

MARCELO DANTAS TAVARES DE MELO

**Avaliação da perfusão e do metabolismo glicolítico miocárdicos na
miocardiopatia não-compactada isolada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Marcelo Dantas Tavares de

Avaliação da perfusão e do metabolismo glicolítico miocárdicos na
miocárdiopatia não-compactada isolada / Marcelo Dantas Tavares de Melo --
São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Vera Maria Cury Salemi.

Descritores: 1.Cardiomopatias 2.Metabolismo 3.Glicose 4.Imagem por
ressonância magnética 5.Imagem por perfusão do miocárdio 6.Fluordesoxiglucose
F18

USP/FM/DBD-217/17

DEDICATÓRIA

Dedico a minha família, verdadeiro manto sagrado protetor da minha alma.

Ao amor da minha vida, Mariana, que foi e é a força motriz da minha existência, razão pela qual luto diariamente para ser uma pessoa merecedora da vida.

Ao meu filho Lucas, minha fonte inesgotável de amor, por me fazer querer ser bom e lutar para construir um mundo melhor.

Ao meu avô (*in memoriam*), Arnaldo Tavares, por ter despertado em mim o amor à medicina e, principalmente, ao cuidar do próximo sem orgulho, sem preconceito e com amor.

Ao meu pai, artista Flávio Tavares, pela injeção diária de entusiasmo pela vida, tornando-a sempre colorida e motivante.

A minha madrastra, Alba, por participar ativamente de todo meu crescimento e pelo apoio incondicional.

A minha mãe, artista Gina Dantas, por ter me ensinado a sonhar e buscar.

Aos meus irmãos, por me fazer acreditar em mim e por terem me ensinado a responsabilidade de cultivar diariamente o amor.

A minha sogra, professora doutora Maria Yara Campos Matos, pelo exemplo contundente de ética e de luta pelos seus filhos.

A minha orientadora e amiga, professora doutora Vera Salemi, pela oportunidade de exercitar a busca incessante pelo saber e por ter me ensinado o sentido real do cristianismo na medicina que é amar e respeitar ao próximo.

AGRADECIMENTOS

À parceria científica e à amizade de todo o grupo do miocárdio não-compactado. Verdadeiramente um dos maiores ganhos secundários dessa pesquisa. Meus sinceros agradecimentos a Camila Rocon de Lima e a seu marido Alexandre Andreta.

Aos meus amigos da ressonância, José de Arimatéia, Roberto Nery e Antonildes Assunção, que foram peças fundamentais na elaboração e conclusão desse trabalho, em especial ao trabalho genial do meu amigo Antonildes na análise estatística e elaboração do artigo.

À dedicação mais que profissional de toda equipe da Medicina Nuclear em especial a Marquinhos, Luiz, Rosa, Gerson, Telma e Alexandra. Sem eles, essa pesquisa não teria sido possível ser realizada. Dra Clementina e Jose Soares

Ao doutor Edimar A. Bocchi pelas contribuições substanciais no aprimoramento dessa pesquisa, bem como na revisão do artigo publicado.

À professora doutora Ludhmila Hajar pelos ensinamentos e pelo exemplo que pude conviver e compartilhar bons momentos ao longo de mais de dois anos na UTI do ICESP e durante meu doutorado.

Aos membros da minha banca de qualificação, Dr. Fábio Fernandes, Dr. Fernando Bacal e Dr. José R Parga por terem dado a oportunidade de melhorar a minha tese com contribuições consubstanciais.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo suporte financeiro ao projeto.

Aos pacientes que cederam sua vida para serem instrumentos do saber. Verdadeiros livros vivos, fonte inesgotável de ensinamento e de simplicidade. Peça fundamental não apenas para a realização dessa pesquisa, mas por

permitir e confiar suas vidas aos meus cuidados, estimulando-me ao aperfeiçoamento constante e a fugir sempre do fantasma da mediocridade e da arrogância. Agradeço, em especial, ao meu amigo e conterrâneo Arnaldo Cesar Camelo (in memoriam) que foi o meu primeiro paciente que tive contato com diagnóstico de miocárdio não-compactado, na sua primeira internação por insuficiência cardíaca no PS do InCor. Infelizmente, ele faleceu após do término dessa pesquisa.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

"Tenho duas armas para lutar contra o desespero, a tristeza e até a morte:

o riso a cavalo e o galope do sonho. É com isso que enfrento essa dura e fascinante tarefa de viver".

