

Prevenção de morte súbita cardíaca com a terapia de ressincronização cardíaca

Prevention of sudden cardiac death with cardiac resynchronization therapy

Prevención de muerte súbita cardíaca con la terapia de resincronización cardíaca

Antônio Vitor MORAES JÚNIOR ¹

Relampa 78024-XXX

Resumo: O remodelamento ventricular esquerdo (VE) na insuficiência cardíaca é um complexo processo mal-adaptativo que envolve mudanças estruturais, hemodinâmicas, histopatológicas e genéticas. Embora inicialmente esta resposta destina-se à manutenção do volume sistólico, se persistente e progressiva, pode levar à maior deterioração da função do VE, dilatação ventricular e eventualmente à insuficiência cardíaca sintomática e morte súbita. O padrão de ativação elétrica e contração mecânica alteram a fisiologia celular e tecidual, e todas parecem exagerar a heterogeneidade normal e propriedades eletrofisiológicas do coração em falência. A TRC tem sido mostrada ser altamente eficaz em reduzir a morbidade e prolongar a sobrevida. Existe concordância entre as reduções nos volumes do VE, os melhores índices de remodelamento do VE e melhora nos eventos clínicos.

Descritores: Prevenção, Morte súbita, Ressincronização Cardíaca

Abstract: Left ventricular (LV) remodeling is a complex maladaptive process involving structural, haemodynamic, histopathological, and genetic changes. Although it is initially an adaptive response that serves to maintain stroke volume, if persistent and progressive, it may lead to further deterioration of LV function, LV dilatation, and eventually symptomatic heart failure and sudden death. The pattern of electrical activation and mechanical contraction impact the cellular and tissue physiology and they all seem to exaggerate the normal heterogeneity of electrophysiological properties of the failing heart. Cardiac resynchronization therapy has been highly efficacious in reducing morbidity and prolonging survival. There is concordance between the reductions in LV volumes, the best indices of LV remodelling, and improvement in clinical outcomes.

Keywords: Prevention, Sudden death, Cardiac Resynchronization

Resumen: El remodelado ventricular izquierdo (VI) en la insuficiencia cardíaca es un complejo proceso mal adaptante que involucra cambios estructurales, hemodinámicos, histopatológicos y genéticos. Aunque inicialmente esta respuesta se destina al mantenimiento del volumen sistólico, si persistente y progresiva, puede llevar a un mayor deterioro de la función del VI, dilatación ventricular y eventualmente insuficiencia cardíaca sintomática y muerte súbita. El estándar de activación eléctrica y contracción mecánica alteran la fisiología celular y del tejido, y todas parecen exagerar la heterogeneidad normal y las propiedades electrofisiológicas del corazón en fallo. La TRC ha demostrado ser altamente eficaz en reducir la morbilidad y prolongar la sobrevida. Existe concordancia entre las reducciones en los volúmenes del VI, los mejores índices de remodelado del VI y mejora en los eventos clínicos.

Descriptores: Prevención, Muerte súbita, Resincronización Cardíaca

¹ - Doutor em cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP). Comenda Gran Colar de Mérito da Medicina. Diretor do Centro de Marcapasso e Eletrofisiologia da Santa Casa de Ribeirão Preto.

Correspondência: Rua Manoel Achê, 981 - Apto.191 - Bairro: Jd. Santa Ângela. Ribeirão Preto - SP. Brasil. CEP: 14020-590.

Este artigo foi submetido em 06/2012 e publicado 09/2012.

Introdução

Atualmente, a prevalência e as taxas de incidência de insuficiência cardíaca (IC) atingem proporções epidêmicas em todo o mundo, com quase 23 milhões de pessoas afetadas, apesar dos avanços no tratamento farmacológico. Nos Estados Unidos, a IC compromete a saúde de cerca de 5 milhões de indivíduos (1,5 a 2% da população total), com aproximadamente 550.000 casos novos diagnosticados por ano¹.

Tais dados referem-se apenas à doença sintomática e há estimativas de que outros vários milhões de pessoas apresentem a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) de forma assintomática². A prevalência de IC também segue um padrão exponencial, aumentando com a idade e afetando de 6 a 10% da pessoas com idade superior a 65 anos³.

Define-se morte súbita cardíaca (MSC) como a morte natural por causas cardíacas, prenunciada pela perda abrupta da consciência até uma hora após o início de alterações agudas do estado cardiovascular⁴. A presença de cardiopatia preexistente pode ou não ser conhecida, mas o tempo e o modo da morte são inesperados. Esta definição incorpora os elementos-chave “natural”, “rápido” e inesperado” e consolida as várias definições prévias, que eram conflitantes.

O risco absoluto de MSC na IC aumenta com a deterioração da função ventricular esquerda, mas a relação entre as mortes súbitas e não súbitas está inversamente relacionada à extensão do dano funcional⁵. Assim, a MSC pode representar desde 14% da mortalidade total dos pacientes em classe funcional IV da NYHA até mais de 60% naqueles com boa capacidade funcional (classes I e II)⁶.

