentes com hipotireoidismo, associado a uma contractilidade cardíaca diminuída, baixo débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica, podem-se apresentar com ligeira disfunção ventricular sistólica e reduzida fracção de ejeção compensadas pelo facto de estes doentes apresentarem menores necessidades metabólicas. A apresentação de miocardiopatia dilatada em indivíduos com hipotireoidismo presume-se que seja rara e a sua fisiopatologia ainda carece de mais estudos. (38)

A miocardiopatia resultante de ambos os distúrbios endócrinos pode ser revertida aquando o tratamento adequado. Porém, ainda não existem factores preditores que definam quais os indivíduos que irão apresentar regressão de doença ou que permanecerão com disfunção ventricular e/ou miocardiopatia. (37)

O feocromocitoma, também um distúrbio endócrino, apesar de raro, deve ser prontamente ponderado sempre que um doente se apresente com insuficiência cardíaca e grande labilidade na pressão arterial. Menos comumente, o feocromocitoma pode incluir manifestações como: acidentes vasculares encefálicos, enfarte do miocárdio, arritmias e miocardiopatia dilatada. (4, 39)

Esta patologia deve as suas manifestações ao excesso de produção de catecolaminas que eventualmente resultam em lesão de miócitos e fibrose cardíaca. (39)

Apesar da miocardiopatia dilatada por feocromocitoma ser um evento raro, o seu reconhecimento precoce é crucial, uma vez que os pacientes podem recuperar, entre 6 semanas a 16 meses, parcial ou completamente, a sua função cardíaca. (39)

Também a hipocalcemia, a qual pode resultar de um défice nutricional, de escassa vitamina D no organismo ou de um hipoparatiroidismo idiopático, pode resultar em miocardiopatia dilatada. (4)

O cálcio desempenha um papel essencial na regulação da função cardíaca contráctil, funcionando como um agente inotrópico positivo quando administrado, pelo que a sua deficiência irá causar disfunção cardíaca. (4)

Apesar do desenvolvimento de miocardiopatia dilatada associada à hipocalcemia ocorrer apenas raramente, o seu reconhecimento não deve ser negligenciado uma vez que se trata de uma forma reversível de doença. (40)

Para além das patologias supra mencionadas, vale ainda a pena referir que défices nutricionais, não apenas de cálcio, são uma importante causa de miocardiopatia dilatada, especialmente em países em vias de desenvolvimento. Assim, défices de tiamina, selénio, alterações no metabolismo de carnitina ou défices de iões como fosfato e magnésio, ainda que apenas raramente provoquem doença, devem ser tidos em consideração sempre que um doente se apresente com características de miocardiopatia dilatada e outros agentes etiológicos mais comuns tenham sido excluídos como causa de doença. (4)

Capítulo 5

Miocardiopatia Familiar

Até 1990, o contributo da genética na etiologia da miocardiopatia dilatada era subvalorizado, sendo esta patologia considerada, até então, uma doença esporádica e de natureza multifactorial. Na grande maioria das vezes, não apresentava causa identificável, denominando-se, nestes casos, de miocardiopatia dilatada idiopática. (41, 42)

Pensa-se que cerca de 30% dos casos considerados, até aos dias de hoje, como idiopáticos, representam, na verdade, casos de miocardiopatia dilatada familiar. (42)

A evolução da biologia molecular tem permitido descortinar o papel da genética como factor etiológico da miocardiopatia dilatada, estando já descritos mais de 40 genes implicados na patogénese desta doença. Todavia, estima-se que este número represente apenas um terço de todos os casos de miocardiopatia dilatada familiar, prevendo-se uma expansão considerável, ao longo do tempo, no número de genes associados a esta forma de doença. (5, 43)

Estudos indicam que as proteínas mutadas interagem e são modeladas por factores adquiridos como agentes infecciosos, álcool ou sistema imunológico, contribuindo para a variedade de sinais e sintomas de apresentação desta forma de miocardiopatia. (42)

Apesar do progresso científico, a miocardiopatia dilatada continua a apresentar-se como uma doença molecular e clinicamente heterogénea, tornando-a uma entidade de difícil diagnóstico. (42)

A dificuldade na identificação da forma familiar da miocardiopatia dilatada deve-se a um amplo conjunto de factores como: pequena penetrância dos genes envolvidos, isto é, nem todos os indivíduos portadores de uma mutação manifestam a doença; atribuição da dilatação cardíaca a outras causas, especialmente em grupos etários mais elevados; e uma diversidade considerável na forma de apresentação clínica, podendo indivíduos, mesmo que de uma mesma família, manifestar diferentes fenótipos de doença. (42, 44, 45)

