

Reserva de Fluxo Coronariano e Padrão de Disfunção Diastólica em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada

Coronary Flow Reserve and Diastolic Dysfunction Pattern In Patients with Dilated Cardiomyopathy

Marta Fernandes Lima, Wilson Mathias Jr., Márcio Miguel Lima, João Cesar Sbrano, Jeane Mike Tsutsui
Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP¹; Grupo Fleury², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Introdução: Na cardiomiopatia dilatada (CMD) de origem não isquêmica uma reserva coronariana diminuída está associada a maior risco de morte e um dos possíveis mecanismos é o aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo.

Objetivo: Avaliar a reserva de fluxo coronariano (RFC) pela Ecocardiografia Transtorácica (ETT) e comparar com graus de função diastólica.

Métodos: Foram estudados 156 pacientes com CMD não isquêmica (101 homens, média etária 53 ± 12 anos) e disfunção sistólica importante. A função diastólica foi avaliada pelo fluxo transvalvar mitral, fluxo venoso pulmonar e Doppler tecidual, e classificada em: normal (Grau 0); alteração de relaxamento (Grau I); padrão pseudonormal (Grau II); restritivo com reversão à manobra de Valsalva (grau III); e restritivo sem reversão à manobra de Valsalva (Grau IV). A RFC foi determinada pelo fluxo obtido com o Doppler pulsado na artéria descendente anterior e calculada como a relação entre a velocidade diastólica máxima durante a hiperemia (dipiridamol, 0,84 mg/Kg) e no basal.

Resultados: Todos os pacientes apresentavam disfunção sistólica importante, fração de ejeção média de $25,3 \pm 5,7\%$; 86 pacientes (55%) apresentavam função diastólica grau 0 ou I, enquanto 70 pacientes (45%) apresentavam disfunção diastólica graus II, III e IV. A exequibilidade da medida de RFC foi de 90,4%. A RFC foi significativamente maior nos pacientes com função diastólica 0 ou I ($2,2 \pm 0,5$) do que nos pacientes com disfunção diastólica graus II, III e IV ($1,9 \pm 0,5$; $p < 0,001$).

Conclusões: A RFC apresenta-se reduzida em pacientes com CMD de origem não isquêmica e graus avançados de disfunção diastólica. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015; 28(1):30-35)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Dilatada; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Disfunção Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca/Mortalidade.

Summary

Introduction: In patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM), decreased coronary flow reserve is associated with increased risk of death and one of the possible mechanisms is the increased left ventricular filling pressures.

Objective: To evaluate the coronary flow reserve (CFR) by transthoracic echocardiography (TTE) and compare it with degrees of diastolic function in patients with DCM.

Methods: We studied 156 patients with DCM (101 men, mean age 53 ± 12 years) and severe systolic dysfunction. Diastolic function was assessed by mitral inflow, pulmonary venous flow and tissue Doppler, and classified as normal (grade 0), impaired relaxation pattern (Grade 1), pseudonormal pattern (Grade 2), reversible restrictive pattern during Valsalva maneuver (Grade 3) and irreversible restrictive pattern during Valsalva maneuver (Grade 4). The CFR was determined by pulsed Doppler in left anterior descending coronary artery and calculated as the ratio of the maximum diastolic velocity during hyperemia (dipyridamole, 0.84 mg/kg) and baseline.

Results: All patients had significant systolic dysfunction, with mean left ventricular ejection fraction of $25.3 \pm 5.7\%$. 86 patients (55%) had grade 0 or 1 diastolic function while 70 patients (45%) had grades II, III or IV of diastolic dysfunction. The feasibility of CFR obtained by TTE was 90.4%. The CFR was significantly higher in patients with diastolic dysfunction 0 or 1 (2.2 ± 0.5) than in patients with diastolic dysfunction grades II, III or IV (1.9 ± 0.5 , $p < 0.001$).