Na IC, a duração do intervalo QRS apresenta correlação direta com a mortalidade⁷⁻⁸. Os distúrbios de condução, principalmente o bloqueio do ramo esquerdo (BRE), provocam dissincronismo mecânico intra e interventricular por todo o ciclo cardíaco, o que pode afetar de modo adverso a *performance* do ventrículo esquerdo⁹. A heterogeneidade da ativação e a alteração na repolarização resultam em diminuição do enchimento ventricular, agravamento da insuficiência mitral e redução global da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), do débito cardíaco, da pressão arterial média e da razão de mudança da pressão em relação ao tempo (dP/dt)¹⁰.

O denominado remodelamento ventricular esquerdo compreende um processo complexo de má adaptação que envolve mudanças estruturais, hemodinâmicas, histopatológicas e genéticas¹¹. Inicialmente, representa uma resposta adaptativa à perda de miocárdio e sobrecargas de volume ou pressão, com a finalidade de manter o débito

cardíaco. Com a evolução, entretanto, resulta em comprometimento adicional à função sistólica do VE, dilatação das câmaras esquerdas e sintomas clássicos de IC. O dissincronismo pode ser um fator determinante que tanto pode iniciar quanto agravar o processo de remodelamento adverso.

Em pacientes com IC sintomática, disfunção sistólica e alargamento do QRS, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem se mostrado altamente eficaz em reduzir a morbidade e prolongar a sobrevida¹². No estudo CARE-HF, em sua fase de extensão, a TRC promoveu redução altamente significativa da mortalidade por piora da IC ou por MSC, em relação ao grupo de tratamento clínico isolado¹³.

Até recentemente, a redução na mortalidade pela TRC não havia sido demonstrada para portadores de cardioversor desfibrilador implantável (CDI). O estudo RAFT, com 80% dos pacientes em classe funcional II, mostrou a superioridade da TRC associada ao CDI (TRC-D) sobre o CDI convencional, na redução da mortalidade e no desfecho combinado de mortes por qualquer causa ou internações relacionadas à insuficiência cardíaca¹⁴⁻¹⁵.

A Diretriz 2012 da Sociedade Europeia de Cardiologia confere à TRC uma recomendação classe I, com nível de evidência A, tanto para pacientes com BRE e QRS > 120 ms, FEVE ≤ 35% e classe III-IV da NYHA, quanto para aqueles com classe funcional II, QRS ≥ 130 ms e FEVE ≤ 30%¹⁶.

Mecanismos fisiopatológicos da MSC na IC

Os mecanismos eletrofisiológicos mais comuns que resultam em MSC são as taquiarritmias ventriculares (fibrilação ventricular - FV ou taquicardia ventricular - TV). Os eventos de bradicardia-assistolia também são comuns, podendo superar a estimativa prévia de 20 a 30%⁴. Os últimos incluem as bradiarritmias graves, a assistolia e a atividade elétrica sem pulso. São mais comuns em corações com comprometimento acentuado e nas doenças em estágio terminal, tanto cardíacas quanto não cardíacas.

A ocorrência de taquiarritmias potencialmente letais, bradiarritmia grave ou assistolia representa o final de uma cascata de anormalidades patológicas que resultam de interações complexas entre eventos vasculares coronarianos, lesão miocárdica e variações no tônus autonômico ou no estado metabólico e eletrolítico do miocárdio¹⁷. Não há nenhuma hipótese uniforme referente aos mecanismos pelos quais esses elementos interagem para levar a arritmias letais. No entanto, alguns modelos da fisiopatologia da MSC foram propostos (Quadro 1)¹⁸.

O evento central é o início de uma arritmia potencialmente fatal, cujo risco é condicionado pela presença de anormalidades estruturais e modulado pelas variações funcionais. Dados clínicos, experimentais e farmacológicos sugerem que é pouco provável que os eventos desencadeantes (eletrofisiológico, isquêmico, metabólico ou hemodinâmico) iniciem arritmias fatais na ausência de instabilidade miocárdica¹⁸.

O remodelamento ventricular na IC, principalmente na vigência de distúrbios da condução intraventricular, está associado ao risco aumentado de MSC¹⁹. O processo envolve modificações nas propriedades elétricas, contráteis, metabólicas e estruturais do coração, que podem contribuir para o desencadeamento de arritmias fatais. O quanto a predisposição genética contribui para esse fenótipo arritmogênico e o agravamento da IC também tem sido motivo de pesquisas recentes.

Devido a essa complexidade, torna-se clara a dificuldade para prever a MSC em pacientes com IC. Naqueles com cardiomiopatia, isquêmica ou não, a FEVE é o parâmetro primário para identificação do grupo de alto risco. Vários outros fatores clínicos e testes não invasivos são frequentemente combinados à informação, mas um protocolo ideal de investigação ainda não foi estabelecido. Os testes não invasivos abordam anormalidades de despolarização ou repolarização, comprometimento da resposta autonômica e métodos de imagem.

