

Remodelação Ventricular Pós-Infarto do Miocárdio: Conceitos e Implicações Clínicas

Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: Concepts and Clinical Implications

Leonardo A. M. Zornoff, Sergio A. R. Paiva, Daniella R. Duarte, Joel Spadaro

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP -Brasil

Após infarto agudo do miocárdio, o processo de remodelação se caracteriza, clinicamente, por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda, a dilatação ventricular é consequência do processo de expansão do infarto, enquanto a dilatação cavitária tardia é consequência do processo de hipertrofia excêntrica.

A remodelação ventricular desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção do ventrículo, após o infarto. Ao reagir a determinada agressão, as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo vão resultar em deterioração da capacidade funcional do coração, em longo prazo, e conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e/ou morte súbita. Os mecanismos propostos para explicar o aparecimento da disfunção ventricular são complexos, mas destacam-se: modificações no trânsito de cálcio, alterações da via beta-adrenérgica, alterações das proteínas contráteis, aumento da morte celular, acúmulo de colágeno, alterações das metaloproteases, aumento do estresse oxidativo, déficit energético, alterações das proteínas do citoesqueleto, da membrana e da matriz e alterações da geometria ventricular. Adicionalmente, a remodelação está associada a maior prevalência de ruptura cardíaca, arritmias e formação de aneurismas, após o infarto.

A remodelação, portanto, está associada a pior prognóstico pós-infarto. Desse modo, o entendimento desse processo é crítico, pois a evolução da remodelação pode ser modificada por meio de diversas intervenções terapêuticas.

Histórico

O termo remodelação, remodelamento ou remodelagem, foi usado, pela primeira vez em relação à isquemia miocárdica, em 1982, por Hockman e Buckey, em discussão sobre a substituição do tecido necrótico infartado por tecido cicatricial¹. Em 1985, Janice Pfeffer foi a primeira pesquisadora a utilizar o termo remodelação no contexto atual. No modelo de infarto experimental em ratos, remodelação foi

Palavras-chave

Remodelação ventricular, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, disfunção ventricular.

Correspondência: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu / Departamento de Clínica Médica

- Distrito de Rubião Jr, s/n, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br

Artigo enviado em 14/08/2007; revisado enviado em 14/01/2008; aceito em 26/02/2008.

usada para caracterizar o aumento da cavidade ventricular esquerda². Nos anos seguintes, a palavra foi utilizada, esporadicamente, em artigos sobre alterações morfológicas após o infarto agudo do miocárdio (IAM). Em 1990, Pfeffer e Braunwald³ publicaram revisão sobre a remodelação após o IAM, e a expressão foi cunhada para caracterizar alterações morfológicas após o infarto, caracteristicamente o aumento da cavidade ventricular. Nesse artigo, os autores enfatizavam que o processo de remodelação resultava em disfunção ventricular³. Nos anos seguintes, o termo remodelação foi amplamente aplicado, abrangendo grande variedade de situações clínicas. Em 2000, ocorreu fórum internacional que definiu a remodelação como variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada agressão (fig. 1)^{4,5}.

Caracterização da remodelação pós-IAM

Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do colágeno interfibrilar. A perda desse tecido de sustentação torna a região mais propensa a distensão e, conseqüentemente, mais suscetível a deformações. Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. Como consequência, há afinamento da região atingida e dilatação da



Fig. 1 - História natural da remodelação ventricular.

cavidade. Essa dilatação ventricular aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da parede infartada, é denominada expansão do infarto^{1,6}.

Cronicamente, deve-se considerar que, em corações normais, tanto a tensão sistólica como a diastólica são máximas na região medial do ventrículo, de valor intermediário na base e mínima no ápice. Já em corações infartados, conseqüentemente à expansão, o ventrículo perde sua forma elíptica normal, assumindo configuração esférica. Nesse novo formato, há aumento importante da tensão parietal no ápice, de forma a igualá-la aos valores da região medial, embora aqui também ocorra aumento de seus valores. Além dessa redistribuição de forças, verifica-se aumento significativamente maior da tensão parietal na diástole do que na sístole. Acredita-se que o aumento desse estresse estimularia a replicação dos sarcômeros, preferencialmente em série. Comumente, em razão da interação desses fatores, a relação raio da cavidade/espessura da parede aumenta, caracterizando a hipertrofia ventricular do tipo excêntrica^{3,4,7}. Assim, essa dilatação ventricular crônica, secundária à hipertrofia excêntrica, seria uma adaptação que permitiria a manutenção da função ventricular, em contraposição ao aumento do estresse parietal (fig. 2).

