

Remodelamento Ventricular: dos Mecanismos Moleculares e Celulares ao Tratamento

Mauro Ricardo Nunes Pontes*, Paulo Ernesto Leães**

*Serviço de Clínica Médica e Cardiologia – Curso de Medicina – Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

**Serviço de Cardiologia – Hospital São Francisco – Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Palavras-chave: remodelamento ventricular, insuficiência cardíaca, mecanismos, tratamento

Endereço para Correspondência:

Rua André Puente, 209 Apto. 803
Independência – Porto Alegre CEP 90035-150
Fone: 51-3311.2111 e-mail: maurornp@terra.com.br

O tratamento das doenças cardiovasculares tem progredido de modo significativo, aumentando a sobrevida desses pacientes, ainda que isso também eleve a prevalência de disfunção ventricular. Em pacientes após infarto do miocárdio, a mortalidade na fase aguda tem diminuído progressivamente nas últimas décadas¹. No entanto, a Insuficiência Cardíaca (IC) tem se tornado, nas últimas décadas, a mais importante síndrome cardiovascular, com um progressivo aumento na sua prevalência, incidência e mortalidade, em especial em pacientes acima de 65 anos².

Na medida que as cardiopatias progridem para IC, ocorre uma série de alterações histopatológicas no miocárdio, assim como alterações estruturais na câmara ventricular esquerda³. O coração dilata, a função cardíaca piora de modo progressivo, e os sintomas de IC se tornam evidentes⁴.

O RV que acompanha muitas das doenças cardíacas é considerado um determinante da progressão da IC^{5,6}. Coerente com essa assertiva estão os resultados de múltiplos estudos clínicos, que mostram que as drogas que reduzem mortalidade na IC (inibidores da enzima de conversão, betabloqueadores, espirolactona) tem esse efeito ligado a suas propriedades anti-remodelamento⁷.

REMODELAMENTO VENTRICULAR

Remodelamento é o conjunto de alterações genéticas, moleculares, neurohumorais, celulares e intersticiais cardíacas, manifestas clinicamente como modificações de tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada injúria aguda ou sobrecarga crônica^{2,5,7}. Tem múltiplas causas, que agem sobre o miocárdio, gerando estiramento, principal mecanismo de RV. É um processo reversível, desde que a causa possa ser suprimida ou atenuada⁸.

Remodelamento pode ser fisiológico e adaptativo, durante o desenvolvimento normal⁶ ou em atletas⁵. No entanto, o termo é em geral usado para descrever as alterações patológicas comuns a múltiplas agressões ao coração, como injúria (infarto agudo do miocárdio), sobrecargas crônicas de pressão (hipertensão arterial, estenose aórtica) ou de volume (insuficiência mitral ou aórtica), inflamação (miocardites) ou expressão de um programa genético que levará à miocardiopatia⁷. Esses eventos permitem que o coração se adapte às novas condições de funcionamento, e ativam importantes mediadores, que incluem estresse parietal, neurohormônios (sistema simpático, renina-angiotensina, aldosterona e endotelina), citocinas, estresse oxidativo e isquemia. Esses mediadores se potencializam

mutuamente, agindo interrelacionados.

Em decorrência disso, começam a ocorrer modificações moleculares e celulares, entre elas hipertrofia do miócito, necrose e apoptose, e proliferação e fibrose intersticial, mas também degeneração de colágeno e deslizamento das fibras de colágeno entre si ("slippage"). Como resultado, ocorre hipertrofia do miócito e aumento da massa ventricular, que reduzem o estresse parietal (Lei de Laplace), compensando a demanda aumentada e permitindo estabilização inicial. Porém, quando o remodelamento for insuficiente ou a sobrecarga ultrapassar a capacidade do coração hipertrofiar, ocorre um desbalanço de pós-carga ("afterload mismatch"). A hipertrofia passa a ser insuficiente para normalizar o estresse parietal, criando-se um círculo vicioso que leva a dilatação do coração, alterações da geometria (passando para um formato globóide), alterações de contratilidade/relaxamento e aumento do volume sistólico e diastólico final; essas alterações são progressivas, sempre deletérias e associadas a mau prognóstico^{9,10}, e fornecem a base para o desenvolvimento da IC^{5,7,11,12,13} (Figura 1).

Remodelamento Cardíaco

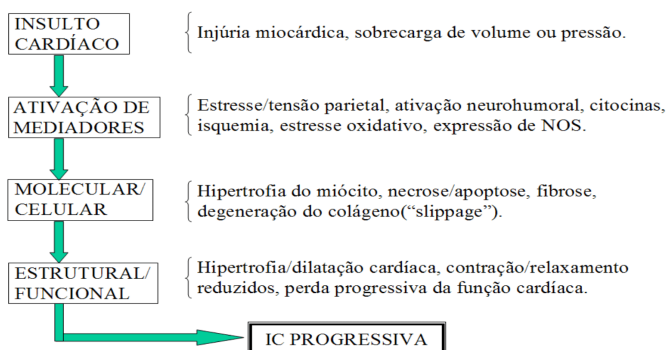


FIGURA 1. Seqüência de eventos após insulto miocárdico, levando a remodelamento e insuficiência cardíaca(adaptado da ref.7).

REMODELAMENTO PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

A causa mais comum de remodelamento e IC é o infarto agudo do miocárdio⁷. A perda aguda de miocárdio no IAM gera uma sobrecarga intensa, que determina uma série de alterações

envolvendo a área infartada e a não infartada, contribuindo para o RV. Os fatores mais importantes para impulsionar esse processo são o tamanho do IAM, a patência da artéria responsável pelo IAM (acelera a cicatrização e melhora o turgor tecidual, reduzindo as chances de expansão do IAM e dilatação ventricular) e as condições de sobrecarga - pré e pós-carga - ao coração (aumentam o estresse parietal e favorecem a expansão do IAM)⁶.

