

## Reserva de Flujo Coronario y Estándar de Disfunción Diastólica en Pacientes con Cardiomiopatía Dilatada

Marta Fernandes Lima, Wilson Mathias Jr., Márcio Miguel Lima, João Cesar Sbrano, Jeane Mike Tsutsui

Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP<sup>1</sup>; Grupo Fleury<sup>2</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumen

**Introducción:** En la Cardiomiopatía Dilatada (CMD) de origen no isquémico una reserva coronaria disminuida está asociada a mayor riesgo de muerte y uno de los posibles mecanismos es el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

**Objetivo:** Evaluar la Reserva de Flujo Coronario (RFC) por la Ecocardiografía Transtorácica (ETT) y comparar con grados de función diastólica.

**Métodos:** Fueron estudiados 156 pacientes con CMD no isquémica (101 hombres, media etárea  $53 \pm 12$  años) y disfunción sistólica importante. La función diastólica fue evaluada por el flujo transvalvular mitral, flujo venoso pulmonar y Doppler tisular, y clasificada en: normal (Grado 0); alteración de relajación (Grado I); estándar seudonormal (Grado II); restrictivo con reversión a la maniobra de Valsalva (grado III); y restrictivo sin reversión a la maniobra de Valsalva (Grado IV). La RFC fue determinada por el flujo obtenido con el Doppler pulsado en la arteria descendente anterior y calculada como la relación entre la velocidad diastólica máxima durante la hiperemia (dipiridamol, 0,84 mg/Kg) y en el basal.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaban disfunción sistólica importante, fracción de eyección media de  $25,3 \pm 5,7\%$ ; 86 pacientes (55%) presentaban función diastólica grado 0 o I, mientras 70 pacientes (45%) presentaban disfunción diastólica grados II, III y IV. La exequibilidad de la medida de RFC fue de 90,4%. La RFC fue significativamente mayor en los pacientes con función diastólica 0 o I ( $2,2 \pm 0,5$ ) que en los pacientes con disfunción diastólica grados II, III y IV ( $1,9 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La RFC se presenta reducida en pacientes con CMD de origen no isquémico y grados avanzados de disfunción diastólica. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015; 28(1):30-35)

**Palabras clave:** Cardiomiopatía Dilatada; Reserva Fraccionada de Flujo Miocárdico; Disfunción Ventricular Izquierda; Insuficiencia Cardíaca/Mortalidad.

### Introducción

La reserva de flujo coronario es frecuentemente disminuida en la Cardiomiopatía Dilatada (CMD) de origen no isquémico y representa un riesgo relativo tres veces mayor de muerte y/o desarrollo de insuficiencia cardíaca progresiva<sup>1</sup>. Los mecanismos responsables por esa alteración aun no están totalmente elucidados. Tres razonables factores aisladamente, o en conjunto, pueden contribuir para esa reducción: disfunción microvascular; hipertrofia miocárdica; y aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo<sup>1,2</sup>. Tradicionalmente, la reserva de flujo coronario es utilizada para evaluar funcionalmente la enfermedad

arterial coronaria<sup>3</sup>. El cálculo de ese parámetro sólo era posible por medio de medidas invasivas como técnicas de termodilución, *clearance* de gases, implantación quirúrgica de flujómetros y Doppler intracoronario. Actualmente, con los avances en las técnicas de EcoDoppler y el surgimiento de los agentes de contraste ultrasónico, es posible visibilizar las arterias coronarias epicárdicas por vía transtorácica y, por medida de la velocidad de flujo antes y después de vasodilatación máxima, calcular la Reserva de Velocidad de Flujo Coronario (RVFC)<sup>4,5</sup>. Vale resaltar que ese parámetro está siendo cada vez más incorporado a la rutina del laboratorio de ecocardiografía para evaluación de la microcirculación en diversas situaciones clínicas, fuera del contexto de la enfermedad arterial coronaria obstructiva<sup>6,7</sup>. La ecocardiografía se constituye en una herramienta ampliamente disponible y de gran utilidad para evaluación diagnóstica y pronóstica de pacientes con CMD<sup>8</sup>. Sabemos de antemano que, en esos pacientes, los índices de función diastólica expresan con mayor fidelidad las presiones de llenado y se correlacionan más con los síntomas de intolerancia al ejercicio que la propia fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>9</sup>.