Dessa forma, após o infarto agudo do miocárdio, o processo de remodelação se caracteriza, clinicamente, por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda, a dilatação ventricular é conseqüência do processo de expansão do infarto, enquanto a dilatação cavitária tardia é conseqüência do processo de hipertrofia excêntrica.

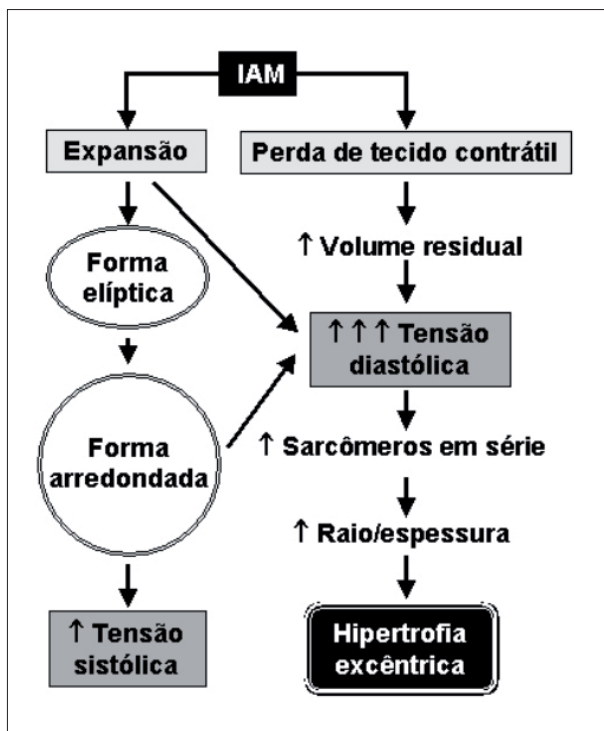


Fig. 2 - Remodelação do ventrículo esquerdo na fase crônica.

Conseqüências da remodelação

Na fase aguda do IAM, em decorrência do afilamento e crescimento da parede infartada, prevalece o conceito de que a referida expansão predispõe ao aparecimento de ruptura ventricular, bem como representa o substrato anatômico para a posterior formação de aneurismas³.

Em relação aos aspectos funcionais, devemos considerar que após o IAM, em decorrência da perda de tecido muscular, é comum ocorrer queda do volume ejetado, com aumento do volume sistólico final e diastólico final do VE. Esse processo resulta em aumento da tensão diastólica (pré-carga) e dilatação ventricular. Pela ação do mecanismo de Frank-Starling, a contratilidade tende a ser restaurada, restabelecendo, numa fase inicial, as pressões de enchimento ventricular.

Cronicamente, entretanto, o processo de remodelação ventricular desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir a determinada injúria, as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo vão resultar em deterioração da capacidade funcional do coração, em longo prazo, e conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e/ou morte súbita^{3-5,7}.

Apesar de prevalecer o conceito de que a remodelação ventricular resulte em deterioração progressiva da função ventricular, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão completamente esclarecidos. Independentemente do estímulo, uma das características mais marcantes da remodelação é a modificação do padrão de expressão de diversas proteínas, com o aumento ou a re-expressão de genes do período fetal. As causas e as possíveis vantagens ou desvantagens desse comportamento ainda não estão suficientemente esclarecidas. Aceita-se, entretanto, que a expressão genética fetal seja tanto um marcador quanto possa estar relacionada aos mecanismos propriamente envolvidos na progressão do processo de remodelação, até o aparecimento da disfunção ventricular^{5,8}.

A seguir, serão discutidos alguns dos potenciais fatores envolvidos na deterioração progressiva da função ventricular, no coração remodelado.

Trânsito de cálcio

O trânsito de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é um processo ativo, complexo, que envolve a participação de vários componentes. Por exemplo, sistemas de membrana e intracelulares de cálcio (canais tipo-L, rianodina, calsequestrina) regulam a quantidade de cálcio ofertado às proteínas contráteis durante o processo de contração. Da mesma forma, a ativação da calmodulina quinase e a fosforilação da fosfolambam estimulam enzimas (SR-Ca⁺⁺-ATPase ou SERCA-2) responsáveis pela maior captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, promovendo melhora do relaxamento⁹.

Em situações de remodelação e disfunção ventricular, existem evidências de diversas alterações no trânsito de cálcio, como modificações dos canais-L, receptores da rianodina, diminuição da atividade da calsequestrina e calmodulina quinase, redução na fosforilação da fosfolambam e redução na atividade da SERCA-2⁹.