Expansão do Infarto. (Figura 2). É um aumento do tamanho e afinamento do segmento infartado que ocorre em 30 a 50% dos pacientes com IAM anterior, antes da formação de uma cicatriz fibrosa firme. Pode ser definida como "dilatação e afinamento agudos da área do infarto, não causada por necrose miocárdica adicional"¹⁴. Na fase aguda do IAM, não costuma ocorrer alteração significativa da geometria ventricular. Decorridas algumas horas a alguns dias, sob influência dos fatores descritos acima, a área infartada começa a se expandir e se torna mais fina. A inflamação, reabsorção de tecido necrótico e formação da cicatriz seguem estimulando a expansão da zona infartada⁶. Paralelamente, ocorre hipertrofia de miócitos por sobrecarga volumétrica da área não infartada^{15,16}, perda de miócitos, fibrose reativa, com distorção da geometria ventricular.

Em semanas ou meses, a carga extra depositada sobre os miócitos remanescentes leva à dilatação da porção não infartada, como mecanismo compensatório para manter volume de ejeção e débito cardíaco em face de uma área necrótica grande¹⁷. Segue-se o remodelamento global do miocárdio, resultando em dilatação ventricular, redução da função sistólica, disfunção da válvula mitral, formação de aneurisma e insuficiência cardíaca sintomática². Dilatação cardíaca também se associa com despolarização não uniforme do miocárdio, predispondo a arritmias¹⁷.

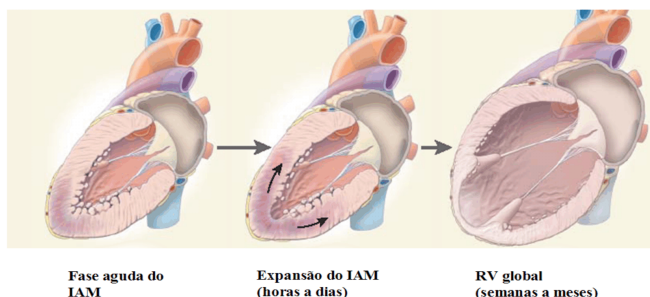


FIGURA 2. Remodelamento Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio(adaptado da ref.2)

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS ASSOCIADAS AO REMODELAMENTO

A fase inicial do RV por sobrecarga é considerada benéfica e adaptativa, pois permite compensar o estresse parietal aumentado. Da mesma forma no RV inicial pós-IAM, que resulta em reparo da área necrótica e formação da cicatriz⁴.

O Cardiomiócito no Remodelamento. Um dos principais processos adaptativos que ocorre no RV é a **hipertrofia do miócito**. O estresse hemodinâmico é detectado pelo miocárdio, via deformação da membrana e alteração do citoesqueleto, e leva a alterações na expressão de gens miocárdicos e modificação na função de canais iônicos do sarcolema, ativando mediadores de hipertrofia, como o sistema de cálcio-calmodulina e calcineurina, e modulando a produção de fatores de crescimento peptídicos.

Além disso, uma série de neurohormônios e mediadores autócrinos/parácrinos de hipertrofia se expressam, incluindo noradrenalina, angiotensina II, endotelina 1, FGF(fator de crescimento de fibroblastos), TGF- β 1, citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α) e proteínas G. Esses mediadores transmitem seus sinais por meio de proteínas de transdução de sinal (ras, G_{α_q} , G_{α_s}), para ativar uma família de enzimas (proteína quinase C-PKC, proteína quinases ativadas por mitógeno-MAPK), que induzem a expressão de um programa de gens fetais. Essa indução de gens fetais é a marca da hipertrofia patológica, e inclui alterações em gens envolvidos na síntese de proteínas contráteis, no manejo do cálcio intracelular, peptídeos natriuréticos, entre outros¹¹. Ocorre ainda proliferação de fibroblastos e alterações na síntese de matriz extracelular, que participam na gênese do remodelamento.

A hipertrofia do miócito individual se traduz em alterações

no tamanho e geometria da câmara ventricular, obtendo inicialmente vantagens hemodinâmicas, como aumento no número de elementos contráteis, redução de estresse parietal por aumento da espessura da parede (hipertrofia concêntrica), e aumento do volume ejetado pelo aumento do volume diastólico final (hipertrofia excêntrica)¹¹.

A hipertrofia se desenvolve de forma a retornar o estresse parietal ao normal. Por isso, a resposta morfológica à sobrecarga hemodinâmica depende da natureza do estímulo. Em pacientes com **sobrecarga de pressão** crônica (elevação da pós-carga, como na hipertensão arterial e estenose aórtica), aumento do estresse sistólico leva a síntese de proteínas contráteis, com espessamento dos miócitos e adição de novos sarcômeros predominantemente em paralelo. Um aumento do número de miócitos (**hiperplasia**) também parece ocorrer¹⁸. Dessa forma, a hipertrofia é chamada **concêntrica**, com aumento da espessura da parede, o que reduz o estresse sistólico (Lei de Laplace)¹³.

Em pacientes com **sobrecarga de volume** crônica (característica das insuficiências valvares e da cardiopatia isquêmica), aumento no estresse diastólico determina que sarcômeros adicionais sejam dispostos predominantemente em série, levando a miócitos mais longos, dilatação ventricular (hipertrofia **excêntrica**), e disfunção miocárdica mais precoce¹¹. A dilatação cardíaca ajuda a manter o volume ejetado, apesar da redução óbvia da fração de ejeção (Lei de Frank-Starling), embora eleve o estresse sistólico, levando a um pequeno aumento da espessura da parede, o que (da mesma forma que na hipertrofia concêntrica) retorna o estresse parietal ao normal¹⁹. Essas alterações da geometria ventricular distorcem as relações entre os músculos papilares, levando a insuficiência mitral e tricúspide, piorando a sobrecarga de volume¹³.