**Correspondencia:** Jeane Mike Tsutsui

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Código Postal 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artículo recibido el 20/9/2014; revisado el 10/12/2014; aceptado el 4/11/2014.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150005

## Objetivo

El objetivo de este estudio fue comparar la RVFC obtenida por la ecocardiografía transtorácica con categorías de función diastólica en pacientes con CMD de origen no isquémico.

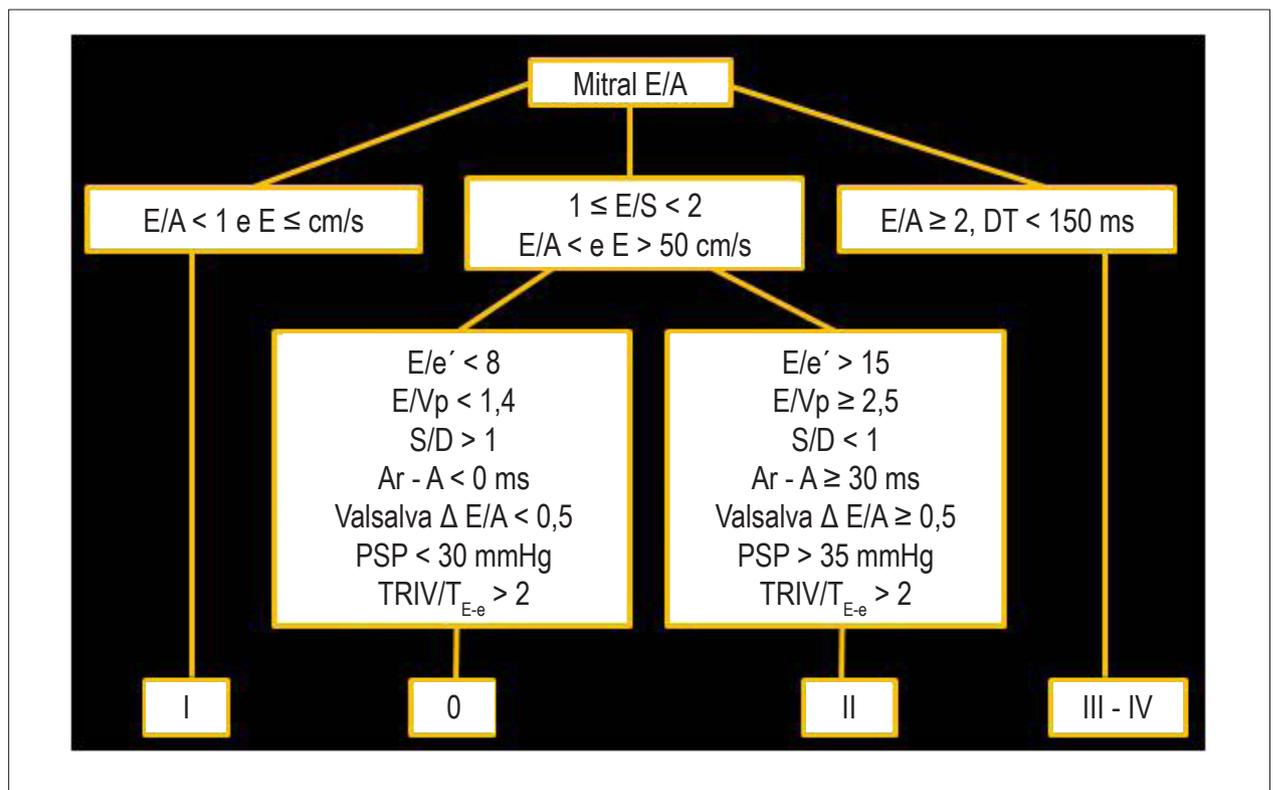
## Método

### Pacientes

Fueron incluidos pacientes con CMD de origen no isquémico con disfunción sistólica importante del ventrículo izquierdo (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ) y coronarias angiográficamente normales al estudio hemodinámico realizado en el período de hasta cinco años de la inclusión en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: edad  $< 18$  años y  $> 75$  años, arritmias malignas en los últimos treinta días, enfermedad concomitante de mal pronóstico como cáncer, miocarditis aguda, valvulopatía aórtica y estenosis mitral significativas, cardiopatía congénita, bloqueo atrioventricular avanzado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso de derivados de la xantina en las últimas 24 horas precedentes al examen y rechazo del paciente a participar del protocolo. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación y todos los pacientes firmaron el término de consentimiento libre y aclarado.

### Evaluación ecocardiográfica

Todos los pacientes realizaron ecocardiograma transtorácico con equipo comercialmente disponible (IE 33, Philips Medical Systems), equipado con transductores sectoriales de banda ancha 2,5-3,5 MHz utilizando tecnología de segunda armónica. Los diámetros de las cavidades fueron medidos por el modo M o bidimensional obtenidos por el plano paraesternal eje largo. Los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección fueron calculados por el método de Simpson, según recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Directriz Brasileña de Ecocardiografía<sup>10</sup>. La función diastólica fue evaluada por el Doppler convencional de la válvula mitral y de las venas pulmonares y por el Doppler tisular a nivel del anillo mitral, medial y lateral. Para