

Remodelação Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio. Conceitos, Fisiopatologia e Abordagem Terapêutica

Leonardo A. M. Zornoff, Joel Spadaro

Botucatu - SP

Após o infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorrem alterações complexas na arquitetura ventricular, envolvendo tanto a região infartada como a não infartada. Nos últimos anos, estas adaptações, que podem ser identificadas na fase aguda do IAM, ou mais tardiamente, passaram a ser estudadas com o nome de remodelação ventricular (RV) pós-IAM¹. O reconhecimento e entendimento deste processo é crítico, pois a RV pode estar associada a um pior prognóstico, pós-infarto, na dependência de diversos fatores. Outro aspecto relevante é que sua evolução pode ser modificada, por meio de diversas intervenções terapêuticas. Assim, abordaremos aspectos fisiopatológicos que envolvem a RV, bem como os efeitos das medicações comumente usadas no tratamento do infarto, nesse processo adaptativo.

Fisiopatologia da remodelação ventricular

Após a oclusão coronariana, instala-se processo inflamatório na região infartada que, nas primeiras horas, é caracterizado por acúmulo de células inflamatórias e edema, seguindo-se fase de proliferação de fibroblastos com deposição de colágeno, sendo o tecido necrótico substituído por tecido fibroso, de cicatrização. Dependendo da espécie, este processo pode durar dias, ou meses. Na espécie humana, estes eventos se completam entre dois e três meses².

Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do colágeno interfibrilar. Experimentalmente, cortes histológicos seriados têm demonstrado que a perda do tecido de sustentação torna a região mais distensível e, conseqüentemente, mais susceptível a deformações. Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. Como conseqüência, há afilamento da região e dilatação da cavidade. Esta dilatação ventricular aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da região infartada, é denominada de expansão do infarto³.

Na fase inicial do IAM, este processo de expansão necessita ser diferenciado de outra complicação potencialmente grave, que é a extensão do infarto. Enquanto a expansão caracteriza-se por distorções da cavidade ventricular, ocorridas na área infartada, a extensão é definida como o aparecimento de novos focos de necrose. Portanto, é um novo evento, em áreas até então não afetadas. Acrescenta-se que há outras características relacionadas à expansão: é um achado freqüente pós-IAM (50 a 70% em média, em diferentes condições de análise); o fenômeno ocorre nos primeiros dias após a oclusão coronária, geralmente em pacientes sem infarto prévio; não há elevação enzimática. Comparativamente, a extensão é um evento infreqüente ($\pm 20\%$, em média), não apresentando relação com a localização, tamanho e comprometimento subendocárdico ou transmural da parede ventricular; pode surgir nos primeiros dias ou mais tardiamente; acompanha-se de elevação enzimática³. Como parêntese, deve-se salientar que o diagnóstico diferencial dessas duas complicações pode ser difícil, porque ambas podem causar dor precordial, alterações do segmento ST e piora hemodinâmica. Especula-se que, na expansão, estas alterações se devam, respectivamente, a deslizamento abrupto das miofibrilas, alongamento da superfície infartada e dilatação aguda da câmara ventricular. É importante comentar que alguns autores consideram a expansão do infarto como o diagnóstico correto, na maioria das vezes em que a extensão é suspeitada³. Para o diagnóstico de expansão pós-IAM, que se conceitua na detecção de alongamento do segmento infartado, os métodos mais comumente utilizados são o ecocardiograma bidimensional e a ventriculografia contrastada e, mais recentemente, a ressonância nuclear magnética que vem se mostrando eficaz em seu diagnóstico⁴.

Estudos realizados em animais com infarto experimental, demonstraram que a cavidade ventricular pode continuar a aumentar com o tempo, em função, agora, da região não infartada. Em ratos submetidos à oclusão da artéria coronária esquerda, os diâmetros longitudinal e transversal do ventrículo esquerdo (VE) foram estudados, por planimetria, tanto na sístole como na diástole, em diferentes regiões⁵. Os autores verificaram que o ventrículo infartado assumia configuração globalmente arredondada, em ambas as situações, fato este que interfere na tensão parietal (estresse), importante variável da dinâmica ventricular. O reconhecimento desta alteração na geometria ventricular é relevante

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Correspondência: Leonardo A.M. Zornoff - Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - 18618-000 - Botucatu, SP

Recebido para publicação em 17/1/97

Aceito em 15/4/97

para o entendimento da distribuição da tensão parietal regional, no ventrículo normal e no infartado. Assim, em corações normais, a tensão é máxima na região mediana, 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. Nesta nova configuração, há importante aumento da tensão parietal no ápice, de forma a igualá-la aos valores observados na região mediana, embora esta também tenha aumentado sua grandeza. Além desta redistribuição, verificou-se aumento significativamente maior da tensão parietal na diástole do que na sístole. Admite-se que este aumento da tensão diastólica estimularia a replicação de sarcômeros em série. O acúmulo destas novas unidades contráteis mudaria o comprimento do miócito, aumentando, por conseqüência, o raio da cavidade ventricular. Este fenômeno, por sua vez, provocaria elevação na tensão parietal durante a sístole (lei de Laplace). Essa sobrecarga sistólica provocaria a replicação, agora em paralelo, dos sarcômeros, resultando em aumento da espessura da parede. A análise estrutural desta região torna possível identificar aumento do volume celular, do comprimento e do diâmetro transversal do miócito. Comumente, em função da interação destes fatores, a relação raio da cavidade/espessura da parede aumenta, caracterizando a hipertrofia ventricular do tipo excêntrica, que atenuaria a elevação inicial da tensão⁶.