Síntese e Degradação de Colágeno. O miocárdio consiste de miócitos unidos com suporte de uma rede de tecido conjuntivo (**Matriz Extracelular**) composta basicamente de colágeno fibrilar, que é sintetizado e degradado pelos fibroblastos do interstício⁴. São os componentes da matriz que alinham os miócitos, transmitem o seu encurtamento para a câmara ventricular como um todo, e mantêm a geometria ventricular durante o ciclo cardíaco²⁰.

As Metaloproteinases de Matriz (MMP) são uma complexa família de enzimas proteolíticas, responsáveis pela degradação de colágeno da matriz extracelular. A modulação de sua atividade é proporcionada pelos Inibidores Teciduais de Metaloproteinases (TIMP). O balanço entre MMP/TIMP regula a magnitude da degradação de colágeno da matriz, e tem papel central no processo de remodelamento. Assim, indução de MMP no miocárdio é um evento precoce na ocorrência de RV e disfunção miocárdica²¹, assim como a redução de TIMP²², ambos favorecendo degradação de colágeno. Estudos utilizando modelos de inibição das MMPs apresentam menos acúmulo de colágeno em áreas infartadas e menor dilatação ventricular²³.

Após IAM, há degradação precoce de colágeno por ativação de MMPs, que causa deslizamento ("slippage") dos miofilamentos necróticos, podendo levar à expansão do infarto²⁴.

As zonas de miocárdio lesado liberam citocinas (como TGF- β 1) que estimulam quimiotaxia de macrófagos e fibroblastos, bem como sua proliferação. Essas células sofrem alterações fenotípicas, passando a expressar a enzima de conversão de angiotensina, que fornece uma fonte local de ativação de angiotensina II, um fator importante na fibrose tecidual⁶. Os fibroblastos se transformam em **miofibroblastos**, que expressam pró-colágeno I e III, receptores para angiotensina II, TGF- β 1 e endotelina. Com isso, ocorre auto-regulação do turnover de colágeno, sob influência de vários neurohormônios e citocinas que podem modular o remodelamento²⁵.

Portanto, ocorre um equilíbrio dinâmico entre síntese e degradação de colágeno, que é complexo e influenciado por múltiplos fatores locais e neurohumorais. Aumentando a complexidade do processo, recentemente tem se reconhecido as diferenças que ocorrem nesse balanço ao longo do tempo, surgindo como paradigma fundamental proteger a integridade da matriz extracelular na zona infartada na fase precoce do IAM²⁶. As diferenças fisiopatológicas que ocorrem na zona infartada e na zona não infartada adicionam dificuldades, e impedem que se adote uma estratégia única de inibição das MMPs como prevenção de remodelamento adverso²⁷.

Perda de Miócitos (Apoptose/Necrose). Necrose ocorre quando cardiomiócitos sofrem privação de oxigênio ou energia, causando perda da integridade da membrana celular, influxo de líquido extracelular, edema do miócito e liberação de enzimas proteolíticas que levam a disrupção celular. Necrose pode ser localizada, como no infarto do miocárdio, ou difusa, como na miocardiopatia dilatada,

cardiotoxicidade por quimioterápicos, ou miocárdite. Além disso, a densidade capilar e reserva coronariana estão reduzidas no remodelamento ventricular, podendo resultar em isquemia difusa, mais comum no subendocárdio, o que gera morte celular isquêmica e fibrose reparativa, piorando a função ventricular¹³.

Apoptose de cardiomiócitos ("morte celular programada", "suicídio celular") é um processo dependente de energia em que um programa genético específico ativa uma cascata molecular que leva à degradação do DNA nuclear e digestão pelas células vizinhas, sem reação inflamatória¹³.

Os fatores que podem levar à apoptose são múltiplos e incluem neurohormônios (adrenalina, angiotensina II), citocinas (TNF α), estiramento mecânico, hipóxia, sobrecarga de cálcio, injúria celular (incluindo espécies ativas de oxigênio) e ativação de receptores Fas no sarcolema¹¹.

Células apoptóticas já foram demonstradas em corações com IC²⁸, e o processo tem sido reconhecido como fator importante no processo de RV e na transição de hipertrofia para insuficiência cardíaca²⁹ (Figura 3).

A perda de miócitos gerada por apoptose aumenta a carga sobre os miócitos restantes, que tenderão a sofrer necrose ou apoptose, criando um círculo vicioso que piora a disfunção ventricular. Assim, é cada vez mais aparente que a apoptose é um contribuinte importante para a evolução do remodelamento e da IC³⁰.

Inibição da apoptose pode ter impacto terapêutico significativo. Assim, é conhecido que inibidores da enzima conversora, betabloqueadores e antagonistas de receptores de angiotensina provocam marcada redução da apoptose em preparações experimentais³⁰.

Entretanto, para utilização de drogas antiapoptóticas específicas, alguns potenciais problemas devem ser resolvidos; assim, a manutenção de células inefetivas pode não levar à melhora funcional. Além disso, inibição indiscriminada da apoptose pode favorecer tumorigênese em órgãos que não o coração³¹. No futuro, intervenções seletivas sobre partes específicas das rotas de sinalização da apoptose permitirão manipulação sobre apoptose de cardiomiócitos sem influenciar outros órgãos.