Alterações da via beta-adrenérgica

A interação das catecolaminas com o seu receptor, seguida da conversão do estímulo extracelular em resposta intracelular, é denominada via beta-adrenérgica¹⁰. O estímulo extracelular age sobre os receptores β_1 e β_2 que, mediado por proteína reguladora (proteína G) interage com o efetor, ativando ou inibindo a produção de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) e de quinases. A atividade da adenil ciclase é modulada por duas proteínas G: a Gs, com capacidade de estimular a ativação da adenil ciclase e a Gi, que é capaz de inibir essa ativação. A ativação da proteína Gs e do complexo AMPC/quinase promove aumento do cálcio citosólico, resultando em efeito inotrópico positivo.

Em condições patológicas, em que ocorre remodelação, foram identificadas diversas alterações na via beta-adrenérgica: diminuição da concentração de receptores β_1 , aumento da concentração de receptores β_2 , diminuição dos níveis de proteína Gs, aumento dos níveis de proteína Gi e redução da atividade da adenil ciclase. Portanto, a exemplo do que ocorre com o trânsito de cálcio, a via beta-adrenérgica provavelmente desempenha papel crítico na deterioração da função cardíaca no coração remodelado¹⁰.

Alterações das proteínas contráteis

O processo de remodelação ventricular caracteriza-se por alterações na miosina, a principal proteína contrátil, composta de um par de cadeias pesadas (α e β) e dois pares de cadeias leves. Dependendo da composição das cadeias, podemos identificar três isoenzimas (V1, V2 e V3) no miocárdio de diferentes espécies. Essas isoenzimas possuem os mesmos pares de cadeias leves, variando apenas em relação à composição das cadeias pesadas ($\alpha\alpha$ nas V1, $\alpha\beta$ nas V2 e $\beta\beta$ nas V3). A capacidade ATPásica da miosina depende de sítios ativos localizados nas cadeias pesadas, e a fração α possui maior capacidade ATPásica. Portanto, a composição das isoenzimas determina a capacidade contrátil do miócito. Durante a remodelação, além de haver predomínio da forma fetal das cadeias leves da miosina, usualmente ocorre aumento da isoforma V3, acompanhado de diminuição da isoforma V1⁸.

Morte celular

Podemos identificar três mecanismos de morte do miócito: apoptose, ou morte celular programada, autofagia e necrose. A participação dos três diferentes mecanismos de morte celular na deterioração da função cardíaca vem sendo estudada em diversos modelos¹¹. No entanto, a exata participação ou contribuição dos diferentes mecanismos de morte celular, no processo de remodelação e disfunção ventricular, ainda é controversa. A despeito desse fato, aceita-se que a perda progressiva de miócitos esteja presente em vários modelos de remodelação ventricular e pode participar da deterioração da função, após o IAM¹².

Fibrose

Os miócitos representam apenas 30% do número total de células miocárdicas. Circundando e interligando todas essas estruturas há uma complexa e organizada rede de

colágeno. As fibras de colágeno encontradas no interstício são predominantemente dos tipos I e III (95% do colágeno total). As principais funções dessa rede são: regular a apoptose, resistir a deformações patológicas, manter o alinhamento das estruturas e regular a distensibilidade cardíaca e a transmissão de força, durante o encurtamento da fibra cardíaca. O tecido colágeno, portanto, é um importante modulador tanto da função cardíaca diastólica quanto da função sistólica¹³.

Existe ampla documentação de que, após o IAM, há acúmulo de colágeno (fibrose) nas áreas remotas ao infarto. Nessa condição, a fibrose está associada à deterioração da função ventricular¹³.

Alterações das metaloproteases

Usualmente, as fibras colágenas são firmemente justapostas, com fortes ligações químicas e resistentes à degradação causada pela maioria das proteases. Algumas enzimas, entretanto, têm atividade colagenolítica, entre as quais se destacam as metaloproteases. Essas enzimas encontram-se em formas inativas (proenzima latente), podendo ser ativadas por uma série de estímulos: mecânicos, isquêmicos, angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, fator de necrose tumoral, interleucina 1, entre outros¹⁴.

A quebra da rede de colágeno interfibrilar pode ter inúmeras conseqüências, tanto na arquitetura quanto na função ventricular. Por exemplo, em ratos com infarto agudo do miocárdio, o aumento da atividade das metaloproteases foi acompanhado de dilatação ventricular progressiva. Da mesma forma, a inibição farmacológica das metaloproteases, em animais com IAM, atenuou o processo de remodelação, com conseqüente preservação funcional^{15,16}. Os dados disponíveis, portanto, sugerem participação importante das metaloproteases na remodelação e disfunção ventricular secundária ao IAM.

