

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - FISIOPATOLOGIA ATUAL E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

HEART FAILURE - CURRENT PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

RESUMO

Fernando Luis Scolari^{1,3}
Santiago Alonso Tobar
Leitão^{1,2}
Lucas Simonetto
Faganello^{1,3}
Livia Adams Goldraich¹
Nadine Clausell^{1,2,3}

1. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência:
Nadine Clausell, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Experimental, 2º andar, Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Rua Ramiro Barcelos, 2350. Santana. Porto Alegre, RS, Brasil, 90035-903.
nclausell@hcpa.edu.br

Recebido em 19/02/2018,
Aceito em 04/03/2018

Conhecer a fisiopatologia da insuficiência cardíaca propiciou uma evolução terapêutica em seu manejo, que se traduziu em melhora de desfechos clínicos relevantes, incluindo redução da mortalidade. O conceito do remodelamento ventricular, associado à ativação neuro-humoral descrita inicialmente, via ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e posteriormente via ativação simpática, levou ao uso de inibidores da ECA e de betabloqueadores, respectivamente, que mudaram o curso da história da insuficiência cardíaca. Ainda na categoria farmacológica, mais recentemente a modulação da rota da neprilisina, através do uso do composto sacubitril/valsartan, trouxe impacto adicional de redução de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Por fim, dispositivos que também interferiram no processo de remodelamento ventricular, como marcapassos de ressincronização biventricular, demonstraram benefícios clínicos significativos. Novos alvos moleculares, microRNAs ou moléculas de sinalização intracelular, devem crescer como potenciais áreas de investigação na progressão da doença e, potencialmente, se transformarem em alvos terapêuticos.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Fisiopatologia; Tratamento.

ABSTRACT

Knowledge of the pathophysiology of heart failure has led to a therapeutic evolution in its management that has resulted in improved clinical outcomes, including a reduction in mortality. The concept of ventricular remodeling associated with neurohumoral activation, initially described via activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and later, via sympathetic activation, led to the use of ACE inhibitors and beta blockers, respectively, altering the course of history of heart failure. Also in the pharmacological category, more recently, modulation of the neprilysin route, through the use of the compound sacubitril/valsartan, brought additional impacts in reducing mortality in patients with heart failure. Finally, devices that also interfere in the process of ventricular remodeling, such as biventricular resynchronization pacemakers, have demonstrated significant clinical benefits. New molecular targets, microRNAs, or intracellular signaling molecules should increase as potential areas of research on disease progression, and could potentially become therapeutic targets.

Keywords: Heart failure; Pathophysiology; Treatment.

INTRODUÇÃO

Dentro do conceito de medicina translacional aplicado à Cardiologia, o conhecimento fisiopatológico da insuficiência cardíaca talvez seja o mais emblemático e de relevância clínica palpável. O entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, em especial dos mecanismos que levam ao remodelamento ventricular, é didático e auxilia a compreender a evolução do tratamento desta síndrome. Além disto, o conhecimento da fisiopatologia é crítico para adequada compreensão do efeito dos diversos medicamentos

e estratégias terapêuticas, além de permitir analisar os dados produzidos pelos diversos ensaios clínicos abordando o manejo da insuficiência cardíaca.

Nesta revisão, abordaremos exclusivamente a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, pois é neste fenótipo que se encontram as mais exploradas e robustas associações entre eixos de ativação fisiopatológica e modulações farmacológicas e não-farmacológicas, que, uma vez caracterizadas experimentalmente, levaram a estratégias terapêuticas de sucesso que modificaram o curso clínico da insuficiência cardíaca. Nossa revisão

também se limita às opções terapêuticas, que ao modular eixos fisiopatológicos bem estabelecidos, demarcaram mudanças de prática clínica por terem trazido benefícios inquestionáveis aos pacientes.

BASES FISIOPATOLÓGICAS CLÁSSICAS EMBASANDO MELHORA DE SOBREVIDA

Classicamente, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca é desencadeado por um insulto ao coração - seja de natureza crônica (ex. hipertensão arterial sistêmica) ou aguda (ex. infarto agudo do miocárdio). Uma vez que o dano ao miocárdio está estabelecido - seja estresse parietal exagerado, alteração de pressões de enchimento e/ou perda de músculo cardíaco - uma cascata de eventos será ativada por mecanismos neuro-humorais, com a finalidade de compensar a redução do débito cardíaco, mas evolui com mal adaptação, passando a sobrecarregar o sistema cardiovascular em vários aspectos funcionais.

O mecanismo estudado mais emblemático e, talvez, pioneiro foi o da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Pfeffer e colaboradores demonstraram a ativação deste eixo com consequências deletérias no miocárdio, descrevendo a sua importância no remodelamento ventricular, e no sistema vascular, em modelo experimental de infarto agudo em ratos.¹ No passo seguinte, estes autores, elegantemente demonstraram que o uso de captopril - inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) - promoveu melhora da fração de ejeção, redução da dilatação ventricular (remodelamento reverso) e aumento da sobrevida destes animais.²

A partir destes achados, inúmeros ensaios clínicos randomizados utilizando inibidores da ECA demonstraram aumento de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca e melhora em todo seu espectro funcional. Desta forma, o conceito de prevenir e/ou reverter o remodelamento ventricular adverso passou a ser reconhecido como o meio mais eficaz para melhorar desfechos clínicos nobres, como a redução de mortalidade total na insuficiência cardíaca.³⁻⁵