su cuantificación fue seguido el algoritmo para pacientes con disfunción sistólica<sup>11</sup> (Figura 1), y clasificada en las siguientes categorías: Grado 0 (función diastólica normal); Grado I (alteración del relajación); Grado II (estándar seudonormal); Grado III (restrictivo con reversión a la maniobra de Valsalva); y Grado IV (restrictivo sin reversión a la maniobra de Valsalva). Todos los pacientes realizaron ecocardiograma bajo estrés con dipiridamol en la dosis máxima de 0,84 mg/Kg durante diez minutos con criterios de interrupción en caso de que ocurriesen síntomas intolerantes, hipotensión caracterizada por una caída en la presión arterial de 30 mmHg, alteraciones de la motilidad de pared y al final del protocolo. La velocidad del flujo coronario fue obtenida por la ventana apical dos



**Figura 1** - Algoritmo para clasificación de la función diastólica. DT: tiempo de desaceleración de la onda E; Vp: velocidad de propagación de la válvula mitral; Ar: onda A reversa pulmonar; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrico; PSP: Presión sistólica de arteria pulmonar;  $T_{E-e}$ : diferencia del tiempo entre la onda E y e' del anillo mitral en relación al QRS. Reproducido con autorización de Nagueh et al.<sup>11</sup>

cámaras modificada, con la muestra de Doppler pulsado posicionada en el segmento Medio Distal de la Arteria descendente anterior (ADA). Para esa evaluación fue utilizado transductor sectorial con frecuencia 5-8 MHz orientado con mapeo de flujo en colores. Agentes de contraste ultrasónico fueron utilizados para realce de la señal Doppler, estando disponible el PESDA (*Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose and Albumin*) o Definity® (Lantheus). Las curvas espectrales de velocidades de flujo fueron obtenidas por el Doppler pulsado con el volumen de muestra de 2 mm posicionado en la porción media distal de la ADA, tanto en reposo como durante la infusión de dipiridamol. Fue medida la velocidad máxima del componente diastólico y fue hecha una media de por lo menos tres latidos, seleccionando las curvas con mayor nitidez. La RVFC fue calculada por la relación entre la velocidad diastólica máxima durante el período de hiperemia (dipiridamol 0,84 mg/Kg) y la velocidad diastólica máxima en la condición basal (Figura 2).