Aumento do estresse oxidativo

Já está bem documentado que o IAM resulta em aumento de estresse oxidativo. São várias as procedências das espécies reativas de oxigênio, dentre as quais destacam-se: transportadores de elétrons mitocondriais, sistema NADPH oxidase, atividade da cicloxigenase, citocromo P450, glicose oxidase, xantina oxidase, lipoxigenase e degradação das catecolaminas¹⁷. As espécies reativas atuariam diversos sinalizadores celulares que, na fase aguda, participariam do processo inflamatório e da cicatrização da região infartada. Cronicamente, entretanto, o estresse oxidativo induziria remodelação por resultar em disfunção mitocondrial, ativação das metaloproteases, fibrose, hipertrofia e morte celular¹⁸⁻²⁰.

Déficit energético

Outro fator potencialmente responsável pela alteração da função cardíaca no coração remodelado é o déficit energético, que resulta do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Em condições normais, os ácidos graxos livres (AGL) são o principal substrato energético do coração, com participação variando de 60% a 90%. Por meio de processo de β -oxidação, metabólitos dos AGL participam da produção de ATP nos transportadores de elétrons na mitocôndria. Após

a produção, a energia produzida é estocada e transportada na forma de fosfocreatina. Já foram identificadas diversas alterações do metabolismo energético na remodelação, que se manifestam com diminuição da produção de energia: diminuição na utilização dos AGL e aumento da utilização de glicose como substrato energético, diminuição da β -oxidação e alterações funcionais mitocondriais. Essas alterações estão associadas à diminuição dos níveis de fosfocreatina que, como dito anteriormente, representa a forma na qual o ATP é estocado^{21,22}. Como consequência, todas as proteínas miocárdicas com capacidade ATPásica, como as da cadeia pesada da miosina e as responsáveis pela captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, podem apresentar déficits em suas funções, com deterioração tanto da função cardíaca sistólica quanto da diastólica⁵.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Na fisiopatologia do processo de remodelação pós-IAM, merece destaque a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{4,5,23,24}. A ativação desse sistema estimula vias de sinalização intracelulares com consequente aumento da síntese proteica em miócitos e fibroblastos causando hipertrofia celular e fibrose. Outros efeitos seriam o aumento da permeabilidade dos vasos, ativação de fatores de crescimento, ativação das metaloproteases, sobrecarga hemodinâmica por vasoconstrição e retenção hídrica, aumento do estresse oxidativo e efeito citotóxico direto, levando à morte celular por necrose ou apoptose. Assim, o bloqueio do sistema renina-angiotensina é uma estratégia atraente para o tratamento da remodelação pós-infarto, como se verá adiante.

Outras alterações

Alterações das proteínas de membrana, da matriz e do citoesqueleto também podem acompanhar o processo de remodelação. Existem relatos de que no coração remodelado, alterações da tubulina, desmina, titina, integrinas, ADAM (*A Desintegrin And Metaloproteinase*), metaloproteases de membrana, trombospondina 2, osteopontina e tenascina C estão relacionadas à disfunção ventricular²⁵⁻²⁷. Portanto, alterações das proteínas do citoesqueleto, da membrana e da matriz celular poderiam participar da fisiopatologia da disfunção ventricular, que acompanha a remodelação após o IAM.

Adicionalmente, um dos principais mecanismos pelos quais o miócito se adapta a um determinado estímulo é o processo de hipertrofia. Nos últimos anos, estudos experimentais, após o infarto, verificaram que a contratilidade miocárdica dos animais infartados não apresentava alterações. Esse fenômeno ocorria apesar da presença de dilatação ventricular esquerda, acompanhada de sinais de disfunção e de insuficiência cardíaca, como congestão pulmonar. Os autores concluíram que, apesar da capacidade intrínseca do músculo na geração de força ser igual entre os animais com e sem infarto, os ratos infartados apresentavam função ventricular deprimida. Desse modo, o próprio processo de remodelação, pelas mudanças geométricas ocorridas, poderia comprometer a função global do coração^{28,29}.

Pelo exposto, a remodelação ventricular envolve uma série

de alterações morfológicas, em resposta a determinado estímulo ou injúria. Inicialmente, esse processo pode ser adaptativo, mas, em longo prazo, uma das consequências da remodelação seria o aparecimento de progressiva disfunção ventricular. Os mecanismos responsáveis pela deterioração funcional não estão completamente esclarecidos, mas podem incluir alterações genéticas, estruturais, bioquímicas e energéticas.