A outra classe de fármacos, que hoje constitui um dos pilares no tratamento da insuficiência cardíaca, é a dos betabloqueadores. Por muito tempo, estes foram proscritos do arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca, uma vez que são tradicionalmente considerados inotrópicos negativos.⁶ No entanto, a ativação adrenérgica, que ocorre no desenvolvimento da insuficiência cardíaca, promove dano direto aos cardiomiócitos, sobrecarga no influxo de cálcio e apoptose. Secundariamente, ocorre uma dessensibilização de receptores beta-1 do miocárdio, presumivelmente num processo de "auto-proteção" ao estímulo adrenérgico aumentado e continuado.^{7,8} Baseado nestes preceitos, o grupo de Swedberg e colaboradores, postulou que a modulação (atenuação) deste eixo produziria efeitos anti-remodelamento benéficos que poderia resultar em benefícios clínicos.⁹

Recentemente, o arsenal terapêutico para o tratamento da insuficiência cardíaca foi potencializado com o lançamento de um fármaco que associa valsartan (bloqueador de receptor da angiotensina II) e uma nova droga, o sacubitril (disponibilizado na forma pró-droga). A grande novidade desta nova droga está na modulação de um importante eixo neuro-humoral ativado na insuficiência cardíaca, o eixo dos

peptídeos natriuréticos. O sacubitril é um inibidor da enzima neprililina, cuja atividade degrada peptídeos natriuréticos.¹⁰ Como consequência, há um aumento de peptídeos natriuréticos circulantes, além do concomitante bloqueio do SRAA propiciado pelo valsartan, resultando em potente vasodilatação. Este efeito é potencialmente o maior responsável pelos desfechos positivos em estudos clínicos importantes, sendo o mais representativo o estudo PARADIGM-HF que mostrou redução relativa de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em torno de 20% em relação ao enalapril.¹¹

Hoje, os betabloqueadores, juntamente com IECA e mais recentemente sacubitril/valsartan, são fármacos que influenciam eixos fisiopatológicos potentes e podem reverter, parcialmente ou completamente, o remodelamento adverso do ventrículo esquerdo. Sendo assim, pode-se dizer que este conjunto de drogas são as mais poderosas ferramentas para melhorar desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca - potencialmente com um fator universal entre eles - o efeito antiremodelamento.

Por fim, além deste conjunto de fármacos, outra ferramenta eficaz contra o remodelamento adverso do ventrículo esquerdo pode ser a ressincronização cardíaca obtida com uso de marcapasso biventricular. Através de uma ativação com eixo elétrico diferente à do bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e uma alteração mitocondrial com aumento regional da fosforilação oxidativa, a terapia de ressincronização cardíaca pode ser capaz de contribuir para o remodelamento reverso. De forma análoga ao observado com intervenções farmacológicas, estudos clínicos demonstram que ressincronização cardíaca se associa a melhora de desfechos como sobrevida, qualidade de vida e hospitalizações.^{12,13} A Figura 1 representa os eixos fisiopatológicos ativados na insuficiência cardíaca e a Tabela 1 sintetiza estes eixos e as implicações terapêuticas envolvidas em modulações específicas.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA (SRAA)

O SRAA está bem estabelecido como alvo terapêutico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Nas últimas décadas, avanços significativos foram alcançados em termos de redução de mortalidade, de hospitalização e de melhora dos sintomas por meio do desenvolvimento de medicações que inibem a ECA, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides.^{4-6,15-19}

A partir da ocorrência de baixo débito cardíaco, com consequente baixo débito renal, inicia-se a ativação do SRAA que se dá pela liberação de renina que hidrolisa o angiotensinogênio em angiotensina I que por sua vez, através da ECA transforma-se em peptídeo vasoativo angiotensina II (Ang II). Nesse sistema, a Ang II possui papel central, por meio da ativação de seus principais receptores: o AT1R, que promove vasoconstrição, proliferação da musculatura lisa, crescimento celular, secreção e síntese de aldosterona, secreção de vasopressina e liberação de catecolaminas e o AT2R, que leva à vasodilatação, à natriurese, à liberação de bradicininas e à inibição do crescimento e diferenciação celular. Além de sua função vasoativa, a Ang II também promove efeito inotrópico positivo e lusotrópico negativo no