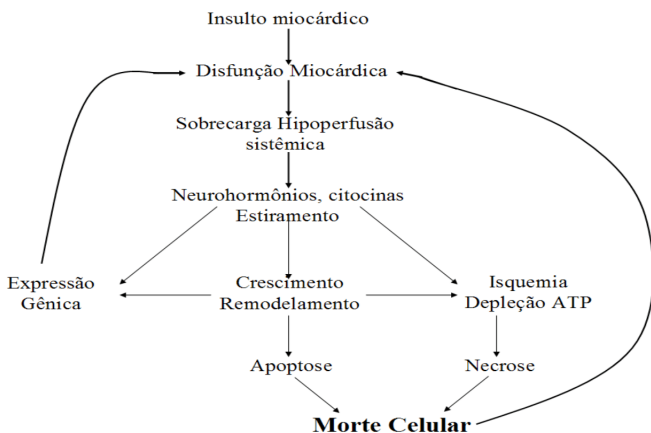


FIGURA 3. Mecanismos de dano e disfunção miocárdica progressiva (adaptado da ref.11).

FATORES QUE INFLUENCIAM O REMODELAMENTO

Embora o remodelamento ocorra como resposta a distintas condições etiológicas, as rotas moleculares e bioquímicas e as alterações hemodinâmicas que levam ao RV são comparáveis (sumarizadas na Figura 4). Sobre esses mecanismos, são exercidas influências de múltiplos sistemas, que abrem possibilidades terapêuticas para reduzir o remodelamento adverso e melhorar a evolução da doença.

Mudanças na sobrecarga hemodinâmica. A dilatação que ocorre inicialmente em pacientes com infarto do miocárdio pode ser progressiva, e pode não se acompanhar de hipertrofia significativa. O efeito final é aumento do estresse parietal^{32,33}, ativando de modo progressivo os mecanismos que levam ao RV, causando dilatação adicional e IC progressiva³⁴.

Ativação neurohormonal. IC progressiva leva a mecanismos neurohormonais compensatórios que objetivam manter pressão arterial e perfusão tecidual. O efeito global é aumento da liberação

dos três hormônios "hipovolêmicos": renina, noradrenalina e hormônio antidiurético (ADH) – geralmente proporcional à severidade da disfunção ventricular³⁵. Assim, elevação da noradrenalina plasmática³⁶ e hiponatremia³⁷ secundária a retenção de água induzida por ADH são fatores de mau prognóstico em termos de sobrevida.

Ativação neurohormonal é inicialmente compensatória, mas passa a ser deletéria no longo prazo, em parte por ativar o remodelamento ventricular³⁵. As taxas de peptídeo natriurético cerebral (BNP) também são elevadas em pacientes com IC progressiva, e têm relação direta com melhor prognóstico, por protegerem contra o remodelamento³⁸.

Sistema nervoso simpático. A IC pode ser vista como um estado tipicamente hiperadrenérgico³⁹. Redução da função sistólica causa ativação de baro e quimiorreflexos (centrais e periféricos) capazes de gerar marcado aumento do estímulo simpático, até 1000 vezes⁴⁰. A noradrenalina, além de ser diretamente tóxica para o miocárdio⁴¹, também gera uma série de alterações na transdução de sinais, como downregulation dos receptores β_1 adrenérgicos, desacoplamento dos receptores β_2 adrenérgicos, atividade aumentada de uma proteína G inibitória, Gi₂, estimulação de MAP-Kinase e expressão de fatores de transcrição e genes associados à síntese de proteínas no miócito, promovendo hipertrofia miocárdica e remodelamento^{7,19}.

Do ponto de vista hemodinâmico, vasoconstrição mediada por noradrenalina e outros neurohormônios aumenta o inotropismo e cronotropismo cardíaco, altera o balanço hidrossalino renal, e melhora o tônus venoso, para facilitar a perfusão tecidual. O aumento significativo da atividade adrenérgica a nível renal reforça o fato de que os sistemas adrenérgico e renina-angiotensina são co-ativados e co-regulados, em presença de IC⁴³.

Sistema renina-angiotensina. Na IC, ativação do sistema renina-angiotensina ocorre de 2 formas: ativação sistêmica gerada por redução do estiramento da artéria aferente, liberação reduzida de cloreto para a mácula densa e estímulo beta-adrenérgico aumentado¹⁹, assim como produção local no miocárdio, por estiramento mecânico⁴⁴.

A angiotensina II atua sobre receptores AT₁, que ativam a cascata da MAP Kinase, aumentam a síntese proteica no miócito, e promovem crescimento celular (hipertrofia miocárdica), mas também apoptose³⁹. Necrose de miócitos também pode ocorrer, por efeito citotóxico direto⁴⁵.

A produção de colágeno e fibrose intersticial também são estimuladas pela angiotensina II, via ativação de TGF- β ⁴⁶. Além disso, ela ativa as MMPs, que dissolvem as pontes cruzadas entre as fibras de colágeno, facilitando seu deslizamento ("slippage") e conseqüente dilatação miocárdica⁴⁷.

Coerente com essas observações, os inibidores da enzima conversora (IECA) e antagonistas de receptores de angiotensina (ARA) reduzem e em alguns casos reverterem o remodelamento ventricular^{48,49,50}.

Aldosterona. Angiotensina II estimula a produção de aldosterona pela supra-renal; no entanto, tem sido dada ênfase à produção de aldosterona e de seus receptores a nível tecidual, no coração e grandes vasos⁵¹. Assim, aldosterona está aumentada no miocárdio após IAM e na IC, e tem papel importante na formação de colágeno, fibrose e remodelamento cardíaco⁵².

Ações adicionais da aldosterona incluem ativação simpática aumentada e distúrbios eletrolíticos no coração, que junto com a fibrose, podem contribuir para morte celular e arritmias⁷.

O uso de antagonistas de receptores de aldosterona causa redução de marcadores de fibrose, remodelamento reverso⁵³ e redução da mortalidade⁵⁴.