Fatores determinantes da remodelação ventricular

O processo de remodelação ventricular não ocorre de maneira homogênea após o IAM. A prevalência e a intensidade desse processo são influenciadas por quatro fatores:

1) Características morfológicas do infarto

Apesar de a remodelação incidir em diferentes tamanhos de lesão isquêmica, sua predominância é observada em infartos de maior tamanho. Da mesma maneira, parece haver, como pré-requisito, tamanho mínimo de lesão (16%-20%) para que ocorra a remodelação. Outro fator refere-se ao fato de que, em razão da grande curvatura ventricular e do afinamento da parede ântero-apical, a remodelação ocorre mais freqüentemente nessa região, tipicamente em infartos transmuralis^{3,30,31}.

2) Características da cicatrização

Nas fases iniciais pós-IAM ocorre aumento importante do colágeno na zona infartada. Inicialmente, há aumento do colágeno tipo III. Esse, reconhecidamente, apresenta menor resistência à deformação que o colágeno tipo I, mais duro, que é predominante em corações normais. Com o passar do tempo, há decréscimo do colágeno tipo III e elevação do tipo I. Admite-se que o colágeno neoformado seja menos rijo do que o colágeno maduro. Esse fato, associado à predominância do colágeno tipo III, determina período de potencial vulnerabilidade da cicatriz às eventuais forças deformantes. Portanto, a cicatriz do IAM é processo dinâmico e sensível a intervenções³². Como exemplo, a administração de AINH ou corticosteróides resultou em cicatrização mais lenta, tornando a região mais susceptível a deformações, com acentuação da expansão ventricular³.

3) Estresse hemodinâmico

Em relação ao estresse hemodinâmico, sabe-se que, durante a fase aguda do infarto, é comum ocorrerem flutuações das condições de carga com as quais o coração trabalha. Já está bem documentado que sobrecargas cardíacas interferem no processo de remodelação³⁻⁵. Por exemplo, em estudos experimentais, manobras como a constrição da aorta, infusão de metoxamina e exercício físico precoce resultaram em maior dilatação ventricular em comparação aos animais controle. Do mesmo modo, seres humanos com hipertensão arterial apresentaram intensificação do processo de remodelação³.

4) Moduladores

O infarto se caracteriza, em praticamente todos os casos, pelo aumento dos níveis de diversos moduladores, como angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, fator de crescimento transformador beta-1 e fator de crescimento símile-

insulina 1. Aceita-se que esse aumento tenha participação fisiopatológica, já que os diferentes moduladores regulam os eventos iniciais do infarto, como reação inflamatória e processo de cicatrização. Adicionalmente, eles resultam em efeitos hemodinâmicos e inotrópicos, que servem como contraposição à perda de tecido contrátil, contribuindo para a estabilização hemodinâmica dos pacientes. Em situações fisiológicas, os níveis dos moduladores voltam ao normal em aproximadamente uma semana. Em alguns casos, entretanto, os níveis desses fatores podem permanecer elevados. Modelos experimentais já determinaram que níveis aumentados dos moduladores podem tanto desencadear como regular a remodelação cardíaca^{33,34}.

História natural da remodelação ventricular

Após o infarto, cerca de 50% dos pacientes evoluem com algum grau de dilatação ventricular esquerda. Desses, 50% dos pacientes evoluem com aumentos progressivos da câmara ventricular, enquanto 50% permanecem estáveis. Dos pacientes que não apresentam dilatação na fase aguda, parcela ainda não definida de pacientes apresentará o processo de remodelação após semanas, meses ou anos após o insulto isquêmico³⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico da remodelação após o infarto, clinicamente, baseia-se na detecção do aumento da cavidade do ventrículo esquerdo. Para tanto, os métodos mais utilizados são o ecocardiograma, a ventriculografia e a ressonância magnética. Aceita-se que a ressonância magnética tem melhor sensibilidade para a detecção de alterações no diâmetro da cavidade ventricular esquerda. No entanto, em razão dos custos e exigências técnicas, sua aplicação clínica é ainda limitada. Por esse motivo, na prática clínica e mesmo em grandes ensaios clínicos, o método mais utilizado para o diagnóstico de remodelação é o ecocardiograma³⁶.

Outra forma de diagnóstico, por enquanto usado apenas em modelos experimentais e relatos clínicos isolados, baseia-se na detecção de marcadores celulares que caracterizam o genótipo fetal. Entre esses, podemos citar: alterações da cadeia pesada da miosina, com diminuição da α e aumento da β -miosina, aumento da α -actina, aumento dos peptídeos natriuréticos, diminuição do GLUT-4 e aumento do GLUT-1, diminuição da SERCA-2a e aumento da enzima conversora da angiotensina^{3-5,8,37}.