Ariano Suassuna

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Análise de perfusão no miocárdio não-compactado.....	4
1.2 Metabolismo cardíaco.....	5
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Primário.....	15
2.2 Secundários.....	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	16
3.1 Critérios de inclusão dos pacientes.....	18
3.2 Critérios de exclusão.....	18
4. EXAMES PROPOSTOS.....	19
4.1 Cintilografia de perfusão miocárdica.....	20
4.2 Tomografia por emissão de pósitrons.....	21
4.3 Angiotomografia de Coronária.....	22
4.4 Análise das imagens.....	23
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
6. RESULTADOS.....	27
6.1. População do estudo.....	28
6.2 Metabolismo glicolítico.....	30
6.3. Associação entre betabloqueador e captação miocárdica de glicose	34

6.4 Padrões de perfusão/metabolismo miocárdico.....	36
7. DISCUSSÃO.....	39
7.1 Limitações do estudo.....	51
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	54
9. CONCLUSÃO.....	56
10. REFERÊNCIAS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AGs: ácidos graxos

AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

ATC: angiogramografia de artérias coronárias

ATP: trifosfato de adenosina

AVE: acidente vascular encefálico

BAF: *Brm/Brg-associated-factor*

C: compactado

CGM: captação de glicose miocárdica

CMP: cardiomiopatia

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica

CQ: creatinoquinase

DNA: ácido desoxirribonucleico

EROs: espécies reativas de oxigênio

ERR α e γ : receptores de estrogênio α e γ

^{18}F FDG: glicose marcada com Fluor -18

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IC: insuficiência cardíaca

MIBI: 2-metoxi 2-isobutil isonitrila marcada com tecnécio-99m

MNC : miocárdio não-compactado

NC: não-compactado

NRFs: *nuclear respiratory factors*

NYHA: *New York Heart Association*

PET: tomografia de emissão de pósitron

PGC1 α : *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α*

RMC: ressonância magnética cardíaca

RT: realce tardio

VE: ventrículo esquerdo

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Captação miocárdica global de glicose no grupo controle (verde) e no grupo dos pacientes com miocárdio não-compactado (laranja).....	30
Figura 2 - Distribuição da captação miocárdica de glicose nos 17 segmentos do grupo controle e pacientes com miocárdio não-compactado (ns, não significante; * $P < 0,1$; ** $P < 0,05$).....	31
Figura 3A - Captação miocárdica de glicose nos segmentos basais, médios e apicais no grupo controle.....	32
Figura 3B - Captação miocárdica de glicose nos segmentos basais, médios e apicais nos pacientes com miocárdio não-compactado	33
Figura 4 - Relação entre fração de ejeção e a captação miocárdica de glicose nos pacientes com miocárdio não-compactado.....	34
Figura 5 - Efeito dose-resposta do beta-bloqueador na captação miocárdica de glicose em pacientes com miocárdio não-compactado.....	36
Figura 6 - (A) Distribuição da relação NC:C com a CMG nas regiões com padrão de perfusão e metabolismo normal; (B) regiões com match e (C) regiões com mismatch em pacientes com miocárdio não-compactado.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas das populações do estudo.....	28
Tabela 2 - Características da ressonância magnética cardíaca dos pacientes com miocárdio não-compactado.....	29
Tabela 3 - Análise univariada e multivariada dos determinantes da captação miocárdica de glicose pelo PET nos pacientes com miocárdio não-compactado.....	35
Tabela 4 - Padrões de perfusão e metabolismo nos pacientes com miocárdio não-compactado.....	37