Conclusion: CFR is reduced in patients with nonischemic DCM and advanced degrees of diastolic dysfunction. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015; 28(1):30-35)

Keywords: Cardiomyopathy, Dilated; Fractional Flow Reserve, Myocardial; Ventricular Dysfunction, Left; Heart Failure/Mortality.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: Jeane Mike Tsutsui

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artigo recebido em 20/09/2014; revisado em 10/12/2014; aceito em 04/11/2014.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150005

Introdução

A reserva de fluxo coronariano é frequentemente diminuída na cardiomiopatia dilatada (CMD) de origem não isquêmica e representa um risco relativo três vezes maior de morte e/ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca progressiva¹. Os mecanismos responsáveis por essa alteração não estão ainda totalmente elucidados. Três razoáveis fatores isoladamente, ou em conjunto, podem contribuir para essa redução: disfunção microvascular; hipertrofia miocárdica; e aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo^{1,2}. Tradicionalmente, a reserva de fluxo coronariano é utilizada para avaliar funcionalmente a doença arterial coronariana³. O cálculo desse parâmetro só era possível por meio de medidas invasivas como técnicas de termodiluição, *clearance* de gases, implantação cirúrgica de fluxômetros e Doppler intracoronariano. Atualmente, com os avanços nas técnicas de ecocardiograma com Doppler e o surgimento dos agentes de contraste ultrassônico, é possível visibilizar as artérias coronarianas epicárdicas por via transtorácica e, por medida da velocidade de fluxo antes e após vasodilatação máxima, calcular a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC)⁴⁻⁵. Vale ressaltar que esse parâmetro está sendo cada vez mais incorporado à rotina do laboratório de ecocardiografia para avaliação da microcirculação em diversas situações clínicas, fora do contexto da doença arterial coronariana obstrutiva⁶⁻⁷. A ecocardiografia se constitui em uma ferramenta amplamente disponível e de grande utilidade para avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes com CMD⁸. Sabemos de antemão que, nesses pacientes, os índices de função diastólica exprimem com maior fidelidade as pressões de enchimento e correlacionam-se mais com os sintomas de intolerância ao exercício do que a própria fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁹.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi comparar a RVFC obtida pela ecocardiografia transtorácica com categorias de função diastólica em pacientes com CMD de origem não isquêmica.