Endotelinas. São peptídeos vasoconstritores potentes, atuando sobre receptores ETA/B, e também causam hipertrofia do miócito, mediada por rotas semelhantes à ativação α_1 adrenérgica e AT₁ da angiotensina⁷. No tecido vascular, endotelina promove promoção de vários fatores de crescimento, com proliferação de músculo liso vascular. Assim como angiotensina e aldosterona, aumenta produção de PAI-1, ação anti-fibrinolítica que pode gerar trombose e isquemia⁷.

Na IC, a concentração de endotelina está aumentada no plasma⁴, e no miocárdio insuficiente, bem como a população de receptores de endotelina⁵⁵. Estudos em animais indicam que o bloqueio combinado (não isolado) de receptores de endotelina pode reduzir o remodelamento cardíaco e melhorar a sobrevida⁵⁶.

Hormônios contra-reguladores. Vários peptídeos com ação

contra-regulatória no processo de RV são produzidos no coração. A bradicinina é um potente vasodilatador, que induz formação de óxido nítrico e tem atividade anti-remodelamento. Em animais geneticamente modificados com nocaute dos receptores de bradicinina, ocorre importante aumento das dimensões do VE e da quantidade de fibrose⁵⁷. Os inibidores da enzima conversora aumentam a taxa de bradicinina ativa, o que pode explicar parte dos efeitos benéficos dessas drogas sobre o RV e a IC⁷.

Os peptídeos natriuréticos (BNP) são produzidos em resposta a aumento de volume/pressão intraventricular, e produzem vasodilatação, natriurese (por vasodilatação aferente e inibição da reabsorção proximal de sódio) e efeito antifibrótico. Inibe liberação de renina e aldosterona, bem como ativação adrenérgica. Estão elevados na IC crônica, e têm potenciais implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas¹⁹.

Estresse oxidativo. A expressão refere-se a um desbalanço entre a produção de radicais livres de oxigênio e as defesas antioxidantes, gerando dano celular oxidativo. Há evidências crescentes de sua importância na progressão da IC⁴. Existem várias fontes capazes de gerar estresse oxidativo na IC, como as NADPH oxidases, a xantina oxidase, a NO sintase, citocinas e angiotensina II⁵⁸. Evidências sugerem que estresse oxidativo pode desempenhar papel de destaque nas rotas de sinalização celular que levam à hipertrofia, dilatação e disfunção ventricular pós-IAM⁵⁹. Estudos em animais sugerem que o tratamento com antioxidantes pode reduzir a produção de espécies ativas de oxigênio, prevenir hipertrofia ventricular e fibrose e atenuar substancialmente a dilatação e disfunção ventricular pós-IAM^{60,61}.

Citocinas. O fator de necrose tumoral (TNF α) e as interleucinas (IL1 e 6) estão envolvidos na resposta a várias condições infecciosas e inflamatórias. Elevação do TNF α tem sido observada em pacientes com IC, e parece correlacionar-se com o grau de disfunção miocárdica⁶². Infusão de TNF α em concentração elevada pode levar a alterações estruturais semelhantes às do remodelamento⁶³.

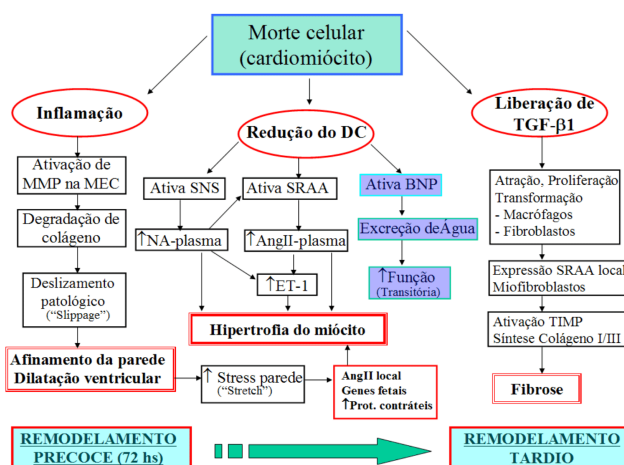


FIGURA 4. Sumário dos fatores envolvidos no remodelamento ventricular (adaptado da ref.6)

MEDIDAS DA EXTENSÃO DO REMODELAMENTO

Entender a extensão do processo de RV em um determinado paciente pode permitir uma avaliação prognóstica na IC – quanto mais extenso o remodelamento, pior o prognóstico⁵. Além disso, pequenos aumentos no volume ventricular se associam com aumento do risco independente de morte em pacientes com cardiopatia isquêmica, IAM recente ou IC⁶⁴.

As medidas para avaliar remodelamento incluem tamanho, forma e massa cardíaca, fração de ejeção, volume sistólico final e diastólico final, espessamento da parede e encurtamento fracional. Cada medida indica um aspecto distinto do processo, todas têm suas potenciais limitações, e nenhuma pode ser considerada definitiva⁵. Deve-se fazer uma avaliação global das variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas, tentando identificar a intensidade do processo de remodelamento.

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO REMODELAMENTO

Remodelamento ventricular e subsequente dilatação estão diretamente associados ao prognóstico⁶⁵. Embora no início o remodelamento possa ser adaptativo e permita manter a função miocárdica, remodelamento progressivo inevitavelmente levará à piora da função e pior prognóstico. Em que momento ocorre a transição (de processo adaptativo para maladaptativo) é difícil identificar no paciente individual⁷.

Foi demonstrada uma associação linear entre alteração do volume sistólico e diastólico após IAM e taxa de eventos adversos, independente do tratamento com inibidores da enzima de conversão; porém, baixa incidência de eventos ocorreu quando a droga inibiu o remodelamento⁶⁶.