Face a um diagnóstico, quer clínico, quer genético, complexo, a Sociedade Europeia de Cardiologia propôs critérios para a definição de miocardiopatia dilatada familiar tais como: a presença de dois ou mais indivíduos de uma mesma família com miocardiopatia dilatada ou a história documentada de um familiar de primeiro grau com morte súbita antes dos 35 anos de

idade. Definem-se como critérios de exclusão de miocardiopatia dilatada: uma pressão arterial sustentadamente acima de 160/110 mmHg e/ou lesão de órgão-alvo, obstrução (> 50%) do lúmen dos principais vasos coronários, taquiarritmias supraventriculares rápidas e sustentadas, doença pericárdica, cor pulmonale, doença cardíaca congénita, doença sistémica ou história de hábitos etílicos pesados há mais de cinco anos (> 40g/dia em mulheres e > 80g/dia em homens) com remissão da miocardiopatia dilatada após, aproximadamente, seis meses de abstinência alcoólica. (41, 42, 45)

A forma familiar de miocardiopatia dilatada, em mais de metade dos casos, apresenta um padrão de transmissão predominantemente autossómico dominante. No entanto, outras formas de transmissão da doença - autossómicas recessivas, de transmissão mitocondrial, associadas ao cromossoma X - estão também descritas. (1, 42)

Tabela 1 - Genes reconhecidamente associados a miocardiopatia dilatada familiar. FDC = Cardiomiopatia Dilatada Familiar; DCM = Miocardiopatia Dilatada. Adaptado de (41).

Phenotype	Frequency (%)	Chromosomal location	Locus	Gene symbol	Gene
Autosomal dominant FDC	56	1q32	CMD1D	<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T
		3p21.1		<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C
		2q31	CMD1G	<i>TTN</i>	Titin
		2q35		<i>DES</i>	Desmin
		6q12-q16	CMD1K	<i>PLN</i>	Phospholamban
		9		<i>CMD1B</i>	
		10q21-q23	CMD1C	<i>VCL</i>	Metavinculin
		11p11		<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C
		11p15.1	CMD1M	<i>CSRP3</i>	Cysteine-glycine-rich protein 3
		14q11.2-13		<i>MYH7</i>	Cardiac β -myosin heavy chain
		15q14	CMD1A	<i>ACTC</i>	Cardiac actin
		15q22.1		<i>TPM1</i>	α -tropomyosin
		17q12	CMD1N	<i>TCAP</i>	Tinin-cap (teletonin)
		10q23.2		<i>LDB3</i>	Cypher/ZASP
		12p12.1		<i>ABCC9</i>	Regulatory SUR2A subunit of cardiac K_{ATP} channel
Autosomal recessive FDC	16	19q13.42 unknown		<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I
X-linked DCM	10	Xp21	XLCM	<i>DMD</i>	Dystrophin
Autosomal dominant FDC with skeletal muscle disease	7.7	1q11-q23	LGMD1B	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
		5q33-34		<i>SGCD</i>	δ -sarcoglycan
		4q11	LGMD2E	<i>SGCB</i>	β -sarcoglycan
		6q23		<i>CMD1F</i>	
Autosomal dominant FDC with conduction defects	2.6	1q1-q1	CMD1A	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
		2q14-q22		<i>CMD1H</i>	
		3p22.2	<i>CMD1E</i>	<i>SCN5A</i>	Na channel, voltage-gated, type V, α polypeptide
RareFDC: -Left ventricular non-compaction	7.7	Xq28		<i>TAZ</i>	G4.5 (tafazzin)
		18q12.1-q12.2		<i>DTNA</i>	α -dystrobrevin
		10q23.2		<i>LDB3</i>	Cypher/ZASP
Mitochondrial DCM		mtDNA			

Os genes e *loci* associados a dilatação ventricular são variados e, maioritariamente, correspondem a genes que codificam proteínas do sarcómero, lâmina nuclear e citoesqueleto. (42)

Estudos sugerem que alterações em genes que codificam componentes do sarcómero, unidade responsável pela contracção do miócito, tais como *MYH7* (gene da cadeia pesada da miosina), *TNNT2* (gene da troponina T) e *TPM1* (gene da α - tropomiosina) respondem pela maioria dos casos de miocardiopatia dilatada familiar. Mutações nestes genes podem resultar em doença em qualquer idade, mas associa-se a um prognóstico mais delicado quando a doença se manifesta em idade pediátrica. (5)