Infelizmente, os paradigmas da estratificação de risco não identificam a maioria dos pacientes propensos à MSC. A razão para esse fato é que o risco de MSC é verdadeiramente maior no grupo considerado de alto risco (FEVE deprimida); contudo, um número absoluto muito maior de MSC é representado pelo grupo considerado de baixo risco (FEVE preservada)²⁰.

Tabela 1 – Modelo Fisiopatológico de morte súbita cardíaca¹³

Alterações Estruturais	Deflagradores	Alterações Funcionais
Infarto do miocárdio - agudo - cicatrizado - aneurisma Hipertrofia - secundária - primária Ventriculo miopático - dilatação - fibrose - infiltração - inflamação Anormalidade - elétrica - estrutural	Extrassístoles Ventriculares TVNS	Alterações transitórias do fluxo coronariano - dinâmicas vasomotoras - isquemia aguda - reperfusão pós-isquemia Fatores sistêmicos Falência hemodinâmica - hipoxemia, acidose - desequilíbrio eletrolítico Interações neurofisiológicas - transmissores Receptores - influências centrais Efeitos tóxicos - drogas pró-arrítmicas - toxicidade cardíaca

Quadro 01: Modelo Fisiopatológico de morte súbita cardíaca.

Mecanismos de prevenção de MSC com a TRC

A TRC representa uma modalidade moderna de tratamento para pacientes com IC, que proporciona a possibilidade de análise do chamado remodelamento reverso em vários níveis, desde o estrutural até o molecular (Quadro 2). Vários são os mecanismos propostos para explicar os resultados benéficos da TRC na arritmogênese e na prevenção de mortalidade, cujas interações são bastante complexas.

1. Remodelamento reverso estrutural e redução de arritmias ventriculares

Os benefícios da TRC na redução dos volumes sistólico e diastólico e dos diâmetros do VE, assim como a melhora da FEVE, foram evidentes tanto nos estudos com pacientes em classes funcionais avançadas (classes III e IV), quanto naqueles menos sintomáticos (classes I e II)^{12-13, 21-24}.

No estudo CARE-HF (classes III-IV), a TRC reduziu o atraso mecânico interventricular, o índice de volume sistólico final do VE, a área do jato regurgitante mitral e aumentou a FEVE¹². Resultados similares em pacientes nas classes funcionais mais avançadas também foram observados no estudo COMPANION²¹.

O papel da TRC no remodelamento reverso estrutural e funcional é ainda mais evidente em pacientes nas classes funcionais I/II²²⁻²⁵. No estudo REVERSE, tanto em sua fase inicial, quanto na coorte europeia, os benefícios foram progressivos, sendo mais nítidos após seis meses de seguimento^{22,23}. No MADIT-CRT, os pacientes com TRC-D apresentaram melhora significativa nos índices de volume sistólico e diastólico final, FEVE e volume atrial esquerdo, em comparação com o grupo de CDI isolado²⁴. As mudanças estruturais resultaram em modificação dos eventos de IC, de tal modo que cada 10% de redução no volume diastólico final do VE associou-se com redução de 40% no risco de morte ou piora da insuficiência cardíaca ($p < 0,001$)²⁵.

O impacto do remodelamento reverso estrutural na ocorrência de taquiarritmias ventriculares tem sido estudado em pacientes com CDI. Em

Tabela 2 – Mecanismos de prevenção de morte súbita cardíaca com a TRC

MECANISMOS DE PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA COM A TRC
1. Remodelamento reverso estrutural e redução de arritmias ventriculares
2. Remodelamento reverso contrátil e melhora da homeostase do cálcio
3. Remodelamento reverso elétrico
4. Remodelamento reverso molecular e celular
5. Redução da ativação neuro hormonal
6. Otimização do tratamento farmacológico pós-TRC

Quadro 02: Mecanismo de prevenção de morte súbita cardíaca com a TRC.

um estudo de *upgrade* de CDI para TRC-D, os respondedores à TRC apresentaram redução na frequência de arritmias ventriculares; em contrapartida, os não respondedores demonstraram tendência ao aumento das terapias apropriadas do CDI²⁶.

Em uma subanálise do estudo MADIT-CRT, pacientes considerados bons e maus respondedores (reduções de $\geq 25\%$ e $< 25\%$ respectivamente, no volume sistólico final do VE com 1 ano de seguimento) foram comparados quanto ao risco de arritmias ventriculares. Os bons respondedores à TRC-D apresentaram redução significativa (55%) no risco de taquiarritmias ventriculares quando comparados com portadores de CDI isoladamente. Dentre os maus respondedores, o risco de arritmias não foi diferente daqueles com CDI apenas²⁷. A correlação direta entre o remodelamento reverso e a redução de arritmias ventriculares graves sugere que a TRC exerce efeitos antiarrítmicos em pacientes de alto risco com IC e BRE.