Método

Pacientes

Foram incluídos pacientes com CMD de origem não isquêmica com disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo (fração de ejeção $\leq 35\%$) e coronárias angiograficamente normais ao estudo hemodinâmico realizado no período de até cinco anos da inclusão no estudo. Os critérios de exclusão foram: idade <18 anos e >75 anos, arritmias malignas nos últimos trinta dias, doença concomitante de mau prognóstico como câncer, miocardite aguda, valvopatia aórtica e estenose mitral significativas, cardiopatia congênita, bloqueio atrioventricular avançado, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de derivados da xantina nas últimas 24 horas precedentes ao exame e recusa do paciente em participar do protocolo. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico com equipamento comercialmente disponível (IE 33, Philips Medical Systems), equipado com transdutores setoriais de banda larga 2,5-3,5 MHz utilizando tecnologia de segunda harmônica. Os diâmetros das cavidades foram medidos pelo modo M ou bidimensional obtidos pelo plano paraesternal eixo longo. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método de Simpson, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia¹⁰. A função diastólica foi avaliada pelo Doppler convencional da valva mitral e das veias pulmonares e pelo Doppler tecidual ao nível do anel mitral, medial e lateral. Para sua quantificação foi seguido o algoritmo para pacientes com disfunção sistólica¹¹ (Figura 1), e classificada nas seguintes categorias: Grau 0 (função diastólica normal); Grau I (alteração do relaxamento); Grau II (padrão pseudonormal); Grau III (restritivo com reversão à manobra de Valsalva); e Grau IV (restritivo sem reversão à manobra de Valsalva). Todos os pacientes realizaram ecocardiograma sob estresse com dipiridamol na dose máxima de 0,84 mg/Kg durante dez minutos com critérios de interrupção caso ocorresse intolerância ao exame, hipotensão caracterizada por uma queda na pressão arterial de 30 mmHg, alterações da motilidade de parede e ao final do protocolo. A velocidade do fluxo coronariano foi obtida pela janela apical duas câmaras modificada, com a amostra de Doppler pulsado posicionada no segmento médio distal da artéria descendente anterior (ADA). Para essa avaliação foi utilizado transdutor setorial com frequência 5-8 MHz orientado com mapeamento de fluxo em cores. Agentes de contraste ultrassônico foram utilizados para realce do sinal Doppler, estando disponível o PESDA (*Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose and Albumin*) ou Definity® (Lantheus). As curvas espectrais de velocidades de fluxo foram obtidas pelo Doppler pulsado com o volume de amostra de 2 mm posicionado na porção médio distal da ADA, tanto em repouso como durante a infusão de dipiridamol. Foi medida a velocidade máxima do componente diastólico e foi feita uma média de pelo menos três batimentos, selecionando-se as curvas com maior nitidez. A RVFC foi calculada pela relação entre a velocidade diastólica máxima durante o período de hiperemia (dipiridamol 0,84 mg/Kg) e a velocidade diastólica máxima na condição basal (Figura 2).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as categóricas, como proporções. Foi utilizado o teste t-Student para comparação da RVFC entre os dois grupos definidos (Graus 0 e I versus Graus II, III e IV), já que os dados apresentaram distribuição normal (verificado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). Para o estudo da homogeneidade das amostras, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação da idade, e teste qui-quadrado para as demais variáveis, todas categóricas. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