Mutações nos genes que resultam na expressão de proteínas sarcoméricas também correspondem a um importante factor etiológico de miocardiopatia hipertrófica. Aliás, o gene da actina foi o primeiro a ser descrito como podendo ser responsável pelos dois tipos de miocardiopatia. O mecanismo pelo qual se manifesta uma ou outra entidade clínica ainda não está bem explícito, mas diversos estudos sugerem que a interacção entre genética e factores ambientais sejam um forte contributo para o desenvolvimento de fenótipos de miocardiopatia dilatada. (3, 42)

Estão descritas cerca de 200 mutações no gene da lâmina A/C, o qual codifica duas proteínas da lâmina nuclear - lâmina A e C - e pensa-se que estas sejam responsáveis por aproximadamente 10% dos casos de miocardiopatia dilatada familiar. (46)

Mutações no gene da lâmina A/C estão associadas a um amplo espectro clínico, incluindo disfunção do músculo cardíaco, sistema esquelético, bem como do tecido nervoso, podendo resultar em formas isoladas de miocardiopatia dilatada com alterações do sistema de condução cardíaco, em miocardiopatia dilatada associada a distrofia muscular, em distrofia muscular do tipo cinturas e na forma autossómica dominante da distrofia muscular de Emery-Dreifuss. A forma clássica da distrofia muscular de Emery-Dreifuss, ainda que muitas vezes se acompanhe também de miocardiopatia dilatada com alterações na condução cardíaca, trata-se de uma condição diferente da anteriormente mencionada, estando associada ao cromossoma X e relacionada a um gene diferente, o da emerina. (42, 46)

Ainda que, tradicionalmente, estas patologias fossem vistas como entidades clínicas isoladas, hoje em dia, admite-se a notável sobreposição entre as várias formas de apresentação das laminopatias. (46)

As proteínas integrantes do citoesqueleto dos miócitos, tal como a desmina e distrofina, para além de responsáveis por manter a estrutura interna da célula do músculo cardíaco, participam também em processos de transdução de sinais para o interior da célula. (42)

Mutações no gene da distrofina são responsáveis não só pela miocardiopatia dilatada familiar de transmissão associada ao cromossoma X, como também pelas distrofias musculares de Duchenne e Becker. (42)

-
- Duchenne muscular dystrophy
 - Becker muscular dystrophy
 - X-linked dilated cardiomyopathy^{a, b}
 - Retinal neurotransmission defect^b
 - Mental retardation^b
 - Psychiatric disturbances^b
-
- ^a Can manifest without any musculoskeletal manifestation.
- ^b Usually present with Duchenne or Becker muscular dystrophy or both.

Fig. 3 - Fenótipos clínicos associados a mutações no gene da distrofina. Retirado de (47).

Acredita-se que a falta de distrofina acarrete uma maior vulnerabilidade celular face ao stress mecânico induzido pela contração das fibras musculares. Posto isto, uma avaliação dos níveis séricos da creatininaquinase torna-se uma importante pista diagnóstica nos casos em que se verifique suspeita de mutações no gene da distrofina. (48)

A distrofia muscular de Duchenne, normalmente diagnosticada na infância, entre os 3 e 6 anos de idade, ocorre predominantemente no sexo masculino. Trata-se de uma doença neuromuscular limitante, na qual arritmias e insuficiência cardíaca se apresentam como uma das complicações. Em cerca de 95% dos casos, a cardiomiopatia dilatada é uma inevitável consequência. Na grande maioria das vezes, os doentes acabam por falecer de complicações respiratórias e cardíacas por volta dos 30 anos de idade. (47, 48)

A distrofia de Becker apresenta uma evolução mais insidiosa e um espectro de manifestações clínicas mais alargado. No entanto, a maioria dos indivíduos com distrofia muscular de Becker, para além do envolvimento do sistema músculo-esquelético, também apresentam, em alguma fase da doença, miocardiopatia dilatada. (47)

Como já referido, para além das distrofias musculares, mutações no gene da distrofina de herança associada ao cromossoma X podem resultar em fenótipos cardio-específicos, poupando o sistema músculo-esquelético. (47)

A miocardiopatia dilatada familiar associada ao cromossoma X responde por cerca de 5% a 10% dos casos de miocardiopatia dilatada, estando na maioria das vezes associada ao gene da distrofina. Todavia, este grupo engloba também mutações nos genes da tafazina. (42, 45)

Mutações que levem a defeitos na expressão da tafazina podem manifestar-se, sobretudo na infância, na forma de síndrome de Barth, dilatação cardíaca isolada e casos de fibroelastose endocárdica. Mutações neste gene também parecem estar relacionadas com uma forma particular de miocardiopatia: não compactação do ventrículo esquerdo. (42)