2. Remodelamento reverso contrátil e melhora da homeostase do cálcio

Estudos em seres humanos e em preparações isoladas demonstram que na IC ocorrem alterações progressivas no acoplamento excitação-contracção e na homeostase do cálcio (Ca^{2+}), assim como anormalidades nas proteínas contráteis e regulatórias. Investigações recentes demonstram que a TRC pode restaurar parcialmente muitas dessas alterações, que são mais evidentes quando há dissincronismo acentuado²⁸⁻²⁹.

Alterações na homeostase do Ca^{2+} na IC

O acoplamento excitação-contracção refere-se a uma cascata de eventos biológicos que se inicia com o potencial de ação (PA) cardíaco e termina com a contracção e o relaxamento do miócito. Estudos mostram que pacientes no estágio final de IC exibem prolongamento anormal do PA, bem como uma força deprimida e redução do relaxamento³⁰. A elevação transitória do Ca^{2+} intracelular sofre atenuação, seguida da despolarização, refletindo uma entrega mais lenta do íon ao aparato contrátil (causando ativação reduzida), seguida de redução da taxa de queda durante a repolarização (causando relaxamento mais lento). Mudanças na disponibilidade ou no estado de fosforilação das proteínas críticas regulatórias de cálcio parecem ter papel importante na disfunção contrátil dos cardiomiócitos em falência.

O Ca^{2+} é o íon essencial para o acoplamento excitação-contracção. Quando o Ca^{2+} entra na célula por sua fonte primária, a corrente de Ca tipo L, há liberação adicional de Ca^{2+} do retículo sarco-

plasmático (RS) no citoplasma, que se ligará aos filamentos, determinando a contracção. O receptor de rianodina no RS proporciona liberação concentração-dependente de Ca^{2+} . O Ca^{2+} é bombeado de volta ao RS pela enzima SERCA2A, enquanto a proporção de Ca^{2+} que entrou na célula pelo canal de cálcio é removida pelo trocador de sódio-cálcio (NCX).³¹

Quando ocorre a IC, numerosas vias neuro-humorais são ativadas, com a finalidade de manter o débito cardíaco. Essa ativação é rapidamente seguida por alterações na homeostase do Ca^{2+} , incluindo a expressão genética, com o objetivo de aumentar o Ca^{2+} transitório. O estoque de Ca^{2+} no RS é reduzido pela remoção lenta do Ca^{2+} do citoplasma. A função reduzida da SERCA2A e o aumento da atividade do NCX favorecem o fluxo de Ca^{2+} do RS em direção ao espaço extracelular, o que reduz os estoques de Ca^{2+} celular e, consequentemente, diminui a função contrátil. A maior liberação diastólica de Ca^{2+} do RS por disfunção do receptor de rianodina (hiperfosforilação) também contribui para reduzir o armazenamento do íon no RS³¹.

A atividade deflagrada relacionada aos pós-potenciais tardios decorrentes da liberação diastólica espontânea de Ca^{2+} é um mecanismo importante de taquiarritmias ventriculares na IC³². O indicador contrátil (pós-contracção) precede a resposta elétrica (pós-despolarização), que é causada pela remoção inadequada do Ca^{2+} da célula, determinando o aumento da corrente despolarizante através do NCX, resultando em arritmias. Esse processo de liberação espontânea de Ca^{2+} do RS (não mediada pela ativação elétrica) é conhecido como acoplamento excitação-contracção reverso³³. A disfunção do receptor de rianodina também aumenta a propensão da liberação espontânea de Ca^{2+} no RS e tem sido relacionada a arritmias cardíacas e MSC^{32,33}.

Alterações nas proteínas contráteis na IC

Estudos iniciais evidenciaram redução da ATPase miofibrilar em corações de pacientes que morreram de IC. Além disso, reduções da atividade da ATPase miofibrilar, actomiosina ATPase ou miosina ATPase têm sido demonstradas em modelos animais. Estudos subsequentes mostraram que essas anormalidades poderiam ser explicadas por um desvio para a isoforma fetal da cadeia pesada de miosina (MHC). Além disso, ocorre diminuição da expressão da isoforma alfa-MHC e redução da relação alfa/beta-MHC. A troponina T também sofre reversão para a isoforma fetal, resultando em diminuição máxima ativa³⁰. O estágio final da IC também se caracteriza por perda de

elementos contráteis (miocitólise), com ruptura de bandas Z e rompimento severo do arranjo paralelo dos sarcômeros, acompanhado de dilatação e aumento da tortuosidade dos túbulos T.

Evidências de remodelamento contrátil reverso pela TRC

Modelos experimentais de IC têm demonstrado que, nos miócitos da parede lateral do VE ativada mais tardiamente, a TRC é capaz de melhorar a homeostase de Ca^{2+} , restaurar o sistema de túbulos T, assim como corrigir a dissociação dos receptores de rianodina das estruturas do sarcolema^{28,29}.