#### Análisis estadístico

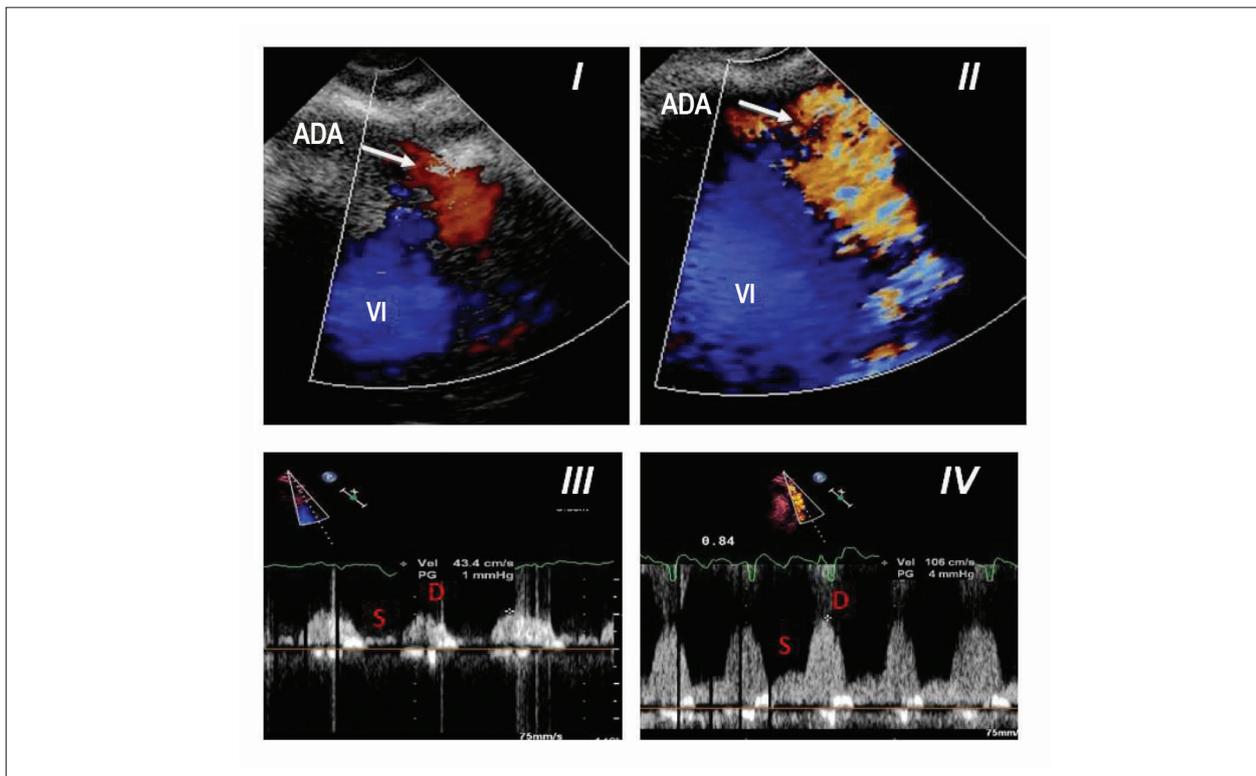
Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar y las categóricas, como proporciones. Fue utilizado el test t-Student para comparación de la RVFC entre

los dos grupos definidos (Grados 0 y I versus Grados II, III y IV), ya que los datos presentaron distribución normal (verificado por el test de Kolmogorov-Smirnov). Para el estudio de la homogeneidad de las muestras, fue utilizado el test de Mann-Whitney para comparación de la edad, y test chi cuadrado para las demás variables, todas categóricas. Fue considerado estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

#### Resultados

En total fueron estudiados 156 pacientes portadores de CMD de origen no isquémico. La Tabla 1 muestra las características clínicas y ecocardiográficas de la población del estudio. De esos, 101 eran hombres con media etárea de  $53,22 \text{ años} \pm 12,22$ . La etiología de la CMP fue: hipertensiva (47%), chagásica (19%), alcohólica (21%) e idiopática (17%). De acuerdo con la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), 24% se presentaban en clase I, 47% en clase II, y 29% en clase III. Todos los pacientes presentaban disfunción sistólica importante con fracción de eyección media de  $25,34 \pm 5,77\%$ .