RESUMO

Melo MDT. Avaliação da perfusão e do metabolismo glicolítico miocárdicos na miocardiopatia não-compactada isolada [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O miocárdio não-compactado é uma doença genética rara de fisiopatologia desconhecida e controversa. Vários fatores têm sido implicados na fisiopatologia, como a disfunção da microcirculação, a perda da torção ventricular, distúrbios mitocondriais e mutações. A alteração do metabolismo cardíaco ocorre precocemente a disfunção diastólica e sistólica, reforçando a relevância desse estudo na análise combinada de tomografia de emissão de pósitron (PET) com ^{18}F -Fluor-2-desoxiglicose e cintilografia de perfusão miocárdica com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pela tomografia por emissão de fóton simples (SPECT) e suas implicações clínicas. **Métodos:** Trinta pacientes com miocárdio não-compactado (41 ± 12 anos, 53% do sexo masculino), diagnosticados pelos critérios da ressonância magnética cardíaca, e 8 indivíduos saudáveis (42 ± 12 anos, 50% do sexo masculino) foram recrutados prospectivamente para serem submetidos a análise de perfusão miocárdica pelo SPECT e da captação miocárdica de glicose marcada pela PET. **Resultados:** Os pacientes apresentaram valores de captação de glicose miocárdica (CMG) menor que os controles (36.9 ± 8.8 vs. 44.6 ± 5.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, respectivamente, $P = 0.02$). Analisando a captação nos 17 segmentos de ambos os grupos, a CGM foi significativamente reduzida em 8 segmentos dos pacientes ($P < 0,05$). A diferença da média da captação miocárdica de glicose de todos os segmentos do grupo controle em relação a

média dos segmentos compactados dos pacientes foi de 8,3 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ ($p < 0,001$). Déficit de perfusão foi demonstrado em 15 (50%) dos pacientes, correspondendo a 45 segmentos do ventrículo esquerdo, destes 64,4% com padrão *match* e 35,6% com padrão *mismatch* pela análise de perfusão e metabolismo cardíaco. Nas análises univariada e multivariada foram observadas que o betabloqueador aumenta a CMG (coeficiente beta = 10.1, $P = 0.008$), como também ocorre um aumento gradual da CMG naqueles com doses mais elevadas (P para tendência linear = 0.01). **Conclusão:** A redução da captação miocárdica de glicose suporta a hipótese de que um mecanismo metabólico celular possa ter um papel na fisiopatologia do miocárdio não compactado. O betabloqueador demonstrou um efeito incremental dose-dependente na captação miocárdica de glicose nos pacientes com miocárdio não-compactado, essa modulação do substrato cardíaco necessita de mais estudos para comprovação do benefício clínico nessa população.

Descritores: cardiomiopatias; glicose Fluordesoxiglucose F18; imagem por perfusão do miocárdio; imagem por ressonância magnética ; metabolismo.

ABSTRACT

Melo MDT. Evaluation of myocardial perfusion and glycolytic metabolism in isolated non-compacted cardiomyopathy [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: Noncompaction cardiomyopathy (NCC) is a rare genetic disease with unknown and controversial pathophysiology. Several factors have been implicated such as microvascular dysfunction, loss of ventricular torsion, mitochondrial disorders, and genetic mutations. The change in cardiac metabolism occurs before the diastolic and systolic dysfunction, reinforcing the relevance of this study by the combined analysis of positron emission tomography with 18F-Fluor-2-deoxyglucose (PET) and myocardial perfusion scintigraphy with 99mTc-sestamibi by single-photon emission computed tomography (SPECT) and their clinical implications. **Methods:** Thirty patients (41 ± 12 years, 53% male) with NCC, diagnosed by cardiovascular magnetic resonance criteria, and 8 age-matched healthy controls (42 ± 12 years, 50% male) were prospectively recruited to undergo FDG-PET with measurement of the myocardial glucose uptake rate (MGU) and SPECT in order to investigate perfusion-metabolism patterns. **Result:** Patients with LVNC had lower global MGU compared with that in controls (36.9 ± 8.8 vs. 44.6 ± 5.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, respectively, $P = 0.02$). Of 17 LV segments, MGU levels were significantly reduced in 8, and also a reduction was observed when compacted segments from LVNC were compared with the segments from control subjects ($P < 0,05$). The difference in mean myocardial glucose uptake of all segments of the control group compared to the mean of the compact segments of the patients was 8.3