Diagnóstico diferencial

O deslizamento de feixes musculares, característicos da expansão do infarto, quando realizado de forma abrupta e intensa, pode resultar em dor precordial de variável magnitude. Outro aspecto a ser considerado é que, apesar da expansão não variar a quantidade de tecido necrótico, o deslizamento das fibras aumenta a superfície miocárdica infartada. Deste modo, pode ocorrer intensificação do supradesnivelamento do segmento ST nas derivações já comprometidas ou podem ocorrer alterações do segmento ST em derivações inicialmente não comprometidas. Adicionalmente, em casos extremos,

parcela de sangue pode ficar retida na região expandida durante a sístole, ocasionando diminuição do volume sistólico e comprometimento hemodinâmico³⁸.

Por essas razões, o principal diagnóstico diferencial da expansão é a extensão do infarto (tab. 1). Enquanto a expansão é evento freqüente (50%), a extensão ocorre em menos de 20% dos casos de IAM. A expansão se manifesta mais freqüentemente nos primeiros dias do infarto, em grandes infartos transmuralis da parede anterior, ao passo que a extensão pode ocorrer em qualquer situação. Entretanto, a principal distinção entre as duas complicações é que a extensão, por implicar novos focos de necrose, se acompanha de nova elevação enzimática³⁸.

Fatores de predição da remodelação

Como dito anteriormente, vários fatores favorecem o aparecimento da remodelação, e os mais importantes são: infartos grandes, transmuralis e anteriores, queda da fração de ejeção, ausência ou ineficácia de reperfusão, fenômeno do no-reflow, reoclusão coronária precoce, presença de hipertensão arterial e uso de AINH e corticoesteróide na fase aguda do IAM (tab. 2)^{3,4,35}. Recentemente, dados experimentais sugerem que o tabagismo poderia intensificar a remodelação pós-IAM³⁹. Do mesmo modo, recente estudo clínico sugere que altos valores basais de glicemia também podem predizer remodelação⁴⁰. Infartos pequenos, infartos subendocárdicos, infartos inferiores, reperfusão presente e mantida, avaliada pela resolução do segmento ST, microcirculação permeável, angina prévia, ausência de co-morbidades e certas medicações são fatores que previnem o aparecimento de remodelação^{3,4,35,41-43}.

Aspectos controversos sobre remodelação pós-IAM

Apesar de o tema remodelação ser um dos mais estudados dos últimos anos, pela sua relevância, vários aspectos permanecem controversos.

Em primeiro lugar, o infarto se caracteriza por morte de tecido cardíaco, que é substituído por tecido de cicatrização.

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial entre expansão e extensão do IAM

Variáveis	Expansão	Extensão
Presença de dor precordial	Pode apresentar	Pode apresentar
Alterações no ECG	Pode apresentar	Pode apresentar
Instabilidade hemodinâmica	Pode apresentar	Pode apresentar
Prevalência	50%-70%	20%
Tipo de IAM	Transmural	Independente do tipo
Localização preferencial	Parede anterior	Independente da parede
Tamanho do infarto	Grande	Independente do tamanho
Período	Primeiros dias	Independente do período
Elevação enzimática	Não	Sim

ECG - eletrocardiograma; IAM - infarto agudo do miocárdio. Adaptado de Hutchins³⁸.

Tabela 2 – Fatores de predição da remodelação após o IAM

Favorecem	Atenuam
Grandes infartos	Infartos pequenos
Infartos transmuralis	Infartos subendocárdicos
Infartos anteriores	Infartos inferiores/laterais
↓ Fração de ejeção	Fração de ejeção preservada
Ausência de reperfusão	Reperfusão eficaz
Reoclusão precoce	Permeabilidade coronária mantida
Comprometimento da microcirculação	Microcirculação íntegra
Ausência de colaterais	Circulação colateral funcionante
HAS, DM, tabagismo	Angina prévia
Medicações (AINH, corticoesteróides)	Medicações (IECA)

HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes melito; AINH - antiinflamatório; Não-hormonal; IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Assim, conceitualmente, todo coração infartado muda sua composição, ou seja, sofre remodelação. Do ponto de vista clínico, entretanto, como já discutido, o termo remodelação, após o infarto, é comumente utilizado para assinalar o aumento patológico da cavidade ventricular.