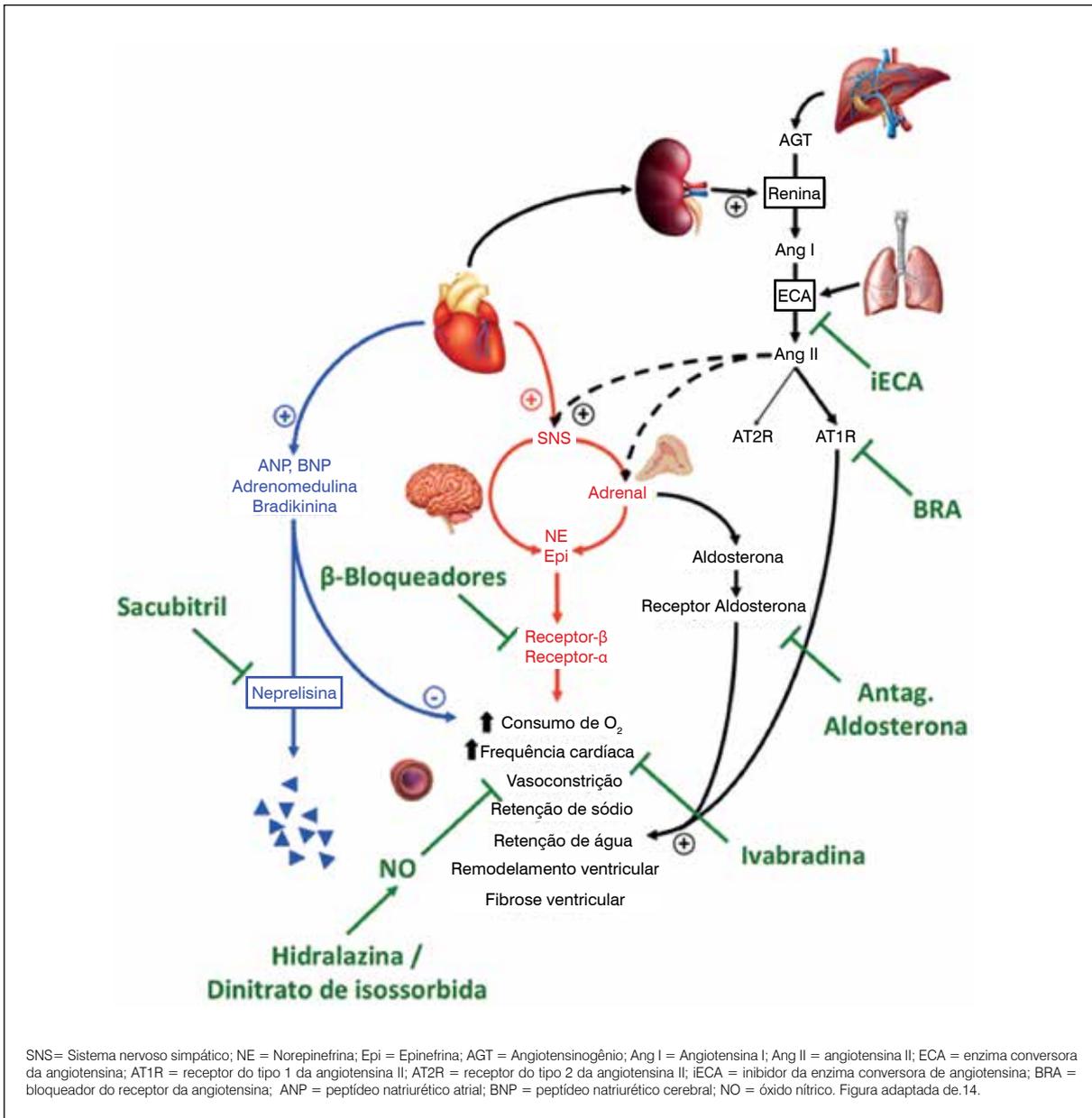


Figura 1. Eixos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e os pontos de atuação das principais drogas utilizadas na terapêutica.

tecido cardíaco além de hipertrofia, apoptose miocitária e fibrose miocárdica por meio de vias de ativação de TGF- β .²⁶ A Ang II sofre posterior clivagem em angiotensina III, IV e angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Angiotensina III possui menor efeito pressor, porém induz a produção de aldosterona na mesma monta, diferentemente do subtipo IV que apresenta ação semelhante à II.^{26,27}

Recentemente, particular interesse se dá aos efeitos da Ang 1-7, um heptapeptídeo produto da clivagem tanto de angiotensina I como de angiotensina II, através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). A Ang 1-7 liga-se ao receptor MAS promovendo vasodilatação, por meio da liberação de óxido nítrico, reverte o processo inflamatório e fibrótico, além de atenuar a resistência insulínica e a dislipidemia.^{26,28}

Em estudos clínicos, o tratamento crônico com inibidores da ECA aumentou os níveis de Ang 1-7 e a razão Ang 1-7/Ang II

em comparação a pacientes com insuficiência cardíaca aguda.²⁹ Em contrapartida, pacientes com insuficiência cardíaca com maior gravidade tem a razão ECA/ECA 2 aumentada, mostrando o importante papel da ECA 2 vasoprotetor e antiproliferativo que se opõe ao eixo da Ang II.³⁰

A ativação dos receptores de liberação de mineralocorticoides através de Ang II está bem estabelecida na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. A liberação de aldosterona, além de promover retenção de sódio e água, também contribui para hipocalcemia e hipomagnesemia, que, por sua vez, podem induzir instabilidade elétrica e morte de miócitos. Além disso, este hormônio está relacionado à efeito vasoconstritor, prejuízo à função endotelial, redução da sensibilidade dos barorreceptores, além de hipertrofia ventricular e fibrose, promovendo, assim, remodelamento ventricular.^{18,19}

Tabela 1. Tabela de medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca e abordados nesta revisão.