Embora os desfechos de morbimortalidade sejam os mais importantes na avaliação das drogas usadas em IC, medidas de RV têm surgido como desfechos substitutos confiáveis para progressão da IC⁶⁷. Assim, o efeito de uma droga na estrutura (volumes do VE) e na função (fração de ejeção) pode ser usado para definir sua eficácia em reduzir a progressão da doença⁶⁸.

TRATAMENTO

Redução ou reversão do remodelamento cardíaco não era reconhecido, até recentemente, como um objetivo terapêutico válido⁶⁸. As evidências mais convincentes demonstrando que o tratamento pode modificar o remodelamento se baseiam nas alterações de volume diastólico e sistólico, e na fração de ejeção^{69,70}. Hoje já se reconhece que essas alterações em parâmetros de remodelamento correlacionam com melhora na sobrevida⁷¹. Múltiplas medidas terapêuticas visam, na atualidade, influir sobre os mecanismos envolvidos no remodelamento adverso.

Reperusão. No infarto agudo, as alterações de remodelamento se fazem na dependência do tamanho do IAM. Assim, a reperusão aguda, seja por meio de trombolíticos ou angioplastia primária, bem como outras medidas para restringir a extensão da necrose, limitam o aumento do volume ventricular pós-IAM. Evidências sugerem que, se a artéria culpada estiver aberta, mesmo que tardiamente, também será atenuada a dilatação ventricular^{72,73}.

Um outro fator é a formação da cicatriz do IAM. Anti-inflamatórios não esteróides e glicocorticóides usados na fase precoce do infarto podem causar afinamento da cicatriz e maior expansão do IAM¹⁷.

Revascularização miocárdica. Revascularização pode melhorar a função ventricular regional e global e os volumes ventriculares em pacientes com coronariopatia crônica e disfunção ventricular severa mas com miocárdio viável mas hibernante. Nesses pacientes a revascularização pode reduzir o remodelamento e melhorar o volume e a geometria do ventrículo⁷⁴.

Nitratos. No remodelamento pós-IAM, uma vez que a evolução para necrose tenha ocorrido, intervenção farmacológica poderá minimizar expansão e dilatação do IAM, melhorando o prognóstico. Assim, nitroglicerina endovenosa limita o tamanho do infarto, sua expansão, suas complicações e a mortalidade até 1 ano⁷⁵. No entanto, estudos clínicos falharam em demonstrar melhora significativa da mortalidade com o uso de nitratos após IAM^{76,77}. Assim, nitroglicerina EV pode ser usada nas primeiras 24hs após IAM, mas, após esse período, nitratos se justificam apenas por indicações específicas, como isquemia persistente, hipertensão ou insuficiência cardíaca⁶.

Inibidores da enzima conversora. O estudo SOLVD foi um dos primeiros a investigar efeito de drogas (Enalapril) sobre parâmetros de remodelamento e prognóstico. Em pacientes com disfunção ventricular assintomática (SOLVD Prevenção) e com IC leve a moderada (SOLVD Tratamento), houve melhora significativa dos volumes ventriculares e da fração de ejeção em relação ao placebo, e estes achados se associaram a importante redução da mortalidade^{69,78}.

A eficácia dos inibidores da ECA em atenuar dilatação pós IAM foi demonstrada em ratos, e esse efeito foi confirmado em humanos, associando-se com melhora da sobrevida⁷⁹. Grandes estudos clínicos (GISSI 3, ISIS 4) mostraram benefícios no remodelamento e sobrevida no pós infarto^{76,77} e na fase tardia, já em presença de disfunção ventricular (SAVE, AIRE)^{80,81}.

Os efeitos dos IECA no remodelamento podem ser mediados por diversos mecanismos, que incluem vasodilatação, redução da pressão arterial, redução da sobrecarga hemodinâmica no VE, efeito

direto evitando hipertrofia do miócito (por redução da angiotensina II e aumento na bradicinina), efeitos na circulação coronária e sobre atividade fibrinolítica intrínseca^{6,82}.

Betabloqueadores. Na fase aguda do IAM, o Carvedilol foi testado em adição ao tratamento otimizado (incluindo IECA), em um subgrupo do estudo CAPRICORN⁸³. Houve melhora significativa em diversos parâmetros de remodelamento, como volumes ventriculares, fração de ejeção e um índice de contratilidade segmentar da parede⁸³. O estudo clínico completo – CAPRICORN – mostrou importante redução da mortalidade em relação ao controle, de modo comprovando a importância do remodelamento na evolução a longo prazo⁸⁴.

Na evolução a longo prazo pós-IAM (12 meses), o tratamento com Carvedilol conseguiu até mesmo reverter os parâmetros de remodelamento que já haviam se instalado (remodelamento reverso)⁸⁵. De novo, essa melhora do remodelamento se refletiu em significativa melhora da sobrevida⁸⁶.

Os betabloqueadores também têm recebido grande atenção no tratamento da IC crônica. Eles têm demonstrado efeitos benéficos importantes em diversos parâmetros de remodelamento, como os volumes sistólico e diastólico, e a fração de ejeção^{70,85}. Além disso, grandes estudos clínicos têm demonstrado de maneira consistente que o Carvedilol, o metoprolol e o bisoprolol, quando adicionados ao tratamento padrão (incluindo IECA), reduzem de modo significativo a morbimortalidade a longo prazo (redução da ordem de 30%) em pacientes com IC isquêmica e não isquêmica^{86,87,88}.

Quando se comparam os betabloqueadores, o Carvedilol parece ser o mais efetivo em reduzir a apoptose⁷, diminuir os volumes ventriculares⁸⁹ e melhora no resultado funcional⁹⁰. O estudo COMET recentemente demonstrou que esses efeitos superiores sobre o remodelamento cardíaco se traduzem em efeito significativamente melhor na sobrevida, comparado ao metoprolol⁹¹.