A resposta adaptativa pós-IAM, embora importante, não fica restrita somente ao coração esquerdo. Já foi verificado que, na fase tardia do infarto, o miócito do ventrículo direito (VD) também apresenta aumento do volume, do comprimento e do diâmetro transversal. Admite-se que, em conseqüência dos eventos ocorridos na câmara esquerda, que acarretam elevação da pressão de enchimento ventricular, diferentes graus de hipertensão pulmonar poderiam ocorrer, resultando em aumento da tensão parietal sistólica no ventrículo contralateral. Assim, ocorreria replicação em paralelo de sarcômeros, com diminuição da relação raio da cavidade/espessura da parede, caracterizando a hipertrofia ventricular do tipo concêntrica⁷.

Em resumo, na fase aguda do IAM, a dilatação do VE é conseqüência do processo de expansão do infarto. Na fase tardia, porém, observam-se, seqüencialmente, diferentes graus de dilatação cardíaca, que dependem da intensidade da modificação ventricular ocorrida no período inicial. A dilatação cavitária tardia é conseqüência do processo de hipertrofia que envolve ambos os ventrículos e parece se manifestar como adaptação às novas situações de carga.

Paralelamente à hipertrofia cardíaca, outras alterações fisiopatológicas estão envolvidas no processo de remodelação ventricular⁶.

O estudo de múltiplas variáveis, em corações infartados, sugere que o tecido remanescente apresenta déficit energético. Verificou-se diminuição da relação mitocôndria/miócito, diminuição do número de capilares presentes na parede ventricular e diminuição na produção de fosfatos ricos em energia (ATP)⁶.

A análise da mecânica ventricular no processo de re-

modelação evidenciou alterações tanto na função sistólica como na diastólica. Já foram identificadas: diminuição na densidade de receptores β ; diminuição na densidade dos canais lentos de cálcio; diminuição na produção de AMP cíclico; aumento da isoforma de miosina V_3 (dotada de menor capacidade ATPásica) e diminuição da capacidade ATPásica do retículo sarcoplasmático, alterando a cinética do cálcio. Esta nova conformação compromete o relaxamento e interfere na qualidade da contração⁸⁻¹⁰.

O tecido de sustentação também participa do processo de RV. Os miócitos representam 30% do número total de células, embora ocupem 70% do volume da fibra cardíaca. As células restantes são: endoteliais, musculares lisas, fibroblastos e outras células intersticiais. Circundando e interligando todas estas estruturas, encontra-se uma bem organizada rede de colágeno¹¹. Os principais tipos de colágeno encontrados no tecido cardíaco de diferentes espécies, são os I e III, que constituem 95% do colágeno total. Nessa rede de sustentação tecidual, moléculas de fibronectina ancoram estas fibras colágenas à matriz e aos miócitos, via receptores de integrina. As funções desta complexa rede dependem da quantidade, qualidade, distribuição e organização de suas estruturas, podendo ser resumidas em: manutenção do alinhamento dos miócitos, vasos sanguíneos e linfáticos; contribuição ao encurtamento e estiramento celular; proteção do miócito contra estiramento excessivo e ponte de transmissão para tecidos vizinhos, de força gerada pelo miócito. Assim, a rede colágena manteria, como conseqüência, a arquitetura cardíaca, com preservação das funções sistólica e diastólica. A manutenção desse arranjo ventricular, também seria importante na manutenção da estabilidade elétrica do coração. Em relação às considerações acima, já está bem definido que as adaptações encontradas após o IAM não ficam restritas ao miócito. Assim, foi demonstrado que há importante acúmulo de colágeno nas áreas viáveis do miocárdio, tanto no ventrículo infartado como no ventrículo contralateral. Este acúmulo anormal de colágeno (fibrose) não é uniformemente distribuído, sendo maior nas áreas adjacentes ao tecido necrótico, do que nas regiões mais distantes⁸.

As adaptações mencionadas, isoladas ou em conjunto, permitem o entendimento da história natural da RV, com todas as suas nuances e conseqüências.

Fatores determinantes da remodelação ventricular

A RV não ocorre de maneira homogênea, após o IAM, concorrendo para tanto, fatores independentes: características morfológicas do infarto, tensão parietal e processo cicatricial¹. A capacidade de interferência desses fatores, na história natural do processo que se estabelece após o insulto isquêmico é tempo dependente. Assim, o desenvolvimento da remodelação é passível de ser importantemente influenciado por fenômenos que ocorrem já na fase precoce do IAM.

Em termos de características morfológicas, a prevalência e intensidade da expansão não ocorrem uniforme-

mente em todos os infartos. Apesar desta alteração incidir em diferentes tamanhos de lesão isquêmica, sua predominância é observada em infartos de maior tamanho. Na mesma linha, devido à grande curvatura ventricular e ao afilamento observados na parede ântero-apical, a expansão ocorre mais freqüentemente nesta região anatômica, tipicamente em infartos transmuralis¹. Em estudo realizado em cães, submetidos à ligadura de uma das artérias coronárias, não se verificou expansão miocárdica em infartos subendocárdicos, independentemente do tamanho da área necrosada¹².