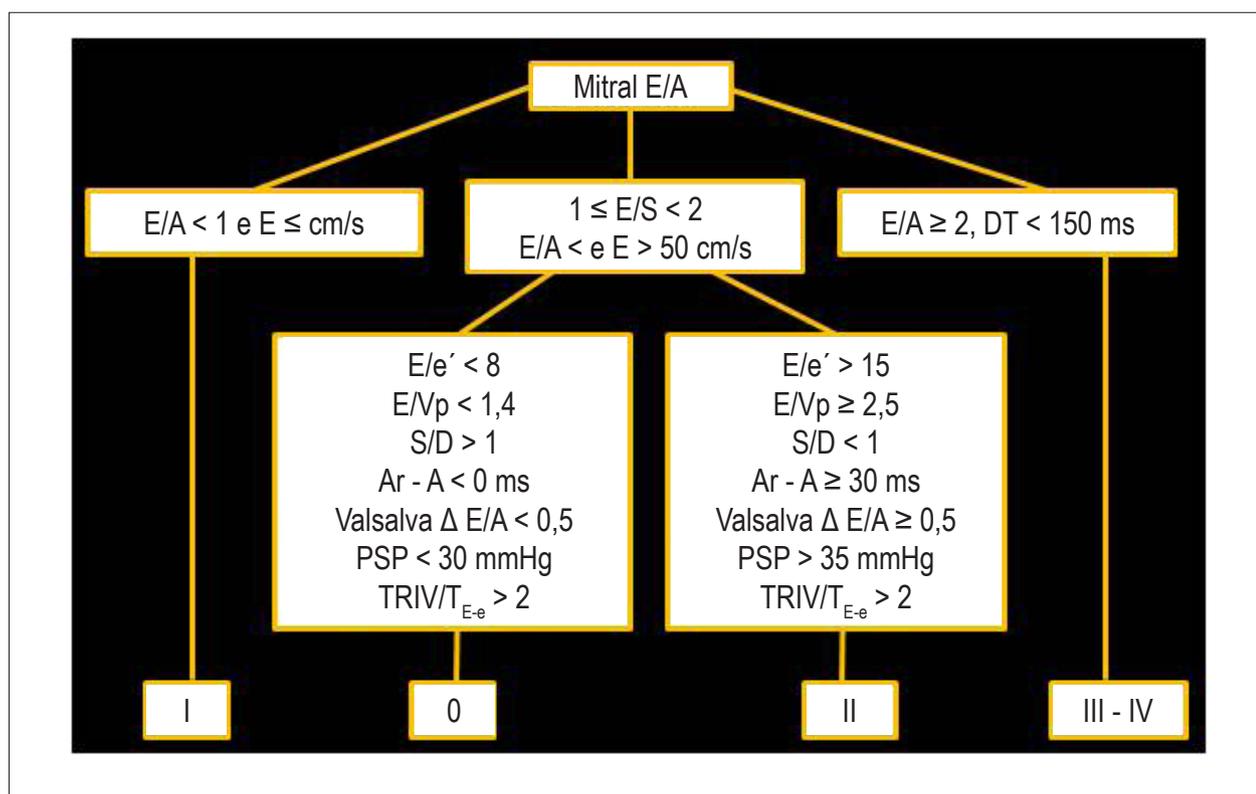


Figura 1 – Algoritmo para classificação da função diastólica. DT: tempo de desaceleração da onda E; Vp: velocidade de propagação da valva mitral; Ar: onda A reversa pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; PSP: pressão sistólica de artéria pulmonar; T_{E-e}: diferença do tempo entre a onda E e e' do anel mitral em relação ao QRS. Reproduzido com permissão de Nagueh e cols.¹¹

Resultados

No total foram estudados 156 pacientes portadores de CMD de origem não isquêmica. A Tabela 1 mostra as características clínicas e ecocardiográficas da população do estudo. Desses, 101 eram homens com média etária de 53,22 anos ± 12,22. A etiologia da CMP foi: hipertensiva (47%), chagásica (19%), alcoólica (21%) e idiopática (17%). De acordo com a classe funcional da New York Heart Association (NYHA), 24% apresentavam-se em classe I, 47% em classe II, e 29% em classe III. Todos os pacientes apresentavam disfunção sistólica importante com fração de ejeção média de 25,34 ± 5,77%.

Para análise dos dados dividimos os pacientes em dois grupos: Grupo A, aqueles com função diastólica normal e com disfunção diastólica grau I (86 pacientes, sendo 21 com função diastólica normal e 65 com disfunção diastólica grau I); e Grupo B, aqueles com disfunção diastólica graus II, III e IV (70 pacientes, sendo 44 com disfunção diastólica grau II, 18 grau III e 8 grau IV). Não houve significância estatística entre os dois grupos quanto a idade, sexo e medicação em uso. No Grupo A, 27 pacientes estavam em NYHA classe I; 40, em classe II; e 19, em classe III. No Grupo B, 11 pacientes estavam em NYHA classe I; 33, em classe II; e 26, em classe III. Quanto à etiologia houve uma maior prevalência de chagásicos no grupo B. A RVFC foi significativamente maior nos pacientes do grupo A (2,2 ± 0,52) do que nos do grupo B (1,8 ± 0,49) p < 0,001. A

exequibilidade da medida da RVFC foi maior no grupo A do que no grupo B (94% versus 84%, respectivamente, p < 0,05). No grupo A, 5 pacientes apresentaram sintomas (arritmia, hipotensão ou mal-estar) durante a infusão de dipiridamol levando a interrupção do exame; enquanto no grupo B, 11 pacientes apresentaram sintomas.

Discussão

Nosso estudo demonstrou que a RVFC apresenta-se menor nos pacientes com CMD não isquêmica com graus mais avançados de disfunção diastólica. Esse achado corrobora a hipótese de que na CMD a RFC reduzida está relacionada a um aumento do estresse de parede, e que a isquemia miocárdica, principalmente nas camadas subendocárdicas, pode ser responsável pela deterioração clínica e da função ventricular.