Outro aspecto a ser considerado é que, usualmente, o termo remodelação é utilizado para caracterizar adaptações patológicas. No entanto, nem sempre esse conceito se aplica. Por exemplo, como discutido anteriormente, 50% dos pacientes após o infarto evoluem com aumento da cavidade ventricular na fase aguda. Apenas metade desses pacientes, no entanto, apresenta aumento progressivo da cavidade e piora da função ventricular. Os outros pacientes permanecem estáveis, tanto morfológicamente quanto em relação à função. Esse fato sugere que, nesses pacientes, o aumento da cavidade pode ser adaptativo e sem conseqüências deletérias. Adicionalmente, existem diversos modelos de animais transgênicos que apresentam hipertrofia e dilatação ventricular em resposta a diferentes sobrecargas, mas sem sinais de disfunção ventricular ou comprometimento da sobrevivência⁴⁴. As evidências acumuladas até o presente, portanto, sugerem que, em determinadas situações, as alterações cardíacas características da remodelação podem ser adaptativas e contribuir para a manutenção da função ventricular, em resposta a determinados estímulos (remodelação adaptativa ou fisiológica). Adicionalmente, aceita-se que esse processo adaptativo seria modulado por vias de sinalização celulares diferentes (via da fosfatidil inositol 3-quinase) das vias envolvidas nas remodelações patológicas (fosfolipase C, proteína quinase C e calcineurina)⁴⁵⁻⁴⁷.

Finalmente, é importante ressaltar que o processo de remodelação é extremamente complexo, implicando em alterações genéticas, celulares e moleculares. As alterações morfológicas, como o aumento da cavidade pós-infarto, são apenas a forma pela qual os clínicos conseguem diagnosticar e estratificar o fenômeno. Assim, até recentemente, estratégias visando à reversão da remodelação tinham como foco apenas a regressão das alterações morfológicas. Por essa razão, até

o momento existem dúvidas se a regressão das alterações morfológicas se acompanha de reversão das alterações genéticas, bioquímicas e celulares. Dados mais recentes sugerem, no entanto, que com algumas intervenções em pacientes com insuficiência cardíaca, a redução da espessura da parede e do volume da cavidade do ventrículo esquerdo foi acompanhada de: diminuição do tamanho do miócito, recuperação do trânsito de cálcio, melhora do citoesqueleto e da via β -adrenérgica, redução da quantidade de colágeno e, possivelmente, alterações das vias intracelulares responsáveis pela remodelação⁴⁸. A reversão clínica da remodelação, portanto, parece ser evento real e é acompanhada de reversão das alterações fisiopatológicas que modulam esse processo.

Prevenção - atenuação - reversão da remodelação

Por atenuar tanto o tamanho do infarto quanto a transmuralidade, a reperfusão miocárdica eficaz e duradoura é a principal medida preventiva da remodelação. Por não influenciar as características da cicatrização, o AAS é a medicação antiinflamatória de escolha na fase aguda do IAM. Outra medida é a diminuição do estresse parietal do ventrículo esquerdo; assim, devemos evitar aumentos pressóricos na fase aguda do IAM.

Em relação às medicações específicas, estudos experimentais mostraram que o uso precoce dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) atenuava a remodelação^{2,49}. Essas observações foram confirmadas em estudos clínicos^{50,51}. Do mesmo modo, no modelo do rato, o uso precoce de antagonistas de receptores AT1 da angiotensina II atenuou a remodelação e reduziu a mortalidade pós-IAM⁵². Posteriormente, estudos clínicos não encontraram diferença nas ações dos ARAlI em relação aos IECA, após o infarto⁵³. Apesar de, em pacientes com disfunção ventricular, com fração de ejeção <40%, o uso de betabloqueadores e antagonistas da aldosterona também ser acompanhado de melhor prognóstico^{54,55}, o efeito dessas medicações em pacientes sem disfunção ventricular, após o infarto, ainda não são conhecidos. Finalmente, devemos considerar que a revascularização em pacientes com miocárdio hibernante pode estar associada a menor remodelação^{56,57}. Outras abordagens terapêuticas para prevenção, atenuação ou reversão da remodelação após o infarto, como o uso de regeneração celular, antagonistas da vasopressina, peptídeos natriuréticos, sincronização ventricular, dispositivos mecânicos, nitratos e estatinas, ainda precisam ser confirmadas em grandes estudos clínicos.