Em relação à tensão parietal sabe-se que, durante a fase aguda do IAM, é comum ocorrerem flutuações das condições de carga com as quais o coração trabalha. Já está bem documentado que as sobrecargas cardíacas interferem no processo de RV. Em estudos experimentais em cães, produziu-se elevação transitória da pressão arterial (PA), por infusão de metoxamina, nas primeiras 5h após a oclusão coronária. Ao final da 1ª semana, os cães submetidos à elevação da PA apresentavam maior dilatação ventricular em relação aos animais controle¹. Outra manobra experimental utilizada para estudar os efeitos das alterações de carga no processo de RV, foi a constrição da aorta, em ratos, realizada três semanas antes da ligação da artéria coronária. Esta manobra provocou afilamento da área infartada e dilatação da cavidade ventricular. Em humanos, os mesmos resultados foram observados em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, que sofreram IAM¹. Outro fator de sobrecarga é o exercício físico que, quando realizado na fase precoce pós-infarto, atua como força deformante, resultando em maior distorção da geometria ventricular, em comparação aos controles¹.

O terceiro fator interveniente no processo de RV é a qualidade da resposta cicatricial ao insulto isquêmico¹³. Em modelos experimentais, foi verificado aumento do RNA mensageiro (RNAm) para os colágenos dos tipos I e III, nos primeiros dias pós-IAM. Da mesma maneira, verificou-se, em cães, que o conteúdo de colágeno da cicatriz, medido através de hidroxiprolina, aumenta 200% no 7º dia e cerca de 500% na 6ª semana pós-infarto, mantendo-se nestes níveis por outras 6 semanas. Em decorrência do acúmulo de colágeno, a rigidez da parede infartada aumenta com o tempo. Para o entendimento das fases evolutivas da cicatrização pós-IAM, é importante salientar que o colágeno da cicatriz é diferente do colágeno encontrado no miocárdio normal, tanto na distribuição, como nas propriedades físicas. Assim, nas fases iniciais pós-IAM, há aumento na quantidade de colágeno tipo III. Este, reconhecidamente, apresenta menor resistência à deformação do 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. Até o momento, não se sabe se a proporção entre os colágenos tipo I e III retorna aos níveis encontrados no miocárdio normal. Mais ainda: em termos de plasticidade tecidual, admite-se que o colágeno neoformado seja menos rígido do que o colágeno maduro. Este fato, associado à predominância do colágeno tipo III, determina um período de potencial vulnerabilidade da cicatriz, às

eventuais forças deformantes. Este período vulnerável, apesar de ser maior nos estágios mais precoces, pode ser prolongar por semanas, até que a parede infartada adquira a rigidez adequada. Portanto, a cicatrização pós-IAM é um processo extremamente dinâmico e particularmente sensível a diferentes intervenções¹³. Como exemplo, já foi demonstrado, em modelos experimentais e em seres humanos, que o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e de corticosteróides, na fase aguda do infarto, resulta em cicatrização mais lenta, tornando a região infartada mais susceptível a deformações, com conseqüente acentuação da expansão ventricular¹.

Os mecanismos pelos quais os fatores citados anteriormente modulam o processo de RV pós-IAM, não são completamente conhecidos. Nos últimos anos, algumas teorias surgiram para explicá-los.

Assim, em trabalho original e bem estruturado, Fishbein e col¹⁴ dividiram o miocárdio viável, pós-infarto, em duas regiões distintas, possibilitando análise adequada dos fatores reguladores da RV. A primeira região descrita, foi a adjacente à área necrótica, sendo chamada de área de borda (*border zone*). A região mais distante do tecido isquêmico, foi chamada de área remota (*remote area*). A seguir, Olivetti e col¹⁵ analisaram estas regiões e evidenciaram que o processo de RV não ocorre de maneira uniforme em todo o ventrículo. Foi verificado que o crescimento do miócito, o grau de fibrose e a diminuição na densidade capilar foram mais intensos na área de borda do que na área remota. Estas alterações poderiam ser explicadas pelos diferentes graus de sobrecarga a que o tecido viável seria submetido, em função do rearranjo da arquitetura ventricular. Pelo fato da região infartada apresentar parede fina, alongada e acinética, ocorreria maior estiramento na área da borda do que nas outras regiões, durante o ciclo cardíaco; conseqüentemente, o estímulo para os processos adaptativos, pós-infarto, seria maior. A teoria exposta, estimula, ainda, a comparação entre as adaptações encontradas no VE e no VD⁶. Após os três primeiros dias do infarto experimental em ratos, os percentuais de hipertrofia observados nos VE e VD foram, respectivamente, 28 e 21%. Ao final de um mês, a resposta hipertrofica do VE resultou em crescimento celular de 64%; o dobro do crescimento celular (32%), observado no VD. Os autores admitem que devido ao importante aumento na tensão parietal, mais no VE do que no VD, na fase inicial, houve acentuação do processo hipertrofico na câmara submetida à maior tensão. Ainda dentro do aspecto comparativo entre câmaras ventriculares, outro dado de particular relevância relaciona-se ao padrão de hipertrofia observado no VE (hipertrofia excêntrica), que é diferente do padrão observado no VD (hipertrofia concêntrica). Damesma maneira, o padrão de variação da tensão parietal no VE é predominantemente diastólico (aumento do volume), enquanto que no VD a sobrecarga é predominantemente sistólica (aumento da resistência ao esvaziamento ventricular).