Medicamento	Mecanismo de ação	Benefício demonstrado	Estudo
Fármacos indicados a todos pacientes			
Betabloqueador (Bisoprolol, carvedilol, Metoprolol succinato,	Inibidores dos receptores Beta 1 e Beta2 e alfa2 (carvedilol)	<i>Versus</i> placebo -Redução de mortalidade total e cardiovascular, redução de morte súbita, redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, melhora dos sintomas.	MDC ⁶ ; MERIT-HF ¹⁵ ; CIBIS I e II ¹⁶ , COPERNICUS ¹⁷
Inibidores da ECA	Inibição da enzima conversora de angiotensinogênio Redução da produção de Angiotensina II	<i>Versus</i> placebo: - Redução de mortalidade total e cardiovascular, redução de morte súbita, redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, melhora dos sintomas.	CONSENSUS ⁴ SAVE ⁵
Antagonista dos receptores de mineralocorticoides/aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Bloqueio de aldosterona	<i>Versus</i> placebo: - Redução de mortalidade total e cardiovascular, hospitalização,	RALES ¹⁸ EMPHASIS-HF ¹⁹
Fármacos indicados em paciente sintomáticos selecionados			
Bloqueadores dos receptores de angiotensina (candesartan, valsartan, losartan)	Bloqueiam os receptores AT1R	<i>Versus</i> placebo: - Redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, porém elevou risco de hospitalização por outras causas. Não há benefício em mortalidade, taxa de AVC ou IAM. <i>Versus</i> IECA: - Menor taxa de eventos adversos. Sem diferença em relação à mortalidade, hospitalização, taxa de IAM ou AVC.	ARCH-J; CHARM-Alternative SPICE; STRETCH ELITE ELITE II; HEAVEN; REPLACE ²⁰
Sacubitril/valsartana	Inibidor da Neprilisina e do receptor de Ang-II.	<i>Versus</i> Enalapril: - Diminuição de mortalidade por todas as causas, por causas cardiovasculares assim como diminuição de internação por insuficiência cardíaca descompensada.	PARADIGM-HF ¹¹
Nitrato + hidralazina	Fonte exógena de NO - Vasodilatador venoso + arterial	- <i>Versus</i> enalapril em pacientes negros: Reduziu mortalidade total, mortalidade cardiovascular, hospitalização, com melhora de qualidade de vida e aumento a tolerância ao exercício.	V-HeFT I e II ^{21, 22} A-HeFT ²³
Terapias adjuntas			
Terapia de ressincronização cardíaca	- Sincronia mecânica e remodelamento reverso. - Aumento da pressão de pulso. - Aumento da fosforilação oxidativa mitocondrial	- Melhora da qualidade de vida. - Melhora no teste da caminhada. - Melhora da função ventricular. - Melhora da capacidade funcional. - Diminuição de mortalidade.	MUSTIC ²⁴ MIRACLE-ICD ¹² COMPANION ²⁵ CARE-HF ¹³

Embora o uso de inibidores da ECA, BRA e dos bloqueadores dos receptores de aldosterona esteja bem estabelecido, aceita-se que estes apresentem eficácia limitada.²⁷ Isto porque a IECA pode promover aumento na atividade plasmática de renina e dos níveis de Ang I e, restabelecer os níveis de Ang II³¹. Além disso, existem vias alternativas capazes de produzir Ang II independente de ECA, como o da enzima quimase, que não é inibida pela ação dos inibidores da ECA³². Por exemplo, o dodecapeptídeo intracelular Ang 1-12, que pode ser metabolizado em Ang I ou II pela ação enzima quimase³³. Esta via intracrina demonstrou ser responsável pela maior fonte de Ang II no processo mal adaptativo

relacionado à insuficiência cardíaca e explica o benefício limitado do uso de inibidores da ECAs e BRAs na redução de desfechos.²⁷

Os inibidores da ECA são drogas de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida³⁴ baseado nos resultados de grandes ensaios clínicos com benefício em mortalidade, redução nas taxas de reinfarto e hospitalização por insuficiência cardíaca.³⁴ Os BRA são recomendados apenas para pacientes intolerantes aos inibidores da ECA, uma vez que os ensaios clínicos demonstraram evidências menos robustas, confirmadas em revisão sistemática.²⁰ Não se

recomenda a associação IECA e BRA pelo risco de maior taxa de eventos adversos.²⁰

Os estudos RALES (espironolactona) e EMPHASIS-HF (eplerenona) demonstraram que o uso dos bloqueadores de mineralocorticoides em pacientes com fração de ejeção reduzida, classe funcional NYHA II-IV e terapia otimizada, quando comparado a placebo produz benefícios em redução de mortalidade total e cardiovascular, além da redução das taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca.^{18,19}

Com intuito de promover maior grau de supressão do SRAA, inibidores diretos da renina foram desenvolvidos, mas apresentaram pouca eficácia clínica no tratamento da insuficiência cardíaca.³⁵

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO (SNS)

A ativação do sistema nervoso simpático é um dos primeiros processos adaptativos na insuficiência cardíaca. A ativação simpática generalizada seguida de redução do sistema parassimpático resulta em prejuízo à variabilidade da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial e da resistência vascular periférica, efeitos inotrópico e cronotrópico positivos, redistribuição do volume sanguíneo periférico para manutenção da perfusão orgânica e ativação do sistema SRAA, entre outras respostas fisiológicas.²⁶