Para análisis de los datos dividimos los pacientes en dos grupos: Grupo A, aquellos con función diastólica normal y con disfunción diastólica grado I (86 pacientes, siendo 21 sin función diastólica normal y 65 con disfunción diastólica grado I);



**Figura 2** – Cálculo de la reserva de velocidad de flujo coronario. PANEL I y II: mapeo de flujo en colores de la arteria descendente anterior por vía transtorácica en reposo y después de la infusión de dipiridamol respectivamente. PANEL III y IV: doppler pulsátil de la arteria descendente anterior en reposo y después de la infusión de dipiridamol respectivamente. ADA: arteria descendente anterior. VI: ventrículo izquierdo. S: componente sistólico del flujo coronario. D: componente diastólico del flujo coronario. RVFC: reserva de velocidad de flujo coronario.

$$RVFC = \frac{\text{Velocidad diastólica máxima hiperemia}}{\text{Velocidad diastólica máxima basal}}$$

Tabla 1 - Características clínicas y ecocardiográficas

Datos clínicos	Grupo A (DD Grados 0-I) N = 86	Grupo B (DD Grados II-III-IV) N = 70	Valor p
Edad (años)	54,4 ± 12,1	51,7 ± 12,4	0,17
Sexo Masculino	55 (64%)	46 (65%)	0,82
Etiología			
Hipertensiva	46 (53%)	28 (40%)	0,09
Idiopática	13 (15%)	13 (18%)	0,57
Chagásica	11 (12%)	18 (27%)	0,04
Alcohólica	19 (22%)	14 (20%)	0,75
Medicación en uso			
IECA/BRA	83 (96%)	64 (91%)	0,19
Diurético	76 (88%)	60 (86%)	0,62
Betabloqueante	80 (93%)	64 (92%)	0,71
Digital	34 (40%)	30 (43%)	0,67
<b>Datos ecocardiográficos</b>			
Fracción de eyección VI (%)	27,67 ± 5,69	22,51 ± 4,49	< 0,01
VDF (mL)	222 ± 74,94	250,50 ± 76,78	0,02
VSF (mL)	162,15 ± 61,50	194,57 ± 59,88	0,03
AI (mm)	42,58 ± 6,07	48,12 ± 6,32	< 0,01
Velocidad ADA basal cm/s	38,82 ± 10,87	40,07 ± 11,01	0,50
Velocidad ADA pico cm/s	83,47 ± 20,60	72,84 ± 18,38	< 0,01
RVFC	2,2 ± 0,52	1,8 ± 0,49	< 0,01

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I; BRA: bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; VDF: volumen diastólico final; VSF: volumen sistólico final; AI: atrio izquierdo; ADA: arteria descendente anterior; RVFC: reserva de velocidad de flujo coronario.

y Grupo B, aquellos con disfunción diastólica grados II, III y IV (70 pacientes, siendo 44 con disfunción diastólica grado II, 18 grado III y 8 grado IV). No hubo significación estadística entre los dos grupos respecto a la edad, sexo y medicación en uso. En el Grupo A, 27 pacientes estaban en NYHA clase I; 40, en clase II; y 19, en clase III. En el Grupo B, 11 pacientes estaban en NYHA clase I; 33, en clase II; y 26, en clase III. Respecto a la etiología hubo una mayor prevalencia de chagásicos en el grupo B. La RVFC fue significativamente mayor en los pacientes del grupo A ( $2,2 \pm 0,52$ ) que en los del grupo B ( $1,8 \pm 0,49$ )  $p < 0,001$ . La exequilibilidade de la medida de la RVFC fue mayor en el grupo A que en el grupo B (94% versus 84%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). En el grupo A, 5 pacientes presentaron síntomas (arritmia, hipotensión o malestar) durante la infusión de dipiridamol llevando a la interrupción del examen; mientras en el grupo B, 11 pacientes presentaron síntomas.

## Discusión

Nuestro estudio demostró que la RVFC se presenta menor en los pacientes con CMD no isquémica con grados más avanzados de disfunción diastólica. Ese hallazgo corrobora la hipótesis de que en la CMD la RFC reducida está relacionada a

un aumento del estrés de pared, y que la isquemia miocárdica, principalmente en las capas subendocárdicas, puede ser responsable por el deterioro clínico y de la función ventricular.