A análise dos aspectos abordados permite a aceitação de que fatores hemodinâmicos têm participação relevante na regulação do processo de RV, pós-IAM.

Além do exposto, ganha destaque na literatura o fato de que o infarto pode causar desequilíbrio na homeostase circulatória, ativando vários sistemas neurohumorais, como mecanismo adaptativo. Nesse sentido, foi observado^{8,16} que as concentrações plasmáticas de noradrenalina estão aumentadas precocemente, após o infarto. Esta ativação do sistema simpático parece ser relacionada ao tamanho da área infartada e às conseqüências hemodinâmicas do insulto isquêmico. Concomitantemente, ativa-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona. De início sua ativação está presente apenas em modelos onde ocorre disfunção ventricular; contudo, após 72h da instalação do IAM, observa-se, independentemente do desempenho ventricular, aumento na atividade da renina plasmática, com elevação dos níveis de angiotensina II e aldosterona. Paralelamente aos resultados descritos, observa-se que o RNAm para angiotensinogênio, o RNAm para a enzima conversora da angiotensina e a quantidade de receptores para angiotensina II, estão aumentados no ventrículo infartado⁸. Além destes fenômenos, verificou-se que, em pacientes com infarto, a concentração plasmática de endotelina 1 aumenta de forma súbita, atingindo valor máximo 6h após o início dos sintomas, retornando a valores normais dentro de 24h. Especificamente, em pacientes que apresentam queda na função sistólica, os valores da endotelina 1 permanecem elevados, em estreita relação com o grau de disfunção ventricular. Em decorrência da ativação neurohumoral descrita, da qual participam os sistemas simpático, renina-angiotensina-aldosterona e endotelina, complexa interação se estabelece, com uma via comum que resulta em vasoconstrição, retenção de água e sódio, estímulo inotrópico e proliferação celular, tanto de miócito como de interstício.

Após o IAM, ocorre abrupto aumento na pressão de enchimento ventricular, com conseqüente estiramento dos miócitos atriais. Assim, vários estudos têm demonstrado elevação nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético atrial (PNA), havendo relação direta entre seus níveis e o grau de disfunção ventricular, após o infarto⁸. Paralelamente, ocorre aumento do RNAm para o PNA, no tecido remanescente de corações infartados. Este peptídeo possui efeito inotrópico negativo, diurético, vasodilatador e antiproliferativo miocitário e intersticial. Na maioria das vezes, estes efeitos são superados pelas ações dos três primeiros sistemas, prevalecendo, portanto, situação de sobrecarga e de proliferação celular.

Devido aos diferentes estímulos descritos, hemodinâmicos e neurohumorais, ocorreriam alterações na expressão genética do coração infartado, incluindo os proto-oncogenes c-myc, c-fos e c-jun, com conseqüente aumento na síntese protéica. Esta nova expressão genética, as já citadas características mecânicas da fibra (alterações das isoformas de miosina), os aspectos morfológicos do miócito (alongado e fino) e a verificação de que o coração infartado apresenta hiperplasia dos miócitos, sugerem que, nesta nova ótica, o coração infartado aproxima-se do coração fetal¹⁷.

Em conclusão, a regulação da RV é multifatorial, envolvendo a participação tanto de fatores hemodinâmicos como

neurohumorais, que, isolados, em associação ou em contraposição, promoveriam um processo de remodelação genética, de maior ou menor intensidade, causando reexpressão de um programa genético fetal ou neonatal. Conseqüentemente, ocorreria proliferação celular em vários níveis, embora os mecanismos exatos envolvidos neste processo não estejam completamente esclarecidos.

Conseqüências da remodelação ventricular

As evidências acumuladas até o momento permitem formular o conceito de que, uma vez instalado o processo de RV, pós-IAM, este se associa a um pior prognóstico.

Neste sentido, as dimensões do coração foram determinadas, em ensaio clínico, em pacientes infartados, por meio de radiografia de tórax¹. Os resultados mostraram que, no período de aproximadamente um ano, os pacientes com aumento da área cardíaca apresentaram mortalidade significativamente maior do que aqueles, nos quais a silhueta cardíaca era normal (24% x 8%). Dados estes reforçados por White e col¹⁸ que, por meio de ventriculografia contrastada, analisaram a relação entre o risco de óbito e diversos parâmetros cardíacos, em pacientes que sobreviveram ao infarto, num período de 78 meses, em média. Ao final do estudo, os autores verificaram que pequenos aumentos no volume sistólico final (VSF), do VE, resultaram em aumento no risco de óbito, de maneira exponencial. Em adição, o VSF foi o mais fiel indicador de mortalidade, superando parâmetros, como fração de ejeção e magnitude da doença coronária.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre RV e maior mortalidade. Assim, verificou-se que, em 110 autópsias de pacientes que morreram dentro de 21 dias após o IAM, 22% dos óbitos estavam relacionados à ruptura cardíaca. Destes, 96% apresentavam expansão do infarto. Em adição, foi verificado que quanto mais intenso o adelgaçamento da região infartada, maior a incidência de ruptura ventricular, sugerindo que a expansão do infarto poderia ter importância patogênica no desenvolvimento da ruptura e seria uma variável fortemente indicadora desta complicação¹⁹.