A ativação do sistema nervoso simpático dá-se através de dois grandes grupos de receptores: alfa e beta. Os receptores beta 1 e beta 2, no tecido cardíaco, desempenham papel fundamental na resposta à insuficiência cardíaca e apresentam efeitos inotrópicos, cronotrópicos e lusotrópicos positivos, vasodilatação epicárdica, promovem dano miocitário, apoptose e efeito pró-arritmico além de hiperplasia de fibroblastos. Os receptores beta 3 ainda não são totalmente conhecidos, mas tendem a apresentar resposta inotrópica negativa. A exposição crônica do tecido cardíaco a catecolaminas promove deterioração da função cardíaca com disfunção ventricular e aumento da mortalidade. Fisiologicamente, este fenômeno pode ser explicado por sobrecarga crônica de Ca^{2+} , o que causa morte de miócitos.^{36,37}

Inicialmente, os betabloqueadores eram proscritos na insuficiência cardíaca devido ao seu efeito inotrópico negativo, porém, este paradigma foi quebrado através de ensaios clínicos, como o MDC de 1993.⁶ Posteriormente, diversos trabalhos com bisoprolol (beta 1 seletivo), metoprolol succinato (beta 1 seletivo) e carvedilol (bloqueador alfa 1, beta 1 e beta 2), foram avaliados em pacientes com fração de ejeção reduzida, em sua maioria em uso de IECA, e demonstram benefício em controle dos sintomas, em redução de internações por insuficiência cardíaca em mortalidade.¹³

Metanálise recente, utilizando-se de dados de 11 grandes ensaios clínicos, procurou investigar o papel dos betabloqueadores sobre prognóstico na insuficiência cardíaca estratificada por fração de ejeção e presença de ritmo sinusal. Quando comparado à placebo, o benefício dessa classe de medicação foi consistente em todas faixas de fração de ejeção. Resultado similar foi identificado para morte cardiovascular, hospitalização cardiovascular e aumento da fração de ejeção em relação à medida no início do seguimento. Nos pacientes em ritmo de fibrilação atrial não se encontrou evidência consistente.³⁸

Uma vez que os receptores beta são altamente polimórficos, os beta-bloqueadores foram os fármacos mais estudados no âmbito da farmacogenômica da insuficiência cardíaca. Os principais polimorfismos identificados encontram-se nos genes ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly), ADRB2, ADRA1D e ADRA2D. Estas alterações são responsáveis por diferentes respostas à terapêutica evidenciadas nos estudos BEST e GENETIC-AF.³⁹

ROTA DO ÓXIDO NÍTRICO

Os nitratos orgânicos, como o dinitrato de isossorbida, passam por um processo de bioconversão enzimática que promove a liberação de óxido nítrico (NO) que, por sua vez, estimula as vias de sinalização controladas pelo GMPc, promovendo relaxamento da vasculatura venosa e arterial. Como consequência, ocorre melhora de parâmetros hemodinâmicos, diminuição da pré-carga, melhora da perfusão ventricular, redução da dilatação e melhora da função ventricular.⁴⁰

Por outro lado, a hidralazina (HID) é uma droga que possui ação artéria-dilatadora. Desta forma, a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida (HID-ISBD) levaria a uma diminuição da pressão de enchimento dos ventrículos direito e esquerdo e aumento do débito cardíaco. Baseado neste preceito, dois estudos clínicos randomizados e controlados foram conduzidos para avaliar os efeitos da combinação HID-ISBD em pacientes com insuficiência cardíaca, o V-HeFT I e II, que foram controlados respectivamente contra o placebo e enalapril, mas apenas o primeiro demonstrou benefício em mortalidade.⁴¹

No início dos anos 90, os estudos clínicos (SOLVD e V-HeFT I e II) demonstraram que pacientes afro-americanos apresentam maior incidência e pior prognóstico de insuficiência cardíaca, com maior mortalidade por todas as causas e maior mortalidade e hospitalizações em decorrência da insuficiência cardíaca.⁴²

Dados sugeriam que esta população respondia menos ao uso de enalapril em relação a caucasianos o que levou a desenvolvimento do A-HeFT. Este estudo clínico foi concluído antecipadamente, por demonstrar benefício de 43% de redução em mortalidade relativa. O FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso do HID-ISBD como a primeira droga para tratamento exclusivo para a etnia negra,⁴² o que gerou grandes discussões bioéticas.⁴²⁻⁴⁴

Diversos estudos demonstraram que afro-americanos possuem maior resistência à NO, maior produção de radical superóxido (O_2^-), atividade mais alta de NADPH oxidase e maior produção de peroxinitrito (ONOO⁻), além disso, um sub-estudo do A-HeFT, o GRAHF, analisou a heterogeneidade genética da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, mostrou que existiam variantes da eNOS em negros que estavam associadas à melhor resposta ao tratamento com HID-ISBD.⁴⁵ Portanto, um tratamento que aumente a oferta de NO, com o HID-ISBD, beneficia estes pacientes.