Os betabloqueadores não são definidos como terapia de primeira linha pelas diretrizes de tratamento da IC. Esse posto é ocupado pelos IECA, e o uso de betabloqueadores tem sua indicação após os IECA terem atingido sua dose-alvo⁹².

A questão é se o paciente pode esperar esse tempo, em vista da hiperatividade adrenérgica precoce na IC e do profundo efeito dos betabloqueadores no RV. Há evidências que sugerem a possibilidade de a inibição simpática precoce (favorecendo reversão precoce do remodelamento) ser benéfica para esses pacientes.

Coerente com essa hipótese, o estudo CARMEN demonstrou que pacientes, com IC leve a moderada, que receberam combinação de Carvedilol + enalapril precocemente (carvedilol atingindo doses-alvo de modo mais precoce) tinham volume sistólico significativamente menor durante 18 meses de tratamento, comparados ao grupo que recebeu apenas enalapril⁹³. Esse estudo sugere uma estratégia terapêutica em que o início precoce dos betabloqueadores deve ocorrer, junto com os IECA.

Os efeitos anti-remodelamento dos betabloqueadores podem se dever a diversos mecanismos, incluindo bloqueio beta, bloqueio α_1 com Carvedilol (importante na resposta ao estiramento), redução da deposição de colágeno e efeito antifibrótico, efeito antioxidante e antiapoptótico, entre outros^{7,94,95}.

Antagonistas de receptores da angiotensina. Como a angiotensina II é um dos participantes mais importantes na gênese do RV, é lógico pensar que os ARA possam ter efeito anti-remodelamento significativo. Estudos em modelos animais de infarto sugerem que losartan é tão efetivo quanto enalapril em reduzir hipertrofia cardíaca e fibrose intersticial no miocárdio não infartado⁹⁶. O estudo RESOLVD indicou que o candesartan é tão efetivo quanto IECA em prevenir remodelamento em pacientes com IC, e que sua combinação foi ainda mais efetiva⁹⁷.

Nos pacientes pós-infarto, dois grandes estudos clínicos, o OPTIMAL⁹⁸ e o VALIANT⁹⁹, mostraram que os ARA são tão efetivos quanto os IECA em reduzir morbimortalidade.

Antagonistas da aldosterona. A espironolactona inibe competitivamente a ligação da aldosterona aos seus receptores, em muitos tecidos, inclusive coração e túbulos renais. Quando usada em pacientes com IC classe III-IV, que já usavam tratamento habitual incluindo IECA, essa droga reduziu mortalidade em 25%, no estudo RALES⁵⁴. A eplerenona, um antagonista seletivo dos receptores de aldosterona, tem menos efeitos adversos que a espironolactona; no estudo EPHESUS, ela reduziu a mortalidade em 15% quando administrada a pacientes pós-infarto com disfunção ventricular já em uso de inibidores da ECA e betabloqueadores¹⁰⁰.

Acredita-se que o efeito benéfico dessa classe de drogas

seja, em grande parte, devido a seus efeitos antifibrose e anti-remodelamento⁷.

Outros agentes. Diversas medidas terapêuticas objetivando modular partes distintas das rotas que levam ao remodelamento têm sido investigadas. As intervenções sobre o metabolismo cardíaco¹⁰¹, os peptídeos natriuréticos¹⁰² e o estresse oxidativo cardíaco⁶¹ estão entre as que podem, no futuro, aumentar nosso armamentário no combate ao remodelamento e progressão da IC.

CONCLUSÃO

O RV é um processo complexo, abrangendo alterações genéticas, moleculares e celulares, e atuando sobre miócitos e o interstício.

A convergência de hipertrofia do miócito, deslizamento do colágeno, fibrose reativa e reparativa, alterações de citoesqueleto e apoptose modulam tamanho, geometria e rigidez do coração, levando a remodelamento ventricular e IC progressiva. À medida que a função cardíaca piora progressivamente, IC avançada se instala. Como o prognóstico está relacionado ao tamanho e à geometria do VE, o remodelamento ventricular indica mau prognóstico. Arritmogênese, uma marca da IC, é consequência inevitável dessas alterações estruturais.

Inibidores da enzima conversora, beta-bloqueadores e antagonistas da aldosterona provaram ser efetivos em reduzir ou reverter o remodelamento e conseqüentemente reduzir a morbimortalidade na IC. Novas modalidades terapêuticas com objetivo de reduzir o remodelamento ventricular poderão no futuro aumentar o arsenal terapêutico e melhorar o prognóstico da IC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tunstall-Pedoe H, Mahonen M, Tolonen H, et al. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results of WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547.
2. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
3. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction, experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
4. Cohn JN. Cardiac remodeling: basic aspects. In: UpToDate; Rose, BD(Ed.), UpToDate, Wellesey, MA, 2002.
5. 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.
6. Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-88.
7. Remme WJ. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003;17:349-360.
8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-62.
9. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:755-63.
10. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from endomyocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
11. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV.14-IV.23.
12. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadaro J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2002;12:371-378.
13. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E(Eds). *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
14. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, et al. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988;78:186.
15. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Bulkley BH. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1355.
16. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion.