Outra faceta do complexo processo de RV, pós-IAM, é a formação do aneurisma ventricular. Esta complicação, que ocorre em aproximadamente 20% dos corações com infarto transmural, é definida, morfológicamente, como uma protrusão cavitária convexa, em área de cicatriz madura. A relação expansão do IAM e aneurisma ventricular foi claramente aventada em estudo experimental em ratos, no qual se observou que corações que não apresentavam expansão, não desenvolviam aneurisma. Sugeriu-se, ainda, que apesar do aneurisma usualmente ser reconhecido após meses do insulto isquêmico, a expansão forneceria o substrato anatômico para sua formação. Do ponto de vista clínico, o reconhecimento do aneurisma é relevante, desde que esta complicação está associada a arritmias, fenômenos tromboembólicos e piora hemodinâmica²⁰.

Na evolução do processo, observa-se, também, importante relação entre RV e a performance cardíaca. Imediata-

mente após o IAM, em consequência da acinesia da região isquêmica, ocorrem: queda da fração de ejeção e do volume sistólico. Como mecanismo adaptativo para este desvio funcional, em infartos não extensos, foi verificado que a dilatação cavitária aguda, via mecanismo de Frank-Starling, pode restaurar o volume sistólico, sem concomitante aumento da pressão de enchimento ventricular²¹. Em humanos, parâmetros hemodinâmicos como: débito cardíaco e pressão de capilar pulmonar, foram normais, em pacientes selecionados, três semanas após o infarto, apesar da discinesia da parede e da queda da fração de ejeção. Em fase tardia, a evolução de parâmetros funcionais do coração infartado é bastante variável. Em alguns pacientes, apesar das alterações ocorridas na fase aguda, o volume ventricular se estabiliza após algumas semanas, concorrendo para a manutenção da função sistólica. Em parcela significativa de pacientes, porém, a dilatação ventricular é um processo progressivo que, devido aos mecanismos já discutidos, resulta em piora da função ventricular. Assim, pode-se inferir que, na fase aguda, o processo de RV como mecanismo adaptativo, que depende da intensidade da área infartada, pode restaurar a função do ventrículo comprometido pela perda de tecido contrátil. Na fase crônica, entretanto, como consequência das adaptações iniciais, as alterações envolvidas na RV podem refletir um processo adaptativo inadequado e contribuir para o estabelecimento de disfunção ventricular definitiva, após o infarto.

Concluindo, a RV pós-IAM, está associada a ruptura ventricular, formação de aneurismas, arritmias e piora funcional, aumentando significativamente a morbidade e mortalidade na vigência do processo isquêmico.

Entender a remodelação ventricular é pré-requisito para o tratamento do IAM

O processo de RV, pós-IAM, como já salientado, é um evento dinâmico e sensível a fatores intervenientes. Após oclusão coronária, a necrose miocárdica instala-se progressivamente, da região subendocárdica para a região subepicárdica²². Em seres humanos, este processo completa-se dentro de 4 a 6h. É importante considerar que, a restauração do fluxo coronário, neste período de tempo, implica na redução do tamanho do infarto e na modificação do caráter transmural da lesão isquêmica; estas variáveis são determinantes da história natural da RV, após o infarto. Assim, a reperfusão miocárdica, quando promovida nas primeiras horas após a oclusão coronária, resulta em maior viabilidade miocárdica, isto é, mais músculo contraindo, melhorando o prognóstico do IAM. Vários trabalhos evidenciaram que a terapia trombolítica, quando iniciada precocemente, causava discreta melhora na função ventricular. Por outro lado, essa manobra terapêutica promovia grande diminuição da mortalidade. Pacientes que receberam terapia trombolítica em período relativamente tardio (4 a 6h) do início dos sintomas, embora apresentassem pouca redução do tamanho da necrose miocárdica, mostraram desproporcional aumento da sobrevida, em relação a pacientes não reperfundidos.

Portanto, estas observações, aparentemente paradoxais, sugerem que os mecanismos envolvidos nas ações benéficas da reperfusão miocárdica, sejam bem mais complexos do que a simples preservação da massa ventricular²³. Assim, diversos estudos experimentais, que analisaram os efeitos da reperfusão coronária tardia, evidenciaram ação protetora da terapêutica, atenuando parâmetros da remodelação ventricular. Hockman e Choo²⁴ estudaram ratos submetidos a IAM, por sutura da artéria descendente anterior; em um grupo de animais, a obstrução foi definitiva e, em outro, os animais foram reperfundidos. Estudos histológicos, seis semanas após, demonstravam que os animais reperfundidos, tardiamente, apresentavam tamanho de infarto igual aos animais não reperfundidos, mostrando, porém, atenuação do processo remodelatório, com menor expansão do infarto. Este achado foi confirmado por estudos posteriores, realizados em ratos, cães e porcos²³. Em consonância com o exposto, é relevante salientar que, em grandes ensaios clínicos, foram verificados: melhora funcional²⁵, diminuição da dilatação cavitária²⁶ e aumento da sobrevida, em pacientes submetidos a trombólise, até 12h do início dos sintomas²⁷. Foi levantada a hipótese de que a reperfusão tardia é associada a hemorragia intramiocárdica, edema celular e contração da área necrótica, por aumento do influxo de cálcio. A via final destas alterações seria o aumento da rigidez da parede infartada e conseqüente redução do grau de expansão parietal. Mais ainda, a cicatrização ocorreria de forma mais eficiente e rápida, favorecida pelo aporte de sangue, necessário para o desenvolvimento do processo inflamatório²³. Finalmente, há outras evidências que corroboram a importância da permeabilidade das artérias coronárias, na melhora da evolução morfo-funcional, após o infarto. Assim, pacientes com oclusão total da artéria relacionada à região infartada, mas que apresentam circulação colateral compensadora, evoluem com menor grau de dilatação ventricular do que pacientes sem evidentes ramos colaterais.