Conclusão

A remodelação ventricular é evento relativamente comum, pós-IAM. A relevância da remodelação está associada ao fato de que, além de resultar em maior prevalência de ruptura cardíaca, arritmias e formação de aneurismas, esse processo pode modular o aparecimento e a progressão da disfunção ventricular, da insuficiência cardíaca e de morte após o infarto. Outro fato a ser considerado é que esse processo não ocorre de forma homogênea nos pacientes com IAM. Dessa

forma, pacientes com remodelação já diagnosticada, ou com alto risco para desenvolvê-la, devem ser tratados de forma agressiva, com a intenção de prevenir, atenuar ou mesmo reverter esse processo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982; 65: 1446-50.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57: 84-95.
3. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-72.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.
5. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001; 110: 375-465.
6. Matsubara BB, Zornoff LAM. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. *Arq Bras Cardiol*. 1995; 64: 559-63.
7. Zornoff LAM, Spadaro J. Remodelação ventricular após infarto agudo do miocárdio: conceitos, fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68: 453-60.
8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999; 79: 215-62.
9. Hasenfuss G, Meyer M, Schillinger W, Preus M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Basic Res Cardiol*. 1997; 92: 87-93.
10. Barros RA, Okoshi MP, Cicogna AC. Via beta-adrenérgica em corações normais e hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72: 641-8.
11. Kunapuli S, Rosanio S, Schwarz ER. How do cardiomyocytes die? Apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes. *J Card Fail*. 2006; 12: 381-8.
12. Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction. *Pharmacol Ther*. 2004; 104: 1-16.
13. Weber KT, Sun Y, Guntaka RV. Rebuilding and remodeling following myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly of tissue repair. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 1999; 4: 3-19.
14. Cleutjens JPM. The role of matrix metalloproteinases in heart disease. *Cardiovasc Res*. 1996; 816-21.
15. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002; 90: 520-30.
16. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Houck WC, Lopez-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 1999; 99: 3063-70.
17. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007; 49: 241-8.
18. Grieve DJ, Byrne JA, Cave AC, Shah AM. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung Circ*. 2004; 13: 132-8.
19. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005; 115: 500-8.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

20. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao J, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2002; 34: 379-88.
21. Neubauer SN. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1140-51.
22. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007; 116: 434-48.
23. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of AT1 receptor subtype. *Circ Res*. 1993; 73: 413-23.
24. Udelson JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4 (Suppl 3): S3-12.
25. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in the heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000; 45: 273-8.
26. Manso AM, Elsharif L, Kang SM, Ross RS. Integrins, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: potential implications for cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*. 2006; 69: 574-84.
27. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res*. 2004; 64: 24-31.
28. Anand IS. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction. *J Card Fail*. 2002; 8 (Suppl): S401-8.
29. Peron AP, Saraiva RM, Antonio EL, Tucci PJ. Mechanical function is normal in remanent myocardium during the healing period of myocardial infarction-despite congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 105-12.
30. Eaton LW, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res*. 1981; 49: 80-8.
31. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*. 1979; 44: 503-12.
32. Whittaker P. Unravelling the mysteries of collagen and cicatriz after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1995; 29: 758-62.
33. Rouleau JL, Moyé LA, Champlain J, Klein M, Bichet D, Parker M, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 80-6.
34. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. *Circ Res*. 2004; 94: 1543-53.
35. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993; 87: 755-63.
36. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. *J Card Fail*. 2002; 8 (Suppl 6): S452-64.
37. Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmer H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev*. 2007; 12: 331-43.
38. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarction expansion versus extension: two

- different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1978; 73: 843-9.
39. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 276-82.
40. Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2007; 21: 294-9.
41. Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Vaz VD, Machado MN, Godoy MF, et al. ST-segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 451-3.
42. Caldas MA, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, Mathias W Jr. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 923-32.
43. Tiyyagura SR, Pinney S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med.* 2006; 73: 840-51.
44. Opie LH, Commenford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet.* 2006; 367: 356-67.
45. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 255-62.
46. Dorn II GW. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2007; 49: 962-70.
47. Selvetella G, Hirsh E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophy pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 373-80.
48. Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasious-Nana MI, Nanas JN. Reverse remodeling during long-term mechanical unload of the left ventricle. *J Moll Cell Cardiol.* 2007; 43: 231-42.
49. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95: 208-14.
50. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after myocardial infarction: the protective effects of captopril. *Circulation.* 1994; 89: 68-75.
51. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988; 319: 80-6.
52. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Paiva SAR, Spadaro J. Effects of losartan on ventricular remodeling in experimental infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 459-70.
53. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1893-906.
54. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 1385-90.
55. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309-21.
56. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Giambolini G, Ragni T, et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization: evidence that dyssynergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 969-77.
57. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 978-80.