Vanderheyden et al.<sup>12</sup> evaluaron pacientes con CMD idiopática y demostraron que RVFC obtenida por la ecocardiografía transesofágica se correlacionó negativamente con parámetros hemodinámicos invasivos como presión de atrio derecho, presión diastólica final del ventrículo izquierdo y presión capilar pulmonar. La reducción de esa reserva se dio por un aumento del flujo coronario basal, más que una reducción del flujo hiperémico. En este estudio, la velocidad de flujo coronario basal estaba más elevada en los enfermos en relación al grupo control y se correlacionó positivamente con el estrés diastólico meridional del ventrículo izquierdo, señalando el rescate de la microcirculación con persistente vasodilatación ante mayor demanda metabólica. En la misma dirección, el estudio de Dini et al.<sup>13</sup> mostró una fuerte correlación de la RVFC obtenida por la ecocardiografía transtorácica con los niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético, un péptido neurohormonal que refleja de la misma manera condiciones de aumento de las presiones de llenado.

La hipertrofia miocárdica puede reducir la reserva de flujo coronario por mecanismos como crecimiento

vascular inadecuado relativo al aumento de la masa cardíaca y comprensión de los vasos intramurales por aumento de la resistencia extravascular. Demostramos, en estudio previo, que en nuestra serie el índice de masa no fue significativamente asociado a eventos en el análisis univariado<sup>14</sup>. En esos pacientes, el aumento de la masa es determinado principalmente por dilatación con disposición de los sarcómeros en serie llevando a aumento del espesor miocárdico. En esa situación, la hipertrofia se constituye en un mecanismo compensatorio por reducir el estrés de pared. Al analizar nuestros datos, la reducción de la RVFC ocurrió principalmente por reducción del flujo hiperémico, un indicador de disfunción microvascular, hallazgos esos concordantes con el estudio de Neglia et al.<sup>1</sup>, que evaluó pacientes con CMD idiopática utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET). Él demostró que la reducción del flujo miocárdico fue un predictor de mal pronóstico independientemente del grado de compromiso funcional del ventrículo izquierdo. En el control, el flujo coronario basal no difirió estadísticamente entre los pacientes con y sin eventos, mientras que el flujo hiperémico con dipiridamol, y consecuentemente la reserva de flujo, fue significativamente menor en aquellos pacientes que desarrollaron la forma progresiva de la enfermedad.

Aunque la velocidad de flujo basal de nuestros pacientes haya presentado un valor medio ligeramente más alto, no tuvo significación estadística entre los dos grupos relacionados a la función diastólica. Esos resultados dan sustento a la hipótesis de que la isquemia miocárdica repetitiva y la hipoperfusión miocárdica crónica atribuidas a la disfunción microvascular tengan un papel fisiopatogénico responsable por la progresión de la dilatación y disfunción ventricular. Según Cecchi et al.<sup>15</sup>, la disfunción microvascular puede representar una vía común llevando a la progresión de la enfermedad en diferentes cardiopatías, incluyendo condiciones como estenosis valvular aórtica y enfermedad cardíaca hipertensiva. Los mecanismos responsables por disfunción microvascular en ese grupo de pacientes son: disminución de la densidad de microvasos; aumento del espacio intercapilar; fibrosis intersticial y perivascular; hipertrofia de la capa media con remodelado arteriolar; y disfunción endotelial<sup>16-18</sup>.