Em conclusão, a terapia de reperfusão coronária é conduta prioritária em pacientes com IAM; entre seus benefícios, são particularmente relevantes aqueles relacionados à atenuação do processo de remodelação ventricular, pós-infarto agudo.

Vários trabalhos têm evidenciado que a estimulação inotrópica exerce efeito significativo na arquitetura ventricular, após o infarto. Em estudo experimental em ratos, a administração do inibidor da fosfodiesterase (milrinone), três semanas após a cirurgia, resultou em: menor pressão diastólica final do VE, menor tensão parietal e menor volume ventricular esquerdo, em comparação com animais infartados, sem tratamento. O período de observação foi de três meses⁸. Na mesma linha, a administração de ibopamina, um agonista beta-adrenérgico oral, em ratos, causou diminuição dos níveis plasmáticos de noradrenalina, queda dos níveis tissulares da enzima conversora da angiotensina e atenuação da dilatação ventricular esquerda. Recentemente, foram estudados os efeitos da administração de digoxina em cães submetidos a infarto de parede anterior do VE²⁸.

Após 6 semanas de tratamento, o tamanho do infarto e o conteúdo de colágeno foram similares nos grupos tratado e não tratado. Nos animais que receberam a droga, apesar de ocorrer aumento na expansão do infarto, a dilatação ventricular global, o índice de massa ventricular e a fração de ejeção foram preservados. Os autores levantaram a hipótese de que, na fase aguda, a estimulação inotrópica do tecido remanescente aumentaria o estiramento das miofibrilas, na região acinética, causando maior expansão. Paradoxalmente, a melhora na função sistólica diminuiria o volume ventricular, resultando em menor tensão parietal. Em consequência, o estímulo para o processo hipertrofico cardíaco seria menor. Assim, em modelos experimentais, a estimulação inotrópica parece resultar em alteração morfo-funcional mais favorável, após o infarto²⁸. Apesar destas observações, existem evidências de que a administração de agentes inotrópicos pode resultar em efeitos deletérios. Em estudo clínico, o uso de digoxina foi fator independente de aumento do risco de óbito, após infarto¹⁹. Da mesma forma, existem relatos de que o uso crônico de agentes inotrópicos é acompanhado por aumento na mortalidade, em pacientes com disfunção ventricular³⁰. Portanto, o papel dos agentes inotrópicos nas fases aguda e crônica do IAM é controverso, necessitando de melhor avaliação.

Os efeitos da administração de nitratos na RV vêm sendo analisados há anos. Estudos experimentais em cães mostraram que a infusão endovenosa de baixas doses de nitroglicerina resultou em menor expansão do infarto, menor formação aneurismática, menor distensibilidade da parede, maior resistência à ruptura cardíaca e melhora da função ventricular³¹. Em estudos clínicos, antes do advento da trombólise, a nitroglicerina endovenosa, em doses que não causavam hipotensão, era associada a diminuição das variáveis: volume e dilatação ventriculares, elevação do segmento ST, tamanho do infarto, intensidade da assínergia da parede infartada, afilamento da parede, índice de expansão, formação de aneurismas, disfunção ventricular e incidência de choque cardiogênico. Como consequência, após o uso sistemático da droga houve várias referências a diminuição da mortalidade pós-infarto. Entre os mecanismos aventados para explicar esses efeitos, destacaram-se: diminuição da pré e da pós-carga, levando à diminuição da tensão parietal e do consumo de oxigênio; aumento do fluxo e diminuição do espasmo coronário; ação antiagregante plaquetária e antitrombótica; aceleração do processo de cicatrização, por aumento da oferta de nutrientes³¹. Recentemente, entretanto, a administração de nitratos, como conduta de rotina no infarto, foi questionada, em grandes ensaios clínicos. Em trabalho que analisou pacientes infartados e submetidos a tratamento trombolítico, a administração de nitrato não resultou em diminuição do tamanho do infarto, não melhorou a função ventricular, não modificou a incidência de potenciais elétricos tardios e não alterou a permeabilidade da artéria relacionada ao infarto³². Em adição, nos estudos multicêntricos GISSI 3³³ e ISIS 4³⁴, os nitratos não causaram redução da mortalidade, em pacientes submetidos à trombólise, quando observados em seguimento de aproxima-

madamente um mês. Assim, os efeitos da medicação parecem variar em função do uso, ou não, do tratamento trombolítico prévio. Em consequência, os efeitos benéficos dos nitratos no processo de RV seriam particularmente relevantes nos pacientes sem reperfusão miocárdica.