Para além de mutações em componentes do sarcómero, lâmina nuclear ou citoesqueleto, mutações em genes mitocondriais, que codificam proteínas com importantes funções de produção energética celular, podem também levar a miocardiopatia dilatada. (42)

A miocardiopatia mitocondrial, herdada apenas a partir de gâmetas femininos, normalmente está associada a miopatia esquelética, surdez neurosensorial e encefalopatia. No entanto, o fenótipo pode variar dependendo da quantidade de material mutado nos diferentes tecidos. (42)

Apesar de todas as descobertas já realizadas no que diz respeito à complexa rede de mecanismos envolvidos na miocardiopatia dilatada, ainda se desconhece a forma como genes e factores ambientais interagem entre si, modelando a expressão fenotípica da doença. Posto isto, esforços crescentes na identificação de indivíduos que se apresentem com formas familiares de miocardiopatia dilatada - conseguida através de uma história pessoal e familiar detalhada, electrocardiograma e ecocardiograma, a cada três a cinco anos, caso haja suspeita de doença, - e consequentes investigação e mapeamento genético assumem um papel de relevo, permitindo aprofundar conhecimentos e contribuindo para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. (42, 44)

Capítulo 6

Entidades clínicas que fazem diagnóstico diferencial com Miocardiopatia Dilatada

6.1 - Displasia Ventricular Arritmogénica

Em 1996, a organização mundial de saúde define displasia ventricular arritmogénica direita como um conjunto de doenças caracterizadas por alterações funcionais e estruturais do ventrículo direito resultantes de uma perda progressiva de miócitos, quer difusa, quer localizada, e consequente substituição do tecido cardíaco por tecido fibroso e depósitos de gordura. Todavia, novos estudos têm sugerido que até 75% dos pacientes apresentam também envolvimento do ventrículo esquerdo, passando esta entidade clínica a denominar-se apenas de displasia ventricular arritmogénica. (1, 28, 49)

Apesar da recente associação do envolvimento do ventrículo esquerdo com esta patologia, conferindo-lhe um prognóstico menos favorável, esta doença é classicamente traduzida por um ventrículo direito dilatado, com infiltração de gordura e de tecido fibroso, sem, ou apenas envolvimento mínimo, do ventrículo esquerdo. A patogénese desta doença ainda não está bem esclarecida. No entanto, pensa-se que a inflamação do miocárdio, atrofia miocárdica geneticamente determinada e apoptose de miócitos, ou mesmo envolvimento viral possam desempenhar um papel de destaque na perda do músculo cardíaco normal. (28, 49, 50)

A displasia ventricular arritmogénica diz respeito a uma miocardiopatia familiar, contando com quinze genes descritos até aos dias de hoje, de transmissão predominantemente autossómica dominante e penetrância incompleta. Contudo, dependendo do gene afectado, pode ser igualmente herdada de forma recessiva. (1, 2, 44, 49) Trata-se de uma patologia relativamente incomum, com uma prevalência estimada de 1:5000, atingindo mais frequentemente indivíduos do sexo masculino (2-3:1) entre os 15-35 anos de idade. (28, 49)

Clinicamente, a displasia ventricular arritmogénica traduz-se por uma disfunção sistólica e dilatação ventricular progressivas, tornando-se, por isso, uma entidade que faz diagnóstico diferencial com miocardiopatia dilatada. (49) Trata-se de uma patologia com um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo que, na maioria das vezes, se apresenta sob a forma de taquiarritmias ventriculares que, se não tratadas, podem evoluir para fibrilhação

ventricular, ou sob a forma de morte súbita. Palpitações e síncope são igualmente formas de apresentação da doença. (1, 2, 28)

Sendo a displasia ventricular arritmogénica a principal causa de morte súbita em indivíduos com idade inferior a 35 anos e responsável por cerca de 10% das mortes entre indivíduos com menos de 65 anos, o principal objectivo na abordagem a esta doença é a realização de um diagnóstico precoce e correcto de forma a prevenir arritmias fatais ou morte súbita. (28, 49)