17. Antman EM, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology and clinical features. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds). Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
18. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998;83:1.
19. Shah M, Ali V, Lamba S, Abraham WT. Pathophysiology and clinical spectrum of acute congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(suppl 2):S2-S6.
20. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520-530.
21. Spinale FG, Coker ML, Krombach SR, et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimension and function. *Circ Res* 1999;85:364-376.
22. Li YY, Feldman AM, Sun Y, McTiernan CF. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation* 1998;98:1728-1734.
23. Chancey AL, Brower GL, Peterson JT, Janicki JS. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling due to volume overload. *Circulation* 2002;105:1983.
24. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, et al. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990;67:23-34.
25. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997;96:4065-4082.
26. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellularcollagen matrix: when is enough enough? *Circulation* 2003;108:1395-1403.
27. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:3-16.
28. Kang PM, Yue P, Izumo S. New insights into the role of apoptosis in cardiovascular disease. *Circ J* 2002;66:1.
29. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131.
30. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:704-712.
31. Clerk A, Cole SM, Cullingford TE, et al. Regulation of cardiac myocyte cell death. *Pharmacology & Therapeutics* 2003;97:223-261.
32. Rumberger JA, Behrembeck T, Breen JR, et al. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:673.
33. Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994;69:664.
34. Aikawa Y, Rohde L, Plehn J, et al. Regional wall stress predicts ventricular remodeling after antero-septal myocardial infarction in the Healing and Early Afterload Reducing Trial(HEART): an echocardiography-based structural analysis. *Am Heart J* 2001;141:234.
35. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248.
36. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, et al. Two-year course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Eur Heart J* 1998;19:1552.
37. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257.
38. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4239.
39. Opie LH. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure. *Circulation* 2004;110:2559-2561.
40. Elser M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11:3-20.
41. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
42. Bristow MR, Ginsberg R, Fowler M, et al. b1 and b2-adrenergic receptor subtype populations in normal and failing human ventricular myocardium. *Circ Res* 1986;59:297-309.
43. Lamba S, Abraham WT. Alterations in adrenergic receptor signaling in heart failure. *Heart Failure Rev* 2000;5:7-16.
44. Sadoshima K, Xu Y, Slayter HS, et al. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977-984.
45. Ollivier JP, Bouchet VA. Prospects for cardioreparation. *Am J Cardiol* 1992;70:27C-36C.
46. Hein S, Amon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003;107:984-991.
47. Woodiwiss AJ, Tsotetsi OJ, Sprott S, et al. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation* 2001;103:155-160.
48. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD investigators. *Circulation* 1992;86:431.
49. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD investigators. *Circulation* 1993;88:2277.
50. Van Kats JP, Duncker DJ, Haitsma DB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction. Role of tissue angiotensin II. *Circulation* 2000;102:1556.
51. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombès M. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995;16(suppl):92-97.
52. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001;103:72-77.
53. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B, on behalf of RALES Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;102:2700-2706.
54. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709.
55. Nguyen QT, Cernacek P, Calderoni A, et al. Endothelin A receptor blockade causes adverse left ventricular remodeling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. *Circulation* 1998;98:2323-2330.
56. Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:222-229.
57. Emanueli C, Maestri R, Corradi D, et al. Dilated and failing cardiomyopathy in bradykinin B2 receptor knockout mice. *Circulation* 1999;100:2359-2365.
58. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, Oxford, 1999.
59. Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2000;87:392-398.
60. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by TNF and angiotensin II. *Circulation* 1998;98:794-799.
61. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2004;110:2175-2179.
62. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the patho physiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-544.
63. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382.
64. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:1161-1172.
65. Hammermeister KE, Chikos PM, Fisher L, Dodge HT. Relationship of cardiathoracic ratio and plain film heart volume to late survival. *Circulation* 1979;59:89-95.
66. St. John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: the protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.

67. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate end-point. *J Card Fail* 2003;9:350-353.
68. Cohn JN. Remodeling as an end-point in heart failure therapy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2004;18:7-8.
69. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD investigators. *Circulation* 1992;86:431.
70. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1060.
71. Antonopoulos GV, Lau J, Konstam MA, Udelson JE. Are drug-induced changes in left ventricular ejection fraction or volumes adequate surrogates for long-term natural history outcomes in heart failure? *Circulation* 1999;100:1-296.
72. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion on infarcted myocardium: the open artery hypothesis. *Circulation* 1993;88:2426.
73. Braunwald E, Kim CB. Late establishment of patency of the infarct-related artery. In: Julian D, Braunwald E (Eds): acute myocardial infarction. WB Saunders, London, 1994.
74. Senior R, Lahiri A, Kaul S. Effect of revascularization on left ventricular remodeling in patients with heart failure from severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;88:624.
75. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988;78:906-919.
76. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
77. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-682.
78. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD investigators. *Circulation* 1993;88:2277.
79. Sharpe N, Murphy J, Smith H, et al. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988;1:255-259.
80. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al, on behalf of SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
81. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
82. Cohn JN. Cardiac remodeling: clinical aspects and therapy. In: UpToDate; Rose, BD (Ed.), UpToDate, Wellesley, MA, 2002.
83. Doughty RN, Whalley GA, Walsh H, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling in patients following acute myocardial infarction: the CAPRICORN echo substudy [abstract]. *Circulation* 2001;104:517.
84. Dargie HL. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
85. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease: Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1060-1066.
86. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
87. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
88. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
89. Sanderson JE, Chan SKW, Yip G, et al. Beta-blockade in heart failure. A comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1522-1528.
90. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure. A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546-551.
91. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al., for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
92. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
93. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The Carvedilol and ACE-inhibitor Remodeling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2004;18:57-66.
94. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645.
95. Wei S, Chow LTC, Sanderson JE. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:276-281.
96. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1994;89:2273-2282.
97. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al, for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. RESOLVD Pilot Study. *Circulation* 1999;100:1056-1064.
98. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. *Lancet* 2002;360:752.
99. Pfeffer MA. Effects of valsartan relative to captopril in patients with myocardial infarction complicated with heart failure and/or left ventricular dysfunction. VALIANT trial. *N Engl J Med* 2003;349:1843.
100. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS). *N Engl J Med* 2003;348:1309-1316.
101. Opie LH. The metabolic vicious cycle in heart failure. *Lancet* 2004;364:1733.
102. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1820.