O uso de bloqueadores beta-adrenérgicos na RV vem sendo analisado em diversos trabalhos⁸. Em estudo experimental em ratos, a administração de propranolol, na fase aguda do infarto, foi associada a aumento das dimensões do ventrículo comprometido. Em outro trabalho experimental, no qual se utilizaram ratos infartados, não houve evidência de que a droga atenuasse as alterações de contratilidade, observadas nos animais sem tratamento; em adição, houve aumento da pressão diastólica final do VE. Mais ainda, em ratos infartados e reperfundidos, a administração de propranolol resultou em afilamento, tanto da região infartada, como da não infartada, havendo, paralelamente, aumento do volume ventricular. Essas alterações foram observadas, também, em ratos infartados, tanto em animais sedentários quanto nos submetidos a programa de exercício físico³⁵. Em contraste ao exposto, o uso de atenolol não alterou a intensidade da expansão, após 7 dias da cirurgia, em ratos com infarto do VE. Outros autores verificaram que o tratamento com propranolol resultou em melhora da função ventricular e aumento na densidade de beta-receptores, em ratos submetidos a infarto do VE⁸. Assim, efeitos da administração de bloqueadores beta-adrenérgicos no processo de RV não estão suficientemente elucidados. Os dados disponíveis até o momento, porém, sugerem que, em alguns modelos experimentais, o uso destes agentes pode apresentar efeito deletério. Nesta revisão, discutimos apenas tópicos relacionados ao uso de bloqueadores beta-adrenérgicos no processo de RV. Estes conceitos poderiam provocar apreensão quanto ao uso clínico da droga no IAM. Salientamos, no entanto, que estes fármacos são indiscutivelmente benéficos em múltiplos aspectos do infarto, como por exemplo, diminuição dos índices de reinfarto e aumento da sobrevivência. Outrossim, os bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser prescritos de rotina, caso não existam contraindicações absolutas, nos casos de IAM³⁶.

Outro aspecto relevante, relacionado ao uso de drogas no tratamento do IAM, refere-se ao emprego de antiinflamatórios na fase aguda do insulto isquêmico. Como já foi mencionado, os AINH e corticosteróides retardam a cicatrização da área infartada, aumentando o grau de expansão. Contrariando essa regra, o ácido acetilsalicílico não apresenta este efeito negativo, tornando-se a medicação antiinflamatória de escolha, na fase aguda do infarto¹.

Finalmente, deve-se destacar que vem ganhando destaque, nos últimos anos, o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Em trabalho pioneiro, Pfeffer e col³⁷ verificaram que a administração de captopril, nos primeiros dias após a instalação do IAM, em ratos, foi acompanhada de atenuação, tanto da dilatação ventricular, como da disfunção miocárdica. O período de seguimento foi de três meses. No mesmo modelo experimental, a administração do IECA, por um ano, resultou em aumento da sobre-

vida, nos animais tratados³⁸. Os resultados obtidos em modelos experimentais, incentivaram a realização de ensaios clínicos, que analisaram a influência de diversos tipos de IECA, na evolução de parâmetros de RV, após o infarto³⁹. Na mesma linha, os estudos SAVE⁴⁰, SOLVD⁴¹, AIRE⁴² e TRACE⁴³ verificaram que, em pacientes com disfunção ventricular, a administração de IECA resultou em aumento da sobrevida. Por outro lado, no "Consensus II" foram estudados os efeitos da administração do enalapril, por via endovenosa, nas primeiras horas pós-infarto. O trabalho foi interrompido, após 6 meses, pelo fato de que o grupo tratado estava apresentando hipotensão, com tendência a maior mortalidade⁴⁴. Os autores levantaram a hipótese de que, o uso precoce de IECA causava instabilidade hemodinâmica, além de poder interferir com a síntese de colágeno, retardando a cicatrização da área infartada. Mais recentemente, porém, nos grandes ensaios clínicos: GISSI 3³³, ISIS 4³⁴ e CCS 1⁴⁵, englobando aproximadamente 90 mil pacientes, avaliados nas primeiras horas após o IAM, analisaram-se os efeitos da administração precoce de IECA, via oral, com doses progressivas, em pacientes cujas condições funcionais não eram conhecidas. Apesar do tempo de observação ter sido curto (aproximadamente um mês), os resultados mostraram redução da mortalidade. Embora esta diminuição tenha sido significativa, mostrou-se menor, entretanto, quando comparada com a redução de mortalidade observada em pacientes com disfunção ventricular. Portanto, a administração de IECA, pós-IAM, resulta em atenuação do processo de remodelação ventricular e conseqüente preservação funcional,

levando a menor mortalidade. Devemos considerar, entretanto, que o processo de RV, deletério em si, não ocorre em todos os indivíduos, após o infarto. Os pacientes de maior risco, seriam aqueles com: grandes necroses, infartos de parede anterior, aumento do volume ventricular, baixa fração de ejeção e persistência de oclusão da artéria relacionada ao infarto⁴⁶. Outro grupo de pacientes que, teoricamente, poderia receber os IECA, seria aquele em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos. Esta última droga pode provocar aumento dos volumes ventriculares, efeito este ao qual se opõem os IECA. Assim, alguns autores argumentam que os IECA deveriam ser usados apenas em pacientes de alto risco para a RV. Outros, contra-argumentam no sentido de que, mesmo os pacientes que não apresentam os fatores de risco mencionados, poderiam apresentar uma evolução morfo-funcional desfavorável, pós-IAM, sem o uso dos IECA. Há uma terceira tendência: utilizar a droga em todos os casos de IAM, com reavaliação após um mês. Continuar a receber o fármaco, somente o paciente com alterações evidentes de diâmetros cavitários e/ou mecânica cardíaca³⁶.