O diagnóstico desta entidade clínica exige um elevado nível de suspeição dada a variabilidade fenotípica que lhe está associada. Como ferramentas diagnósticas destacam-se a angiografia ventricular direita, o *gold standard* para o reconhecimento desta patologia; o ECG de 12 derivações que, em cerca de 90% das vezes, detecta alterações e frequentemente mostra inversão da onda T nas derivações V1-V3 sem bloqueio de ramo direito e a biopsia endocárdica do ventrículo direito, sendo um marcador de diagnóstico sensível para a infiltração de adipócitos e de tecido fibroso no músculo cardíaco. O ecocardiograma, ressonância magnética, tomografia computadorizada, bem como uma história pessoal e familiar detalhadas são também importantes auxiliares diagnósticos. (1, 28)

6.2 - Não Compactação do Ventrículo Esquerdo

A não compactação do ventrículo esquerdo trata-se de uma patologia com base genética que apenas recentemente se viu reconhecida como uma entidade distinta das restantes miocardiopatias. Esta é definida pela presença de um conjunto de características: o miocárdio apresenta-se como uma estrutura de duas camadas - uma mais fina, mas compacta adjacente ao epicárdio e uma mais espessa e não compacta adjacente ao endocárdio; a camada não compacta mostra trabeculações proeminentes e localiza-se predominantemente ao longo da região apical e paredes lateral e inferior do ventrículo esquerdo; e, por último, os recessos trabeculares recebem sangue directamente da cavidade ventricular esquerda. A dilatação ventricular e disfunção sistólica são características comuns da não compactação do ventrículo esquerdo, no entanto não necessitam de estar presentes para firmar diagnóstico. (28)

Pensa-se que esta patologia, que confere um aspecto esponjoso ao coração, seja o resultado de uma maturação anormal do miocárdio durante a embriogénese. (3)

Apesar do envolvimento predominante do ventrículo esquerdo nesta doença, a não compactação de ambos os ventrículos ou a não compactação isolada do ventrículo direito também já foram descritas. (49)

Esta entidade clínica manifesta-se frequentemente como uma miocardiopatia familiar herdada predominantemente de forma autossómica dominante ou ligada ao X. Num menor

número de casos, um padrão de transmissão autossômico recessivo ou de transmissão mitocondrial foi também referido. No entanto, para além das formas familiares, formas não familiares da doença foram igualmente já mencionadas. (1, 49)

A não compactação do ventrículo esquerdo pode manifestar-se de forma isolada ou associada a defeitos cardíacos congénitos. Quando isolada, isto é, quando não se verifica coexistência de outras anormalidades cardíacas, tem sido maioritariamente associada a mutações no gene que codifica a família de proteínas conhecidas como tafazinas. Este gene é também responsável pela manifestação de um síndrome ligado ao cromossoma X, o síndrome de Barth, que se caracteriza pela tríade de neutropenia, miopatia do sistema músculo-esquelético e miocardiopatia dilatada. (8, 28, 49)

Defeitos em genes responsáveis por codificar proteínas sarcoméricas - responsáveis por cerca de 20% dos casos de não compactação do ventrículo esquerdo, bem como fenómenos de excessiva trabeculação em alguns casos de miocardiopatia dilatada - e mutações em genes que codificam proteínas da linha Z têm sido igualmente descritos como possível causa de doença. Defeitos em proteínas da linha Z associam-se também a miocardiopatia dilatada familiar. (3, 49)

A associação da não compactação do ventrículo esquerdo com defeitos cardíacos congénitos resulta num síndrome de herança autossômica dominante que, de acordo com o gene mutado, se pode manifestar sob a forma de diferentes fenótipos. (28, 49)

Clinicamente, a doença pode apresentar-se, quer no período neonatal, quer em indivíduos adultos. Habitualmente descrevem-se sintomas compatíveis com falência cardíaca esquerda, arritmias ventriculares ou, menos frequentemente, episódios de embolização sistémica. (8, 28)

Pensa-se que a estagnação do sangue no interior das trabéculas cardíacas seja responsável pelos episódios tromboembólicos que se verificam em aproximadamente 24% dos doentes que apresentam não compactação do ventrículo esquerdo. Acidentes vasculares encefálicos, enfartes mesentéricos e embolia pulmonar dizem respeito a complicações possíveis desta patologia e passíveis de evitar com um correcto e atempado diagnóstico. (28)

O ecocardiograma destaca-se como a técnica *gold standard* para o diagnóstico da não compactação do ventrículo esquerdo. No entanto, a ressonância magnética, a angiografia do ventrículo esquerdo e o ECG de 12 derivações, apesar de, na grande maioria dos doentes, apresentar alterações inespecíficas, são também possíveis meios auxiliares de diagnóstico. (1, 28)