Vanderheyden e cols.¹² avaliaram pacientes com CMD idiopática e demonstraram que RVFC obtida pela ecocardiografia transesofágica correlacionou-se negativamente com parâmetros hemodinâmicos invasivos como pressão de átrio direito, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e pressão capilar pulmonar. A redução dessa reserva se deu por um aumento do fluxo coronariano basal, mais do que uma redução do fluxo hiperêmico. Neste estudo, a velocidade de fluxo coronariano basal estava mais elevada nos doentes em relação ao grupo

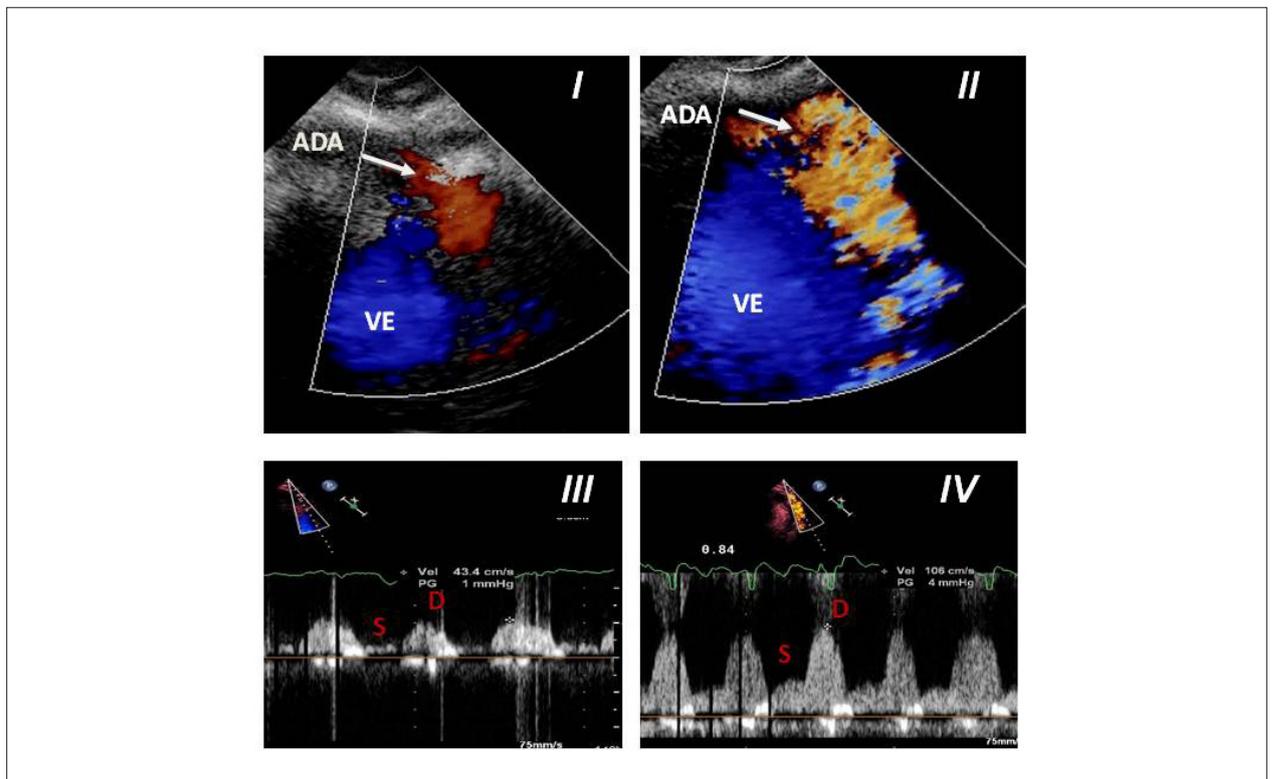


Figura 2 – Cálculo da reserva de velocidade de fluxo coronário. PAINEL I e II: mapeamento de fluxo em cores da artéria descendente anterior por via transtorácica em repouso e após a infusão de dipiridamol respectivamente. PAINEL III e IV: doppler pulsátil da artéria descendente anterior em repouso e após a infusão de dipiridamol respectivamente. ADA: artéria descendente anterior. VE: Ventrículo esquerdo. S: Componente sistólico do fluxo coronário. D: Componente diastólico do fluxo coronário. RVFC: Reserva de velocidade de fluxo coronariano.