Todos nuestros pacientes presentaban disfunción sistólica importante, y al contrario de la mayoría de los estudios previos que abordaron principalmente individuos con etiología idiopática, nuestra serie fue compuesta por un gran contingente de chagásicos<sup>19</sup>, o sea, incluimos pacientes en niveles avanzados de la enfermedad, cuando no es posible identificar el posible gatillo en el mecanismo de interacción recíproca entre depresión de flujo miocárdico y función miocárdica. En el estudio de Neglia et al.<sup>1</sup>, fuera evaluados pacientes con menor gravedad, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y estado funcional clase I (NYHA), lo que volvió posible determinar el poder predictivo independiente de la RVFC en la evolución de la enfermedad. Nuestros datos también son consistentes al identificar otros determinantes de disfunción diastólica grave, entre ellos la fracción de eyección y el tamaño del atrio izquierdo. En esos pacientes el tamaño del atrio izquierdo refleja crónicamente no solamente la disfunción diastólica, sino también la repercusión de la regurgitación mitral, parámetros esos que puntualmente presentan gran variabilidad por influencia de cargas.

Estudio reciente<sup>14</sup>, con el objetivo de evaluar el valor

pronóstico de la reserva de flujo miocárdico obtenida por la ecocardiografía contrastada en pacientes con CMD de origen no isquémico, demostró en un análisis multivariado que la reserva  $\beta$  y el diámetro del atrio izquierdo fueron predictores independientes de muerte y trasplante cardíaco. Mientras tanto, en el modelo incremental de riesgo, la reserva  $\beta$  acrecentó información sobre variables clínicas, fracción de eyección y diámetro del atrio izquierdo. Por último, la RVFC tuvo una exequibilidad ligeramente menor en los pacientes con mayor compromiso de la función diastólica. En ese grupo están los pacientes más graves, con mayor probabilidad de desarrollar alteraciones del ritmo cardíaco e intolerancia a la infusión de dipiridamol.

### Limitación

Nuestra serie se constituyó de pacientes con CMD con etiología heterogénea lo que puede representar por sí mismo un sesgo. En la evaluación de la función diastólica no utilizamos variables con análisis de espectro continuo, lo que daría mayor robustez en términos de correlación en razón de la gran incidencia de arritmias y alteraciones de conducción presentada por los pacientes, y pensamos que era mejor categorizarla, en vez de confiar en un único parámetro.

### Conclusión

La RVFC obtenida por la ecocardiografía transtorácica es un método exequible en la evaluación de pacientes con CMD de origen no isquémico. La RVFC se presenta menor en niveles avanzados de disfunción diastólica identificando en ese grupo de pacientes aquellos con más alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca progresiva.

### Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Sbano JC, Tsutsui JM; Obtención de datos: Lima MF, Lima MM; Análisis e interpretación de los datos: Lima MF, Lima MM; Análisis estadístico: Lima MF; Obtención de financiamiento: Mathias Jr W, Sbano JC; Redacción del manuscrito: Lima MF, Mathias Jr W, Tsutsui JM; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Mathias Jr W, Tsutsui JM.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

### Vinculación Académica

Este artículo es parte de la tesis de Doctorado de Marta Fernandes Lima por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

## Referencias

1. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186-93.
2. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow- reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006; 27(11):1319-23.
3. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiology measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):459-74.
4. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1389-93.
5. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography – noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:4.
6. Rigo, F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *CardiovascUltrasound* 2005;3:8.
7. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
8. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiati TG, et al. ACC/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15):1343-82.
9. Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, D'Hondt AM, Detry JM, Melin JA, et al. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: contribution of Doppler-derived left ventricular filling. *J Am Cardiol*. 1998;82(6):779-85.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux A, Flechskamse FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):107-33.
12. Vanderheyden M, Bartunek J, Verstreken S, Mortier L, Oh JK, Smiseth OA, et al. Non invasive assessment of coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: hemodynamic correlations. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(1):47-53.
13. Dini FL, Ghiadoni L, Conti U, Stea F, Buralli S, Taddei S, et al. Coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relation with left ventricular wall stress, natriuretic peptides, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):354-36.
14. Lima M, Mathias J W, Tsutsui J, Sbrano JC, de la Cruz VY, Abduch MC, Lima MS, et al. Prognostic value of coronary and microvascular flow reserve in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(3):278-87.
15. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027-35.
16. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res*. 1991;69(1):107-15.
17. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SQ, Terrovitis JV, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(17):1391-8.
18. Fang ZY, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J*. 2002;143(3):383-90.
19. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Felon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):788-97.