O estabelecimento de um diagnóstico precoce desta patologia - que é maioritariamente identificada de forma incidental ou em indivíduos com diagnóstico prévio de miocardiopatia dilatada, restritiva ou hipertrófica - assume um papel de relevo, permitindo o rastreio de familiares e a instituição de uma abordagem terapêutica preventiva, como através de antiarrítmicos e anticoagulantes, no sentido de evitar mortes prematuras. (4, 8)

6.3 - Miocardiopatia Peripartum

A miocardiopatia peripartum é definida por uma disfunção sistólica do ventrículo esquerdo que se desenvolve durante a gravidez ou no período pós-parto, abrangendo os seguintes critérios: ocorre em mulheres saudáveis sem patologia cardíaca pré-existente, não se verifica nenhuma outra causa para a disfunção cardíaca manifestada, tratando-se, por isso, de um diagnóstico de exclusão e desenvolve-se no último mês da gestação ou, em mais de 90% dos casos, nos primeiros cinco meses após o parto. (28, 51) Em casos raros, esta patologia pode ocorrer numa fase mais precoce da gestação. (52)

Trata-se de um tipo de miocardiopatia relativamente raro, estimando-se uma incidência entre 1:3000 e 1:15000 nascimentos. Porém, pensa-se que esta incidência seja subestimada, uma vez que alguns sinais e sintomas frequentemente presentes no último trimestre de gestação, como dispneia ou edema dos membros inferiores podem mimetizar formas leves da doença, tornando-a de difícil reconhecimento. (4, 28)

Pensa-se que esta patologia ocorra mais frequentemente em mulheres com mais de 30 anos de idade com história de múltiplas gestações. No entanto, a doença tem sido relatada em idades mais jovens e numa primeira gravidez em cerca de 24% a 37% dos casos. Para além da idade avançada e multiparidade, destacam-se também como factores de risco de miocardiopatia peripartum uma história familiar positiva, gestação gemelar, hipertensão gestacional, pré-eclampsia, terapia tocolítica por mais de 4 semanas, má nutrição, abuso materno de cocaína e infecções por *Chlamydia* e enterovírus. (28, 51, 53)

Acredita-se que a miocardiopatia peripartum apresenta uma etiologia multifactorial, mas a sua patogénese permanece controversa. Várias hipóteses pretendem explicar esta doença, entre elas: uma resposta patológica do sistema imune a células fetais libertadas na circulação materna que, alojando-se no coração e, após o parto, sem a imunossupressão natural que ocorre durante a gravidez, pode levar a miocardiopatia; uma disfunção ventricular exagerada com possível evolução para miocardiopatia, em oposição à ligeira e reversível disfunção ventricular que se verifica durante a gestação e que, em situações normais, resolve nos primeiros meses após o parto; uma resposta hormonal anormal ou uma miocardite vírica. Recentemente o papel da genética tem também ganhado destaque como potencial factor etiológico. (51, 52)

No que diz respeito à miocardite vírica, estudos através de biopsias do miocárdio apontam para que a miocardite responda por cerca de 62% dos casos de miocardiopatia peripartum. Apesar dos dados sugerirem uma associação entre ambas as patologias, ainda não se conseguiu determinar uma relação casual fidedigna, surgindo como uma explicação provável a suposição de que a miocardiopatia peripartum seja uma manifestação de miocardiopatia dilatada familiar não diagnosticada até então. (28, 52)

Relativamente ao papel da genética como factor etiológico da miocardiopatia peripartum, estudos explicam a associação através do reconhecimento de *clusters* familiares e através do facto de este tipo de miocardiopatia ser mais comum em determinadas regiões do mundo, tais como África do Sul, Haiti e Nigéria. Além disso, uma mutação no gene responsável por codificar a troponina C cardíaca foi identificada em vários casos quer de miocardiopatia peripartum, quer de miocardiopatia dilatada familiar, implicando, mais uma vez, a hipótese de que a miocardiopatia peripartum faça parte do espectro da miocardiopatia dilatada familiar. (52)

Posto isto, até aos dias de hoje, a explicação mais provável para a doença reside numa complexa interacção entre uma predisposição genética, factores de risco e uma resposta imune, hormonal e hemodinâmica anormais. (52)

Mulheres com miocardiopatia peripartum apresentam frequentemente sinais e sintomas compatíveis com a disfunção e dilatação ventriculares características da doença. Tipicamente apresentam-se com dispneia, dor torácica, distensão venosa jugular, taquicardia, edema dos membros inferiores e fadiga. Enfarte agudo do miocárdio, arritmias e eventos tromboembólicos também já foram descritos. (51, 52)