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

controle e correlacionou-se positivamente com o estresse diastólico meridional do ventrículo esquerdo, sinalizando o resgate da microcirculação com persistente vasodilatação ante maior demanda metabólica. Na mesma direção, o estudo de Dini e cols.¹³ mostrou uma forte correlação da RVFC obtida pela ecocardiografia transtorácica com os níveis plasmáticos de peptídeo atrial natriurético, um peptídeo neuro-hormonal que reflete da mesma maneira condições de aumento das pressões de enchimento.

A hipertrofia miocárdica pode reduzir a reserva de fluxo coronariano por mecanismos como crescimento vascular inadequado relativo ao aumento da massa cardíaca e compressão dos vasos intramurais por aumento da resistência extravascular. Demonstramos, em estudo prévio, que em nossa série o índice de massa não foi significativamente associado a eventos na análise univariada¹⁴. Nesses pacientes, o aumento da massa é determinado principalmente por dilatação com disposição dos sarcômeros em série levando a aumento da espessura miocárdica. Nessa situação, a hipertrofia se constitui em um mecanismo compensatório por reduzir o estresse de parede. Ao analisar nossos dados, a redução da RVFC ocorreu principalmente por redução do fluxo hiperêmico, um indicador de disfunção microvascular, achados esses

concordantes com o estudo de Neglia e cols.¹, que avaliou pacientes com CMD idiopática utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Ele demonstrou que a redução do fluxo miocárdico foi um preditor de mau prognóstico independentemente do grau de comprometimento funcional do ventrículo esquerdo. No acompanhamento, o fluxo coronariano basal não diferiu estatisticamente entre os pacientes com e sem eventos, ao passo que o fluxo hiperêmico com dipiridamol, e consequentemente a reserva de fluxo, foi significativamente menor naqueles pacientes que desenvolveram a forma progressiva da doença.

Embora a velocidade de fluxo basal de nossos pacientes tenha apresentado um valor médio ligeiramente mais alto, não teve significância estatística entre os dois grupos relacionados à função diastólica. Esses resultados suportam a hipótese de que a isquemia miocárdica repetitiva e a hipoperfusão miocárdica crônica atribuídas à disfunção microvascular tenham um papel fisiopatogênico responsável pela progressão da dilatação e disfunção ventricular. Segundo Cecchi e cols.¹⁵, a disfunção microvascular pode representar uma via comum levando a progressão da doença em diferentes cardiopatias, incluindo condições como estenose valvar aórtica e doença cardíaca hipertensiva. Os mecanismos responsáveis por disfunção

Tabela 1 – Características clínicas e ecocardiográficas

Dados clínicos	Grupo A (DD Graus 0-I) N = 86	Grupo B (DD Graus II-III-IV) N = 70	Valor p
Idade (anos)	54,4 ± 12,1	51,7 ± 12,4	0,17
Sexo Masculino	55 (64%)	46 (65%)	0,82
Etiologia			
Hipertensiva	46 (53%)	28 (40%)	0,09
Idiopática	13 (15%)	13 (18%)	0,57
Chagásica	11 (12%)	18 (27%)	0,04
Alcoólica	19 (22%)	14 (20%)	0,75
Medicação em uso			
IECA/BRA	83 (96%)	64 (91%)	0,19
Diurético	76 (88%)	60 (86%)	0,62
Betabloqueador	80 (93%)	64 (92%)	0,71
Digital	34 (40%)	30 (43%)	0,67
Dados ecocardiográficos			
Fração de ejeção VE (%)	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
AE (mm)	42,58 ± 6,07	48,12 ± 6,32	< 0,01
Velocidade ADA basal cm/s	38,82 ± 10,87	40,07 ± 11,01	0,50
Velocidade 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: inibidores da enzima de conversão da antiotensina I; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; AE: átrio esquerdo; ADA: artéria descendente anterior; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronariano.