$\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ ($p < 0,001$). Perfusion defects were also found in 15 (50%) patients (45 LV segments: 64.4% match, and 35.6% mismatch perfusion-metabolism pattern). Univariate and multivariate analyses showed that beta-blocker therapy was associated with increased MGU (beta coefficient=10.1, $P = 0.008$). Moreover, a gradual increase occurred in MGU across the beta-blocker dose groups (P for trend = 0.01). **Conclusions:** The reduction of MGU documented by FDG-PET in LVNC supports the hypothesis that a cellular metabolic pathway may play a role in the pathophysiology of LVNC. Beta-blocker demonstrated an incremental dose-dependent effect on myocardial glucose uptake in patients with NCC. The beneficial effect of beta-blocker mediating myocardial metabolism in the clinical course of LVNC requires further investigation.

Descriptors: cardiomyopathy; 18F-fluoro-2-deoxyglucose; cardiac magnetic resonance imaging; myocardial perfusion imaging; metabolism

1. INTRODUÇÃO

O miocárdio não-compactado (MNC) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com forte evidência de que seja decorrente de mutações genéticas. Classicamente, o primeiro relato foi feito em 1926 por Grants^{1,2}, porém foi Dusek que, em 1975, realizou uma descrição anatomopatológica de cinco casos³. É considerada uma cardiomiopatia (CMP) não classificada tanto pela Organização Mundial de Saúde como pela Sociedade Europeia de Cardiologia, já a Associação Americana de Cardiologia o considera uma doença de cunho genético⁴⁻⁶.

Nos últimos 25 anos, houve um aumento crescente em publicações e no entendimento fisiopatológico dessa doença graças a um importante aprimoramento nos métodos de imagens em conjunto com a análise genética. Sua prevalência é de difícil estimativa, variando de 4,5 a 26 por 10 mil adultos referenciados a centros de ecocardiograma⁷, sendo considerada a terceira CMP mais comum em crianças, depois da dilatada e da hipertrófica⁸. Miocárdio esponjoso, hipertrabeculação ventricular e MNC são alguns termos utilizados para relatar tal doença. Porém, este último foi consagrado em 1990⁹, visto que o primeiro nome descreve um achado filogenético presente no coração de vertebrados inferiores, e o segundo remete a um estágio presente no período embrionário, dessa forma, não caracterizando a real fisiopatologia da doença.

Acredita-se que ocorra uma parada intrauterina do processo de compactação do miocárdio no período embrionário que determina trabeculações miocárdicas proeminentes com recessos intertrabeculares profundos e espessamento do miocárdio em duas camadas distintas: compactada (C) e não compactada (NC). As manifestações clínicas podem apresentar indivíduos assintomáticos, bem como podem estar fulcradas no

seguinte tripé: insuficiência cardíaca franca; arritmia atriais e/ou ventriculares; e fenômenos tromboembólicos.

Os métodos de imagens não invasivos têm papel importante no diagnóstico, sendo o ecocardiograma considerado método diagnóstico de primeira linha, e a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem maior acurácia na confirmação diagnóstica dessa doença¹⁰. O tratamento é extrapolado do manejo da insuficiência cardíaca, porém, nesses indivíduos, há uma hipótese de que haja uma predisposição para formação de trombos decorrentes da estagnação de sangue na região hipertrabeculada, gerando discussões frequentes sobre a real indicação de anticoagulação nesse contexto. Frequentemente, indica-se anticoagular os pacientes com disfunção ventricular sistólica, fibrilação atrial, presença de trombos intracavitários e eventos tromboembólicos prévios¹¹.

Há poucas evidências em relação à fisiopatologia dessa doença, tem sido citado o papel da isquemia secundária a disfunção da microcirculação, a perda da torção ventricular, fazendo com que o coração gire em bloco na sístole ventricular; descrições de distúrbios mitocondriais, bem como uma gama extensa e variada de mutações. Por tais motivos, é provável que haja uma alteração primária do metabolismo nesses pacientes, agravadas por essas variáveis mencionadas. A alteração do metabolismo cardíaco ocorre precocemente à disfunção diastólica e sistólica, reforçando a relevância desse estudo sobre a fisiopatologia dessa cardiomiopatia peculiar e com muitas controvérsias.