A ecocardiografia destaca-se como o principal exame complementar de diagnóstico, apresentando achados consistentes com falência cardíaca tais como uma fracção de ejeção diminuída, paredes finas e dilatação cardíaca global. Para além da ecocardiografia, o ECG de 12 derivações que comumente relata alterações do segmento ST inespecíficas e extrassístoles ventriculares ou supra ventriculares e exames laboratoriais como hemograma, níveis plasmáticos de troponina, ureia, creatinina, electrólitos, função hepática e níveis TSH devem ser igualmente realizados. A radiografia do tórax pode também fornecer informações relevantes como, congestão pulmonar, efusão pleural ou cardiomegalia. (28, 51)

Apesar da incidência da miocardiopatia peripartum ser relativamente baixa, as suas taxas de morbimortalidade variam consideravelmente, chegando a atingir os 32%. O seu prognóstico é igualmente variável, podendo haver recuperação total da função ventricular ou, numa pequena minoria dos casos, evolução da doença com conseqüente falência cardíaca ou mesmo morte. (51)

Vários estudos indicam que a fracção de ejeção na ocasião do diagnóstico é o principal preditor de prognóstico a longo prazo. Para além da fracção de ejeção, uma maior dimensão das câmaras cardíacas e persistência da doença por mais de 6 meses são também associadas a uma evolução menos favorável da doença. (51, 52)

Na grande maioria dos casos, existe uma recuperação completa entre os 2 a 6 meses após o diagnóstico. No entanto, e apesar de raros, há relatos de recorrências tardias bem como risco de recorrência nas gravidezes seguintes. (51, 53)

O aconselhamento a doentes que pretendam voltar a engravidar assume particular importância, uma vez que mulheres que nunca recuperaram completamente a função cardíaca devem ser desencorajadas de voltar a engravidar. No entanto, em casos em que se verifique uma aparente recuperação espontânea ainda não existem recomendações estabelecidas apesar do conhecido risco de possível recorrência de doença. (28, 51)

Capítulo 7

Conclusão

A miocardiopatia dilatada, caracterizada por uma dilatação ventricular e disfunção sistólica com conseqüente diminuição da fracção de ejeção, é uma das formas mais comuns de miocardiopatia, apresentando um forte impacto na morbimortalidade populacional, constituindo a principal indicação para transplante cardíaco. (6)

Trata-se uma patologia de natureza multifactorial, de etiopatogénese complexa e ainda não inteiramente compreendida. Vários agentes etiológicos têm sido descritos e estudados, como mutações genéticas, doenças infecciosas - destacando-se o papel do vírus *coxsackie grupo B*, estando implicado em cerca de 30% a 50% dos casos de miocardite de causa infecciosa e do parasita *Trypanosoma cruzi*, responsável pela doença de Chagas, a terceira infecção parasitária mais comum no mundo - e doenças não infecciosas como: tóxicas, metabólicas ou inflamatórias. (4, 13) Contudo, na grande maioria dos casos, continua a não se verificar uma causa identificável de doença, denominando-se então de miocardiopatia dilatada idiopática.

Hoje em dia, e muito graças aos avanços tecnológicos, particularmente na área da biologia molecular, acredita-se que muitos dos casos denominados como idiopáticos, sejam na verdade resultado de influências genéticas. Todavia, mais estudos são necessários não só na área da genética, como também a nível do sistema imunitário e influências ambientais no sentido de melhor caracterizar esta patologia, uma vez que, apesar de inúmeras mutações já terem sido descritas, estas não conseguem explicar a totalidade dos casos de doença, enfatizando a importância da necessidade de abordar a miocardiopatia dilatada como o resultado de uma interacção de factores, quer intrínsecos, quer extrínsecos ao indivíduo.

O conhecimento no que diz respeito à fisiopatologia e factores etiológicos desta doença ainda está longe de estar consolidado. Contudo, espera-se no futuro, com a melhor compreensão desta patologia, identificar mais prontamente indivíduos em risco de desenvolver miocardiopatia dilatada e facilitar a descoberta de novos alvos terapêuticos, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos doentes, tarefa de extrema importância dado o prognóstico menos favorável a que a miocardiopatia dilatada historicamente se associa, particularmente nas suas formas familiares.