Em um estudo com candidatos à TRC, realizou-se biópsia antes e após o tratamento para analisar a expressão genética do Ca^{2+} e das proteínas contráteis, com níveis de RNAm medidos por PCR³⁴. Os pacientes considerados respondedores exibiram aumento da FEVE, redução do diâmetro diastólico final do VE e redução nos níveis pró-BNP, o que foi associado com o aumento nos níveis de RNAm de alfa-MHC, SERCA2A e da relação alfa-beta-MHC. Tais achados demonstram que a TRC associou-se a mudanças favoráveis na expressão gênica miocárdica, sugerindo que possam existir programas gênicos específicos que acompanham a recuperação miocárdica.

3. Remodelamento reverso elétrico

Remodelamento elétrico na IC

O PA reflete um balanço delicado entre a atividade de diversas correntes iônicas despolarizantes e repolarizantes, transportadores e trocadores, que não são uniformemente expressos na parede ventricular. Mesmo na ausência de cardiopatia, existem diferenças regionais na DPA entre os ventrículos e entre o ápice e a base do VE, fenômeno denominado dispersão espacial de repolarização³¹.

O remodelamento elétrico refere-se às mudanças celulares e moleculares vistas nos níveis de expressão, na função biofísica e na regulação desses canais iônicos. Inclui adaptações na geração e na condução do impulso e na repolarização ventricular³¹. Não é caracterizado somente por aumento do intervalo QT, mas a dispersão espacial de repolarização também se torna mais acentuada na IC³⁶.

A característica eletrofisiológica básica de células e tecidos isolados de corações com IC é o prolongamento da duração do potencial de ação (DPA)³⁵. Em razão desse aumento, os miócitos cardíacos apresentam menos reserva de repolarização, o que significa que a capacidade de controlar a DPA está extremamente reduzida, especial-

mente sob circunstâncias dinâmicas, quando a frequência cardíaca se modifica abruptamente³¹.

Essa incapacidade pode resultar em pós-potenciais precoces, atividade ectópica deflagrada e dispersão temporal expressa como uma grande variação no intervalo QT em batimentos consecutivos. A ocorrência de pós-potenciais contribui para aumentar a dispersão espacial, enquanto os batimentos ectópicos deflagrados podem causar acréscimos nos aspectos temporal e espacial da dispersão^{31,36}.

Os canais iônicos responsáveis pelas mudanças na DPA podem variar na dependência do modelo ou da cardiopatia; na IC, contudo, as evidências mais recentes focalizam as correntes retificadoras de K^{+} retardadas (I_{Kr}), incluindo os componentes lento e rápido (I_{Kr} e I_{Ks}). Essas correntes têm papel proeminente na fase tardia da repolarização; portanto, mudanças na IC podem contribuir significativamente para o prolongamento da DPA³⁵. Densidade reduzida de I_{Kr} , sua ativação mais lenta e cinética de desativação mais rápida têm sido observadas em corações com insuficiência^{28,31,35}.

Além dos canais de K^{+} , existem evidências da participação do remodelamento de canais de Na^{+} na gênese de arritmias na IC³⁵. Modelos animais de IC revelaram redução significativa da corrente despolarizante I_{Na} , aceleração das propriedades de inativação e redução da velocidade de recuperação após inativação, em miócitos isolados de zonas ao redor do infarto³⁷. Como I_{Na} é um determinante maior na velocidade de condução cardíaca, as reduções observadas na IC contribuem para tornar mais lenta a condução, favorecendo as arritmias por reentrada. Um aumento no componente tardio da corrente de Na^{+} (*late* I_{Na}) também pode prolongar a DPA e promover pós-potenciais precoces arritmogênicos^{32,35}.

Efeitos regionais da TRC nas correntes iônicas

O aumento da DPA na IC com dissincronismo ventricular é mais proeminente em células isoladas da parede lateral do VE, mais tardiamente ativada. A TRC reduz de modo significativo a DPA nos miócitos laterais e reduz a heterogeneidade regional na DPA^{32,35}. O prolongamento do PA nos corações com dissincronismo elétrico é altamente arritmogênico, com frequentes pós-potenciais precoces que não são observados nos miócitos isolados dos corações (dos grupos?) controle. A TRC reduz a frequência dos pós-potenciais precoces nas células isoladas de ambas as paredes, anterior e lateral.

Apesar do fato de que os mecanismos regionais de remodelamento reverso do PA pela TRC ainda

serem controversos, existem evidências de restauração parcial do funcionamento e da densidade de I_K nas áreas ativadas mais tardiamente, assim como na cinética de ativação e desativação da I_{Na} ³⁵.