A função do dinitrato de isossorbida é ser uma fonte exógena de NO, no entanto, o papel da hidralazina ainda não está elucidado. Sabe-se que a hidralazina em dose supra-farmacológica tem efeito antioxidante, seja por ação direta sobre o radical superóxido, reagindo com o mesmo, captando-o (ação de "scavenger"), seja por sua capacidade

de inibir a atividade da NADPH oxidase, diminuindo assim a produção de radicais superóxido.⁴⁰

A diminuição de superóxido tem importante papel para manter os níveis de NO, pois, devido à grande velocidade reacional entre o O₂⁻ e o NO, formando o peroxinitrito (ONOO⁻). Desta forma, a hidralazina serve como um potencializador de NO, aumentando sua meia vida biológica.⁴⁰

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Diversos peptídeos, como os peptídeos natriuréticos (PN), bradiginina e adrenomedulina, atuam contrabalançando os efeitos deletérios já mencionados da estimulação do SRAA e da ativação do sistema nervoso simpático, ambos importantes para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Estes peptídeos atenuam a vasoconstrição e a retenção de sódio, de modo a retardar o remodelamento cardíaco e vascular.²⁶

A síntese e a liberação dos peptídeos natriuréticos atrial e cerebral (ANP e BNP) são estimuladas pelo estresse miocárdico secundários a sobrecarga de volume ou pressão, correlacionando seus níveis com a severidade da doença e com parâmetros de disfunção ventricular. Atuam na vasodilatação, aumento da filtração glomerular, promoção de natriurese e diurese, além do efeito anti-hipertrofico e antifibrótico.²⁶ Considerando suas ações biológicas, interesse substancial tem sido dado aos possíveis efeitos terapêuticos dos PNs.

Em síntese, três receptores dos peptídeos natriuréticos (RPN) foram descritos em mamíferos (RPN-A, RPN-B e RPN-C). Os PNs operam ligando os RPN-A e RPN-B, receptores que ativam a guanilato ciclase, produzindo da guanosina monofosfato cíclico (cGMP) responsável por todos os efeitos biológicos conhecidos - antagonismo do SRAA. Enquanto o RPN-C está associado ao *clearance* dos PNs - permite a ligação do ANP e BNP, promove uma internalização do receptor e posterior degradação lisossomal. Os PNs podem ainda ser metabolizados por ação enzimática da neprilissina.¹⁰

A neprilissina catalisa a degradação de um grupo heterogêneo de peptídeos vasodilatadores, incluindo PNs, bradiginina, adrenomedulina, peptídeo intestinal vasoativo, assim como da Ang-II. Como consequência a sua inibição ocorre um aumento da síntese de cGMP porém contrabalanceado por vasoconstrição, retenção de sódio e estimulação da fibrose cardíaca dada pelo aumento dos níveis circulantes de Ang-II.⁴⁶

Após resultados clínicos insatisfatórios da terapia conjunta, para inibição da neprilissina e ECA, com candoxatril e omapatrilat no tratamento da insuficiência cardíaca na década de 90-2000, propôs-se a inibição da neprilissina e do receptor da Ang II com sacubitril e valsartana. O sacubitril/valsartana, em relação molar 1:1⁴⁷ demonstrou superioridade em relação ao tratamento vigente. Quando comparada ao enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca classe ≥ II, fração de ejeção ≤ 35%, que já estivessem em uso de IECA ou BRA, houve diminuição significativa sobre o desfecho primário - morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por descompensação de insuficiência cardíaca assim como sobre a mortalidade por todas as causas.¹¹ Portanto, a inibição combinada do receptor de angiotensina e da neprilissina é superior a inibição isolada do SRAA.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é conhecidamente associada com diversas anormalidades da condução.

Os atrasos de condução, descritos em cães em 1925,⁴⁸ e compreendidos após a quantificação da função segmentar na década de 80, favorecem o enchimento ventricular subótimo, a redução da contratilidade ventricular, o aumento da duração da regurgitação mitral e o movimento paradoxal anômalo do septo interventricular.⁴⁹

A estimulação biventricular e a consequente terapia de ressinchronização cardíaca (TRC) melhora a sincronia cardíaca com a indução de um padrão de ativação diferente do BRE, com a ativação ventricular direita iniciando do ápice em direção à base, retardando a estimulação do septo interventricular e da base do ventrículo direito em relação à parede livre do ventrículo esquerdo.⁵⁰

Além da sincronia mecânica e da melhora da pressão de pulso, observa-se uma melhora na função dos miócitos, devido a uma regulação positiva dos receptores beta,⁵¹ ocorre um aumento regional da heterogeneidade da expressão gênica nos pacientes com resposta à TRC,⁵² com aumento da carboxilação do piruvato e da oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada, aumentando a fosforilação oxidativa na mitocôndria.⁵³ Por fim, uma associação entre microRNA circulantes e resposta à TRC vem sendo discutida.⁵⁴

Apesar da estimulação biventricular ter sido descrita em 1979, somente em 1987 se formou o conceito como TRC para insuficiência cardíaca e, anos depois, demonstrada sua capacidade na melhora da função do ventrículo esquerdo e na capacidade funcional.⁵⁵ Em 2001, os estudos MUSTIC e PATH-HF foram os primeiros a testar a segurança e a eficácia da TRC, demonstrando melhora no teste da caminhada de 6 minutos, na qualidade de vida e no pico de consumo de oxigênio (VO₂). Vários estudos têm demonstrado remodelamento ventricular reverso através da TRC.^{12,13}

Pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular apresentam maior risco de morte súbita - 6-9 X quando comparados a população normal - sendo a principal causa de morte nos pacientes com insuficiência cardíaca.⁵⁶ No início do século XXI, diversos estudos evidenciaram o benefício para a prevenção secundária e primária de morte súbita nos pacientes com fração de ejeção diminuída, tendo grande impacto clínico os estudos MADIT II, DEFINITE, e SCD-HeFT.⁵⁷ A partir destes trabalhos, a AHA/ACCF recomendam o implante profilático destes dispositivos em pacientes isquêmicos com fração de ejeção ≤35%, classe funcional II ou III, >40 dias pós infarto agudo do miocárdio com expectativa de vida >1 ano e terapia médica otimizada (TMO) (nível de evidência A), assim como em pacientes com fração de ejeção <30% classe funcional I, 40 dias após infarto agudo do miocárdio, expectativa de vida >1 ano e TMO (nível de evidência B).