Em conclusão, permanece aberta a controvérsia: devem os IECA ser administrados de rotina, após o infarto, ou somente em pacientes selecionados?

Agradecimentos

Ao Sr. Mario Augusto Dallaqua pela colaboração prestada.

Referências

1. Pfeffer MA, Braunwald E - Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
2. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR - The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest* 1978; 73: 843-9.
3. Hutchins GM, Bulkley BH - Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-32.
4. Weiss JL, Marino PN, Shapiro EP - Myocardial infarct expansion: recognition, significance and pathology. *Am J Cardiol* 1991; 68: 35D-40D.
5. Capasso JM, Li P, Zhang X, Anversa P - Heterogeneity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol* 1992; 262: H486-95.
6. Anversa P, Sonnenblick EH - Ischemic cardiomyopathy: pathophysiologic mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 49-70.
7. Spadaro J, Cicogna AC, Tucci T, Cury PR, Montenegro MR - Morphometric evaluation of the time course of right ventricular hypertrophy after left coronary artery ligation in rats. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22: 517-22.
8. Litwin SE - The rat model of postinfarction heart failure. *Heart Failure* 1995; 11: 182-95.
9. Bing OHL, Brooks WW, Conrad CH, Weinstein KB, Spadaro J, Radvany P - Myocardial mechanisms of infarcted and hypertrophied non-infarcted myocardium following experimental coronary artery occlusion. *International Erwin Riesch Symposium* 1982; September: 19-22.
10. Novaes MAS, Stefanon I, Mill JG, Vassalo DV - Contractility changes of the right and left ventricular muscle after chronic myocardial infarction. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1683-90.
11. Brilla CG, Maish B, Zhou G, Weber KT - Hormonal regulation of cardiac fibroblast function. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl c): 45-50.
12. Eaton LW, Bulkley BH - Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res* 1981; 49: 80-8.
13. Whittaker P - Unravelling the mysteries of collagen and cicatriz after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 758-62.
14. Fishbein MC, Hare CA, Gissen SA, Spadaro J, Maclean D, Maroko PR - Identification and quantification of histochemical border zones during the evolution of myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 41-9.
15. Olivetti G, Rissi R, Beghi C, Guideri G, Anversa P - Response of the border zone to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1986; 125: 476-83.
16. Rouleau JL, Moyé LA, Champlain J et al - Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 80D-86D.
17. Francis GS, Chu C - Post-infarction myocardial remodeling: why does it happen? *Eur Heart J* 1995; 16(suppl N): 31-6.
18. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ - Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
19. Schuster EH, Bulkley BH - Expansion of transmural infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60: 1532-8.
20. Hockman JS, Bulkley BH - Pathogenesis of left ventricular aneurysms: an experimental study in the rat model. *Am J Cardiol* 1982; 50: 83-8.
21. Pfeffer MA - Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
22. Lamas GA, Pfeffer MA, Braunwald E - Patency of the infarct-related coronary artery and ventricular geometry. *Am J Cardiol* 1991; 68: 41D-51D.
23. Kim CB, Braunwald E - Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis. *Circulation* 1993; 88: 2426-36.

24. Hochman JS, Choo H - Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75: 299-306.
25. Braunwald E - The path to myocardial salvage by thrombolytic therapy. *Circulation* 1987; 76(suppl II): 112-7.
26. Topol E, Califf RM, Vandormael Me col - TAMI-6 study group. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2090-9.
27. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE). Study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
28. Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, Gordon EB - Effect of prolonged inotropic stimulation on ventricular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog: mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 1996; 1787-95.
29. Kober L, Torp-Pedersen C, Godsboll N, Hildebrandt P, Hoiland-Carlson PF - Is digoxin an independent risk factor for long-term mortality after acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 1994; 15: 382-8.
30. Kjekshus J, Swedberg K - Treatment of heart failure. Minisymposium: heart failure. *J Intern Med* 1996; 239: 335-43.
31. Jugdutt BI - Role of nitrates after acute myocardial infarct. *Am J Cardiol* 1992; 70: 82B-87B.
32. Morris JL, Zaman AG, Smyllie JH, Coman JC - Nitrates in myocardial infarction: influence on infarct size, reperfusion, and ventricular remodeling. *Br Heart J* 1995; 73: 310-9.
33. GISSI-3 - Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
34. ISIS-4 - A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
35. Oh BH, Ono S, Gilpin E, Ross J Jr - Altered left ventricular remodeling with beta-adrenergic blockade and exercise after coronary reperfusion in rats. *Circulation* 1993; 87: 608-16.
36. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE - Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction - evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-7.
37. 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.
38. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg BS, Finn P - Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
39. Tranchesi B Jr, Santos RD, Caramelli B et al - Early administration of captopril and nitroglycerin in combination after acute myocardial infarction: an invasive haemodynamic study. *Eur Heart J* 1993; 14: 90-5.
40. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
41. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
42. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators - Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarct with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
43. The TRACE Study Group - Rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73: 44C-50C.
44. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H - For the Consensus II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
45. Chinese Cardiac Study Collaboration Group - Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the chinese cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
46. Leizemtel TH, Hochman JS, Sonnenblich EH - Indications for immediate angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(suppl 7): 475-515.