4. Remodelamento reverso molecular e celular

Citocinas pró-inflamatórias e apoptose

Um dos avanços conceituais recentes em relação ao entendimento da patogênese da IC é a compreensão de que citocinas pró-inflamatórias com TNF e IL-1 podem contribuir para o remodelamento progressivo que ocorre na IC. Quando expressas por muito tempo e em níveis elevados, tais citocinas provocam mudanças deletérias no miócito, bem como na matriz extracelular cardíaca³⁸. Os níveis circulantes das citocinas pró-inflamatórias TNF e IL-6 estão aumentados em pacientes com IC e correlacionam-se com a sobrevida³⁹. Além disso, citocinas inflamatórias e tensão mecânica têm mostrado induzir apoptose em corações humanos em falência³⁰. Esses desarranjos moleculares podem resultar em anormalidades da velocidade de condução e DPA, predispondo a arritmias ventriculares. Em modelos experimentais de IC com dissincronismo ventricular, observou-se aumento de TNF e apoptose nas regiões ativadas mais tardiamente da parede lateral, alterações ausentes na TRC^{40,41}.

CONEXINAS

O distúrbio da condução intraventricular é uma característica proeminente da IC e está associado com anormalidades de densidade, distribuição e expressão das conexinas (principalmente da isoforma 43 - CX43), que efetuam a continuidade elétrica entre os cardiomiócitos. Mudanças na expressão da CX43 podem ser determinadas regionalmente e agravadas pela contração dissincrônica, com modificação de sua distribuição desde os discos intercalares à extremidade da célula (lateralização)³⁵. A depressão na velocidade de condução pelas anormalidades das conexinas resulta em contração dissincrônica, que, por sua vez, agrava a IC, produzindo um sistema deletério de *feedback* positivo³². As alterações da condução e possivelmente também na DPA podem predispor a arritmias ventriculares. Há evidências que a TRC promove remodelamento molecular do VE, com correção da lateralização das conexinas⁴¹.

5. Redução da ativação neuro-hormonal

É importante enfatizar que a terminologia “neuro-hormônio” é um termo histórico, refletindo a observação inicial de que muitas moléculas envolvidas na IC eram produzidas pelo sistema neuroendócrino e, dessa forma, agiam no coração de uma maneira endócrina. Contudo, muitos dos

chamados neuro-hormônios clássicos, como a norepinefrina (NE) e a angiotensina II, são sintetizados dentro do miocárdio e agem de maneira autócrina e parácrina³⁰. No entanto, o conceito unificado importante que surge do modelo neuro-hormonal é o de que a expressão aumentada de um conjunto de moléculas biologicamente ativas contribui para a progressão da doença em virtude dos efeitos deletérios que exercem no coração e na circulação⁴².

Ativação do sistema nervoso simpático (SNS)

A redução do débito cardíaco na IC ativa um série de adaptações que tentam manter a homeostasia cardiovascular. Uma das adaptações mais importantes é a ativação do SNS (adrenérgico), que ocorre no início da IC. A ativação do SNS na IC é acompanhada de redução do tônus parasimpático³⁰. Apesar desses distúrbios no controle autônomo serem atribuídos à perda do impulso inibitório dos reflexos dos barorreceptores arteriais ou cardiopulmonares, existe evidência crescente de que reflexos excitatórios também participem do desequilíbrio que ocorre na IC⁴³. O aumento generalizado da estimulação do nervo simpático e a remoção da estimulação do parassimpático resultam em perda da variabilidade da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular periférica⁴³.

Os níveis circulantes de NE, um potente neurotransmissor adrenérgico, também aumentam como reflexo da ativação do SNS. A elevação dos níveis de NE resulta de uma combinação entre o aumento de liberação dos terminais dos nervos adrenérgicos e seu extravasamento no plasma, bem como da captação reduzida pelas terminações adrenérgicas.

Em pacientes com IC avançada, os níveis circulantes de NE em repouso são duas a três vezes mais altos que os encontrados em sujeitos normais. Além disso, níveis plasmáticos de NE predizem mortalidade de pacientes com IC⁴⁴. Apesar de corações normais extraírem NE do sangue arterial, em pacientes com IC moderada a concentração de NE no seio coronariano excede a concentração arterial, indicando aumento da estimulação adrenérgica no coração. Contudo, com a progressão da IC, ocorre redução da concentração miocárdica de NE. O mecanismo responsável pela depleção cardíaca na IC severa não está claro e pode estar relacionado com um fenômeno de “exaustão” resultante da ativação adrenérgica prolongada dos nervos adrenérgicos cardíacos na IC³⁰. Além disso, em pacientes com cardiomiopatia, a metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo 131, um radiofármaco captado pelos terminais dos nervos adrenérgicos, não é captada

normalmente, sugerindo que a recaptação de NE também está reduzida na IC⁴⁵.

Apesar de a NE aumentar tanto a contração como o relaxamento do ventrículo esquerdo e manter a pressão arterial, a energia miocárdica requerida está aumentada, podendo intensificar a isquemia quando a oferta de O₂ está restrita. A atividade simpática do sistema nervoso central também pode desencadear taquicardia ventricular ou até morte súbita, particularmente na presença de isquemia miocárdica³⁰. Assim, a ativação do SNS produz um suporte em curto prazo que tem o potencial de se tornar não adaptativo em longo prazo.