A adição de TRC ao cardiodesfibrilador implantável (TRC-D) foi primeiramente estudada pelo MIRACLE-ICD, no qual os pacientes em uso de TMO foram randomizados para TRC ativada e desativada. Após seis meses houve melhora na qualidade de vida e na classe funcional no grupo da TRC. Com a comparação entre a TRC e a TRC-D com o TMO, e a TMO com a TRC, os estudos COMPANION

e CARE-HF¹³ mostraram diferença significativa quanto ao desfecho duro e estabeleceram a TRC como tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV, diminuição da fração de ejeção, e QRS alargado.⁵⁸ Somado a estes estudos, os trabalhos MADIT-CRT, REVERSE e RAFT construíram a evidência para o uso de TRC em estágios ainda mais precoces da insuficiência cardíaca,⁵⁹ e configuraram as bases das atuais diretrizes na indicação de TRC.

ALVOS INOVADORES

O conhecimento mais abrangente das vias fisiopatológicas clássicas, como do SRAA, continua sendo um dos focos da pesquisa translacional em insuficiência cardíaca. Estudos têm sido publicados com intuito de estabelecer novos alvos terapêuticos, como por exemplo, as vias de conversão da Ang II independentes da ECA.³²

A aplicação da farmacogenética no contexto da insuficiência cardíaca possui perspectivas promissoras, embora os resultados até então publicados sejam inconsistentes.⁶⁰ Os principais genes estudados envolvem os receptores beta 1, beta 2, alfa 2 e o SRAA.⁶⁰ Seu racional está em estabelecer padrões genéticos que auxiliem na escolha terapêutica mais eficaz, segura e em dose otimizada.⁶⁰

Os microRNAs atuam na regulação da expressão gênica pós-transcricional através de ligação com vários sítios de RNA mensageiro e, desta forma, modulam diversos processos do metabolismo celular.⁶¹ O papel dos microRNAs nos processos fisiopatológicos são objeto de estudo com fins diagnóstico, prognóstico e terapêutico,⁶² por meio da manipulação farmacológica de sua expressão.⁶³

A disfunção mitocondrial está intimamente envolvida na hipertrofia e disfunção ventricular. A manutenção da biogênese dessa organela, assim como a redução de espécies reativas de oxigênio são dois alvos terapêuticos promissores. O desenvolvimento de antioxidantes mitocondriais, como o MitoQ, mostrou ser benéfico na proteção contra injúria isquêmica e pressórica em modelos animais; estudo de fase II está em andamento.⁶⁴

CONCLUSÕES

A insuficiência cardíaca é um bom exemplo de sucesso no que diz respeito ao progressivo entendimento da sua fisiopatologia e mudanças de alvos terapêuticos e manejo ao longo dos anos que resultaram em expressiva diminuição de mortalidade e outros desfechos clínicos relevantes. O domínio do conhecimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático e suas implicações na progressão do remodelamento ventricular (grande determinante na patogênese desta doença) levou ao uso universal de inibidores da ECA e beta bloqueadores - com esta combinação se observou redução de mortalidade em torno de 50% de pacientes com insuficiência cardíaca. Na sequência, o advento da terapia de ressincronização cardíaca também influenciou sobremaneira o manejo de pacientes que tivessem critérios específicos para seu uso. Por fim, a chegada do composto sacubitril/valsartan traz ainda um outro enfoque pois dados indicam que este composto possa substituir com vantagem os inibidores da ECA ao bloquearem de maneira eficaz e segura a degradação de peptídeos natriuréticos, sem prejuízo do bloqueio do SRAA. Embora muito progresso tenha havido no conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca e consequentes melhorias no seu tratamento, alvos futuros continuam sendo objeto de pesquisa experimental envolvendo alvos moleculares, microRNAs e rotas de sinalização celulares buscando aumentar o armamentarium terapêutico ainda necessário para o controle desta condição clínica tão prevalente.

AGRADECIMENTOS

Nosso agradecimento às agências de fomento: CNPq, CAPES, FAPERGS e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. FLS foi o principal autor e contribuiu principalmente na revisão sobre o Sistema Renina Angiotensina, o Sistema Nervoso Central e sobre Alvos Inovadores. SATL contribuiu com a revisão sobre a Rota do Óxido Nítrico, na elaboração da Figura 1, na organização das referências bibliográficas e na formatação final do artigo. LSF contribuiu na revisão sobre os Peptídeos Natriuréticos e na Terapia de Ressincronização Cardíaca. LAG fez a correção e revisão final do artigo. NC contribuiu para o conceito intelectual do artigo, escreveu a introdução e o resumo e participou da revisão final do artigo.

REFERÊNCIAS

- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation*. 1987;75(5 Pt 2):IV93-7.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81(4):1161-72.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319(2):80-6.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993. 342(8885):1441-6.
- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85(2):790-804.