Referências Bibliográficas

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
3. Sanbe A. Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):18-22.
4. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed: McGrawHill; 2012.
5. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):228-37.
6. Radu RI, Bold A, Pop OT, Mălăescu DG, Gheorghisor I, Mogoantă L. Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(2):269-75.
7. Elliott P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2000;84(1):106-12.
8. Thomas DE, Wheeler R, Yousef ZR, Masani ND. The role of echocardiography in guiding management in dilated cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii15-21.
9. Arad M, Freimark D. Predicting prognosis in dilated cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(11):687-9.
10. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):5-10.
11. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):11-25.
12. Liu Q, Su XJ, Yu Y, Liu YL. Correlation between virus persistent infection and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(8):749-53.
13. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J*. 2001;77(903):4-10.
14. Dennert R, van Paassen P, Wolffs P, Bruggeman C, Velthuis S, Felix S, et al. Differences in virus prevalence and load in the hearts of patients with idiopathic dilated

cardiomyopathy with and without immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1182-7.

15. Yoshikawa T. Contribution of acquired factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. -The cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (Acquired-Side)-. *Circ J.* 2011;75(7):1766-73; discussion 73.

16. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1001-9.

17. Okonko IO, Adebisi AA, Ogah OS, Adu FD. Enteroviruses as a possible cause of hypertension, dilated cardiomyopathy (DCM) and hypertensive heart failure (HHF) in South western Nigeria. *Afr Health Sci.* 2013;13(4):1098-106.

18. Jain P, Jain A, Khan DN, Kumar M. Human parvovirus B19 associated dilated cardiomyopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.

19. Dos Reis FJ, de Sousa TA, Oliveira MS, Dantas N, Silveira M, Braghini MI, et al. Is hepatitis C virus a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy? A systematic review of literature. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(3):199-202.

20. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1093-9.

21. Kapelusznik L, Varela D, Montgomery SP, Shah AN, Steurer FJ, Rubinstein D, et al. Chagas disease in Latin American immigrants with dilated cardiomyopathy in New York City. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):e7.

22. Agarwal R, Malhotra P, Awasthi A, Kakkar N, Gupta D. Tuberculous dilated cardiomyopathy: an under-recognized entity? *BMC Infect Dis.* 2005;5:29.

23. Dubrey SW, Bell A, Mittal TK. Sarcoid heart disease. *Postgrad Med J.* 2007;83(984):618-23.

24. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics.* 2004;24(1):87-104.

25. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):453-62.

26. Padilla H, Michael Gaziano J, Djoussé L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis. *Phys Sportsmed.* 2010;38(3):84-9.

27. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6(8):771-81.

28. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2 Ed ed. UK: Oxford University Press; 2009.

29. Rangel I, Amorim M, Gonçalves A, Sousa C, Bettencourt P, Maciel MJ. Toxic dilated cardiomyopathy: recognizing a potentially reversible disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):e37.

30. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation.* 1992;85(2):407-19.

31. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*. 2010;122(24):2558-69.
32. Liu KL, Chen JS, Chen SC, Chu PH. Cardiovascular Toxicity of Molecular Targeted Therapy in Cancer Patients: A Double-Edged Sword. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi*. 2013;29(4):295-303.
33. Hamo CE, Bloom MW. Getting to the Heart of the Matter: An Overview of Cardiac Toxicity Related to Cancer Therapy. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9(Suppl 2):47-51.
34. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.
35. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8.
36. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000665.
37. Wildemberg LE, Sousa LL, Fonseca LP, Souza MV. [Reversible dilated cardiomyopathy related to hyperthyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1533-8.
38. Seol MD, Lee YS, Kim DK, Choi YH, Kim DJ, Park SH, et al. Dilated cardiomyopathy secondary to hypothyroidism: case report with a review of literatures. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(1):32-5.
39. Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):244-6.
40. Laranjo S, Trigo C, Pinto FF. Dual etiology of dilated cardiomyopathy: the synergistic role of vitamin D deficiency. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(3):179.e1-4.
41. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:27.
42. Martins E, Cardoso JS, Abreu-Lima C. Familial dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(12):1487-503.
43. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1641-9.
44. Arad M, Lahat H, Freimark D. Genetic ideology of dilated cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(6):392-6.
45. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):969-81.
46. Sims-Williams HP, Nye HJ, Walker PR. Dilated cardiomyopathy and skeletal myopathy: presenting features of a laminopathy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
47. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009;21(5):241-9.
48. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne Muscular Dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;58:217-24.

49. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J.* 2014;78(10):2347-56.
50. Roberts R. [Molecular genetics of cardiomyopathies]. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(3):292-302.
51. Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A, Foundation ACoC, Association AH. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am J Crit Care.* 2012;21(2):89-98.
52. Cemin R, Janardhanan R, Donazzan L, Daves M. Peripartum cardiomyopathy: moving towards a more central role of genetics. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(3):179-84.
53. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016;118(8):1273-93.