Ativação neuro-hormonal contrarregulatória

Um número considerável de sistemas neuro-hormonais contrarregulatórios é ativado na tentativa de compensar os efeitos deletérios dos neuro-hormônios vasoconstritores. Metabólitos das prostaglandinas vasodilatadoras, incluindo a prostaglandina E₂ (PGE₂) e a prostaciclina (PGI₂), estão elevados em pacientes com IC.

Além de ser vasodilatadora, a PGE₂ aumenta a excreção de sódio e modula a ação anti-diurética da arginina-vasopressina. Os peptídeos natriuréticos estão entre os mais importantes sistemas neuro-hormonais contrarregulatórios que são ativados, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético do tipo cerebral (BNP). Em condições fisiológicas, ANP e BNP funcionam em resposta aos aumentos de estiramento atrial ou miocárdico. Uma vez liberados, esses peptídeos cardíacos agem no rim e na circulação periférica para aliviar o coração por meio da excreção aumentada de sódio e água, enquanto inibem a liberação de renina e aldosterona.

Contudo, por razões não inteiramente claras, os efeitos dos peptídeos natriuréticos parecem ser atenuados com a piora da IC, levando à ausência de oposição aos efeitos do sistema renina-angiotensina³⁰. As razões potenciais para essa atenuação incluem baixa pressão de perfusão renal, deficiência relativa ou formas moleculares alteradas dos peptídeos natriuréticos ou níveis reduzidos dos receptores de peptídeos natriuréticos.

Efeitos benéficos da TRC no balanço autonômico

O controle autonômico cardíaco pode ser quantificado pela medida de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que estratifica o risco de mortalidade cardíaca em pacientes após o infarto do miocárdio ou naqueles com insuficiência cardíaca^{46,47}. A VFC também se mostrou um preditor independente de taquiarritmias ventriculares em pacientes com CDI⁴⁸. A TRC aumenta a VFC, no domínio do tempo e da frequência, tanto em

curto quanto em longo prazos, associando-se com o remodelamento reverso do VE^{49,50}.

A atividade do nervo simpático pode ser avaliada pela cintilografia com MIBG marcada com iodo 131. Em pacientes com IC, a captação anormal da MIBG é um preditor de morte cardíaca, arritmias e mortalidade por todas as causas⁴⁵. Existem evidências de que a TRC diminui a taxa de *washout* e aumenta a relação coração/mediastino da MIBG e que tais benefícios são acompanhados por melhora da classe funcional e do remodelamento estrutural^{50,51}. Benefícios da TRC na redução da atividade do nervo simpático somente foram observados no grupo de pacientes respondedores⁵¹.

A ação benéfica da TRC no desbalanço autonômico também pode ser avaliada pela resposta na sensibilidade barorreflexa. A sensibilidade arterial barorreflexa é um fator prognóstico importante, independente na IC⁵². Estudos com TRC comprovaram a eficácia da terapia na facilitação aguda do barorreflexo arterial em pacientes com IC crônica e o aumento agudo da sensibilidade barorreflexa à TRC exibiu valor preditivo para a resposta ecocardiográfica à estimulação biventricular⁵³.

A resposta neuro-hormonal na IC pode ser avaliada pelos níveis de BNP e sua modificação, pela TRC^{54,55}. Em um estudo comparativo de resposta à TRC e níveis de BNP, os pacientes respondedores (redução ≥ 15% no volume sistólico final do VE) exibiram níveis mais elevados de BNP antes do implante e menor incidência de eventos (morte cardíaca e hospitalização por IC), quando comparados aos não respondedores⁵⁴. O BNP prévio ao implante foi o único preditor independente de resposta à TRC, com níveis de BNP ≥ 447 pg/ml, demonstrando sensibilidade de 62% e especificidade de 79% em identificar a resposta à TRC. Além disso, existem evidências de que o monitoramento dos níveis de BNP em curto e médio prazos também pode identificar os respondedores à TRC, uma vez que esse grupo de pacientes exibe maiores reduções de BNP em relação aos não respondedores⁵⁵.

6. Otimização do tratamento farmacológico

O remodelamento cardíaco ocasionado pela TRC produz efeitos hemodinâmicos positivos, como aumento da pressão arterial sistólica e do débito cardíaco e redução da pressão capilar pulmonar. A mudança no perfil hemodinâmico deve ser reconhecida, uma vez que pode requerer redução da dose de diuréticos. Se um paciente com pressão de enchimento quase ótima é submetido à TRC e apresenta diurese adequada, a falha na diminuição da dosagem de diuréticos pode

resultar em azotemia pré-renal, que pode mascarar ou retardar os efeitos benéficos da TRC⁵⁶.

Os betabloqueadores também podem ser aumentados após a TRC. Alguns dos problemas clínicos com o uso dos betabloqueadores, como hipotensão, bradicardia e piora da IC, são abolidos ou reduzidos após a introdução com sucesso da TRC⁵⁶. A combinação de TRC e tratamento médico otimizado pode proporcionar efeitos sinérgicos no remodelamento reverso do VE, nas funções sistólica e diastólica ventricular e no aumento da sobrevida a longo prazo^{57,58}.