8. Andersson B, Lomsky M, Waagstein F. The link between acute haemodynamic adrenergic beta-blockade and long-term effects in patients with heart failure. A study on diastolic function, heart rate and myocardial metabolism following intravenous metoprolol. *Eur Heart J*. 1993;14(10):1375-85.
9. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, Wallentin I, et al. Beta-blockers in dilated cardiomyopathies: they work. *Eur Heart J*. 1983. 4 Suppl A:173-8.
10. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(7):. 419-25.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004.
12. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289(20): 2685-94.
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
14. Gordin JS, Fonarow GC. New medications for heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26(6):485-92.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
16. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146):9-13.
17. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, Rouleau JL, Tendra M, Coats AJ, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289(6):712-8.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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(10):709-17.
19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364(1):11-21.
20. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD003040.
21. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
22. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325(5):303-10.
23. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57.
24. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1): 111-8.
25. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004. 350(21):2140-50.
26. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
27. Reyes S, Varagic J, Ahmad S, VonCannon J, Kon ND, Wang H, et al. Novel Cardiac Intracrine Mechanisms Based on Ang-(1-12)/Chymase Axis Require a Revision of Therapeutic Approaches in Human Heart Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(2):16.
28. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY, et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313-26.
29. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):805-19.
30. Wang W, Bodiga S, Das SK, Lo J, Patel V, Oudit GY. Role of ACE2 in diastolic and systolic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):683-91.
31. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*. 2004;109(21):2492-9.
32. Ferrario CM, Ahmad S, Varagic J, Cheng CP, Groban L, Wang H, et al. Intracrine angiotensin II functions originate from non-canonical pathways in the human heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 311(2):H404-14.
33. Ahmad S, Wei CC, Tallaj J, Dell'Italia LJ, Moniwa N, Varagic J, et al. Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(2):128-36.
34. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9215):1575-81.
35. Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: expectations and reality. *Biochem Pharmacol*. 2009; 78(8):933-40.
36. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978;41(2): 233-43.
37. Gilbert EM, Port JD. Deactivation of the sympathetic nervous system in patients with chronic congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2(3): 225-32.
38. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
39. Smart NA, Kwok N, Holland DJ, Jayasighe R, Giallauria F. Bucindolol: a pharmacogenomic perspective on its use in chronic heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:55-66.
40. Chirkov YY, De Sciscio M, Sverdlow AL, Leslie S, Sage PR, Horowitz JD. Hydralazine does not ameliorate nitric oxide resistance in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(2):131-7.
41. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the african american heart failure trial. *Am J Cardiol*; 2005; 96(7B):371-431.
42. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Gheorghide M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation*. 2011;123(21):2414-22.
43. Schwartz RS. Racial profiling in medical research. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1392-3.
44. Bibbins-Domingo K, Fernandez A. BiDiI for heart failure in black patients: implications of the U.S. Food and Drug Administration approval. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):52-6.
45. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, Tobelmann P, Janosko K, Venkatchalam L, et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial. *J Card Fail*. 2009;15(3):191-8.
46. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2004;1(2):45-50.
47. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010; 50(4):401-14.

48. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *American Journal of Physiology*. 1925;73(2):32.
49. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Alessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol*. 1990;259(2 Pt 2):H300-8.
50. Potse M, Krause D, Bacharova L, Krause R, Prinzen FW, Auricchio A. Similarities and differences between electrocardiogram signs of left bundle-branch block and left-ventricular uncoupling. *Europace*. 2012;14 Suppl 5:v33-v39.
51. Chakir K, Daya SK, Aiba T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2009;119(9):1231-40.
52. Barth AS, Aiba T, Halperin V, DiSilvestre D, Chakir K, Colantuoni C, et al. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):371-8.
53. Agnetti G, Kaludercic N, Kane LA, Elliott ST, Guo Y, Chakir K, et al. Modulation of mitochondrial proteome and improved mitochondrial function by biventricular pacing of dyssynchronous failing hearts. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(1):78-87.
54. Melman YF, Shah R, Danielson K, Xiao J, Simonson B, Barth A, et al. Circulating MicroRNA-30d Is Associated With Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study. *Circulation*. 2015;131(25):2202-16.
55. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1047-58.
56. Lorvidhaya P, Addo K, Chodosh A, Iyer V, Lum J, Buxton AE, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2011;7(2):157-74, vii.
57. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):103-111.
58. Hernandez Madrid A, Escobar Cervantes C, Blanco Tirado B, Marín Marín I, Moya Mur JL, Moro C, et al. [Cardiac resynchronization for heart failure: background, methods, indications and results]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(7):680-93.
59. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154(6):401-12.
60. Anwar MS, Iskandar MZ, Parry HM, Doney AS, Palmer CN, Lang CC, et al. The future of pharmacogenetics in the treatment of heart failure. *Pharmacogenomics*. 2015;16(16):1817-27.
61. Leung AK, Sharp PA. MicroRNA functions in stress responses. *Mol Cell*. 2010;40(2):205-15.
62. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(21):2177-87.
63. Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, Eschenbacher WH, Dorn LE, Condorelli G, et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts. *Circ Res*. 2010;106(1):166-75.
64. Smith RA, Murphy MP. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1201:96-103.