microvascular nesse grupo de pacientes são: diminuição da densidade de microvasos; aumento do espaço intercapilar; fibrose intersticial e perivascular; hipertrofia da camada média com remodelamento arteriolar; e disfunção endotelial¹⁶⁻¹⁸.

Todos os nossos pacientes apresentavam disfunção sistólica importante, e ao contrário da maioria dos estudos prévios que abordaram principalmente indivíduos com etiologia idiopática, nossa série foi composta por um grande contingente de chagásicos¹⁹, ou seja, incluímos pacientes em estágios avançados da doença, quando não é possível identificar o possível gatilho no mecanismo de interação recíproca entre depressão de fluxo miocárdico e função miocárdica. No estudo de Neglia e cols.¹, foram avaliados pacientes com menor gravidade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50% e estado funcional classe I (NYHA), o que tornou possível determinar o poder preditivo independente da RVFC na evolução da doença. Nossos dados também são consistentes ao identificar outros determinantes de disfunção diastólica grave, entre eles a fração de ejeção e o tamanho do átrio esquerdo. Nesses pacientes o tamanho do átrio esquerdo reflete cronicamente não somente a disfunção diastólica, mas

também a repercussão da regurgitação mitral, parâmetros esses que pontualmente apresentam grande variabilidade por influência de cargas.

Estudo recente¹⁴, com o objetivo de avaliar o valor prognóstico da reserva de fluxo miocárdico obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com CMD de origem não isquêmica, demonstrou numa análise multivariada que a reserva β e o diâmetro do átrio esquerdo foram preditores independentes de morte e transplante cardíaco. No entanto, no modelo incremental de risco, a reserva β acrescentou informação sobre variáveis clínicas, fração de ejeção e diâmetro do átrio esquerdo. Por último, a RVFC teve uma exequibilidade ligeiramente menor nos pacientes com maior comprometimento da função diastólica. Nesse grupo estão os pacientes mais graves, com maior probabilidade de desenvolverem alterações do ritmo cardíaco e intolerância à infusão de dipiridamol.

Limitação

Nossa série se constituiu de pacientes com CMD com etiologia heterogênea que pode representar por si um viés. Na avaliação da função diastólica não utilizamos variáveis com análise de espectro contínuo, o que daria maior robustez em termos de correlação

em razão da grande incidência de arritmias e alterações de condução apresentada pelos pacientes, e achamos por bem categorizá-la, ao invés de confiar em um único parâmetro.

Conclusão

A RVFC obtida pela ecocardiografia transtorácica é um método exequível na avaliação de pacientes com CMD de origem não isquêmica. A RVFC apresenta-se menor em estágios avançados de disfunção diastólica identificando nesse grupo de pacientes aqueles com mais alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca progressiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sbano JC, Tsutsui JM; Obtenção de dados: Lima MF, Lima MM; Análise e interpretação dos dados: Lima MF, Lima MM; Análise estatística:

Referências

1. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambucetti 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 physiologic 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 pathophysiological 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 JÁ, 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, Chiadoni 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, Sbano 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, Chiriaci 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 etiologic factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):788-97.

Lima MF; Obtenção de financiamento: Mathias Jr W, Sbano JC; Redação do manuscrito: Lima MF, Mathias Jr W, Tsutsui JM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mathias Jr W, Tsutsui JM.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Marta Fernandes Lima pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.