Conclusões

Estudos clínicos têm demonstrado que a TRC têm efeitos favoráveis no remodelamento cardíaco, uma vez que promove a estabilização ou a reversão da massa e da dilatação da câmara ventricular esquerda. Esse processo de recuperação miocárdica que envolve uma miríade de mudanças em níveis molecular, celular, tecidual e orgânico, tem sido denominado “remodelamento reverso”.

Nos pacientes com IC, a TRC reduz a morbidade e a mortalidade, inclusive quando associada ao CDI. Embora os mecanismos de interação das várias mudanças promovidas pela TRC sejam complexos, há dados bastante consistentes em relação aos resultados favoráveis, que são progressivos com tempo de seguimento dos pacientes e diretamente relacionados ao remodelamento reverso.

Referências

1. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:167-73.
2. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;35:439-44.
3. Lev D, Keuchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-1402.
4. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Brauwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p.933-74.
5. Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002;7:229-42.
6. Camm JA, et al. Epidemiology, classification, and clinical impact of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. In: Natale A and Raviele A, editor. *Ventricular Tachycardia/Fibrillation Ablation*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009. p.13-14.
7. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, et al., for the VEST Investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:145A.
8. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. Serial electrocardiographic changes in dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol* 1988;62:276-83.
9. Gerber TC, Nishimura RA, Holmes DR, et al. Left ventricular and biventricular pacing in congestive heart failure. *Mayo Clin Proc* 2001;76:803-12.
10. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Befalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
12. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32.
14. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
15. Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 2011;183(4):421-8.
16. Mc Murray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012 May 19. Available from: URL: <http://www.escardio.org/guidelines>.

17. Mehta D, Curwin J, Gome JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: Acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96:3215
18. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: Structure, function, and cause. *Am J Cardiol* 1989;63(20):1512-16.
19. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, et al. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure. *Circ Res* 2001;88:1159-69.
20. Saha P, Goldberger JJ. Risk stratification for prevention of sudden cardiac death. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012;14(1):81-90.
21. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
22. St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120(19):1858-65.
23. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-46.
24. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
25. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome. *Circulation* 2010;122:985-92.
26. Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, et al. Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2282-9.
27. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2416-23.
28. Aiba T, Tomaselli GF. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5(2):170-79.
29. Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, et al. Subcellular structures and function os myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res* 2012; 110(4):588-97.
30. Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Brauwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p.541-60.
31. Vos. MA, Crijns HF. Ventricular Tachycardia in Patients with Hypertrophy and Heart Failure. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th edition. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2004.p.608-17.
32. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-Channel remodeling in the heart: Heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007;87(2):425-56.
33. Boyden PA, ter Keurs HE. Reverse excitation-contraction coupling: Ca²⁺ ions as initiators of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:382-85.
34. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):129-36.
35. Aiba T, Tomaselli GF. Electrical remodeling in th failing heart. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(1):29-36.
36. Volders PG, Vos MA, Szabo B, et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: Time to revise current concepts. *Cardiovasc Res* 2000;46: 376-92.
37. Pu J, Boyden PA. Alterations of Na⁺ currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart. A possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness. *Circ Res* 1997;81:110-19.
38. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98.
39. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103(16):2055-59.

40. Chakir K, Dava SK, Tunin RS, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008;117(11): 1369-77.
41. Bilchick KC, Helm RH, Kass DA. Physiology of biventricular pacing. *Curr Cardiol Rep* 2007;9(5):358-65.
42. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111(21):2837-49.
43. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: Diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003;177(3): 391-98.
44. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al for The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993;87 Suppl:VI-40-8.
45. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Dellegrottaglie S, et al. Assessment of cardiac sympathetic activity by MIBG imaging in patients with heart failure: a clinical appraisal. *Heart* 2011;97:1828-33.
46. Task Force of the European Society of Cardiology and the North Am Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
47. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003; 107: 565-570.
48. Battipaglia I, Barone L, Mariani L, et al. Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2010;12(12):1725-31.
49. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003;108(3):266-69.
50. Cha YM, Oh J, Miyazaki C, et al. Cardiac resynchronization therapy upregulates cardiac autonomic control. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(10):1045-52.
51. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace* 2008;10(3):374-78.
52. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
53. Gademan MGJ, van Bommel RJ, Borleffs JW, et al. Biventricular pacing-induced acute response in baroreflex sensitivity has predictive value for midterm response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009;297(1):233-237.
54. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(2):242-46.
55. Magne J, Dubois M, Champagne J. Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;20(7):39.
56. Aranda JM Jr, Woo GW, Schofield RS, et al. Management of heart failure after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2193-98.
57. 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; 35:569-582.
58. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents *N Engl J Med* 2002;346:1357-1365.