1.1 ANÁLISE DE PERFUSÃO NO MIOCARDIO NÃO-COMPACTADO

O importante de conhecer a embriologia cardíaca é que nos dá substrato para a compreensão da fisiopatologia da doença. Como mencionado acima, o processo de compactação inicia-se por volta da 8ª semana de gestação e é coincidente com a formação e migração das artérias coronárias que seguem o mesmo sentido da compactação — da base para o ápice e do epicárdio para o endocárdio.

Dentre o escopo das manifestações clínicas da doença, a dor precordial é um sintoma frequentemente constatado nesses pacientes e, por vezes, com sintomas anginosos típicos. Em 2002, 12 pacientes com MNC foram avaliados pela tomografia por emissão de pósitron (PET) com amônia marcada (N^{13}), verificando que essa população de pacientes apresentava uma disfunção difusa da microcirculação, não se restringindo à região NC. Esses achados contribuem para que o MNC não seja considerado uma doença da região hipertrabeculada, apresentando assim, uma fisiopatologia mais complexa e com envolvimento difuso.¹² Porém, previamente a esse estudo, cinco crianças com MNC foram submetidas ao PET N^{13} que demonstrou uma diminuição na reserva de fluxo coronariano e alteração da perfusão nas regiões NC.¹³ Talvez a etiologia da disfunção da microcirculação nesses pacientes também seja ocasionada por alguma falha na embriogênese coronariana.

O MNC é uma CMP que compartilha, na sua fisiopatologia, a fibrose e disfunção de microcirculação. A maioria das publicações avaliando perfusão e isquemia nesses pacientes foi relato de caso,^{14,15} tendo se observado pouca

consistência na literatura de como avaliar a perfusão e a isquemia nesses pacientes. Dessa forma, possivelmente o estudo com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) com estresse possa demonstrar alterações da perfusão decorrentes da disfunção da microcirculação. Representando, de tal modo, um grande desafio na avaliação de dor precordial nesses pacientes.

1.2 METABOLISMO CARDÍACO

As mitocôndrias apresentam um papel central reconhecidamente importante nos mecanismos bioenergéticos das células eucariontes, pois agem como casa-de-força na geração do trifosfato de adenosina, a partir da oxidação de nutrientes. O coração é o órgão que consome mais energia que qualquer outro, ciclando aproximadamente 6Kg de trifosfato de adenosina (ATP) por dia, o que corresponde a 20 a 30 vezes o seu próprio peso, bate 100.000 vezes e bombeia 10 toneladas de sangue para o corpo todos os dias.¹⁶ As mitocôndrias ocupam um terço do volume celular do cardiomiócito, sendo essa célula a que possui a maior concentração dessa organela.¹⁷ Noventa e cinco por cento dessa energia é produzida nas mitocôndrias e, dessa produção energética, 60 a 70% é utilizada na contração muscular e o restante é gasto pelos canais iônicos, principalmente pelo canal de sódio e cálcio. Para adquirir essa energia, ele utiliza a oxidação de ácidos graxos (AGs), o que correspondem a 70 a 90% do ATP produzido. Além disso, 10 a 30% tem a glicose, lactato e corpos cetônicos como contribuintes na produção de ATP cardíaco. É importante

ressaltar que esses dados foram extraídos de indivíduos em jejum. Entretanto, com a ingestão de alimentos, ocorre um aumento de insulina e de glicose, aumentando a utilização do carboidrato como substrato.¹⁸ Por outro lado, durante a fase fetal, o coração utiliza predominantemente glicose e lactato para geração de energia, porém, logo após o nascimento, ocorre uma mudança na utilização do substrato energético e os ácidos graxos passam a ser o principal substrato metabólico nas condições fisiológicas, chegando a 70% da energia produzida, aumentando essa proporção com o incremento da sobrecarga.¹⁹ Vale salientar que a utilização de substrato energético pelo coração é dependente da quantidade ofertada, o que demonstra a plasticidade desse órgão. Por exemplo, durante a atividade física, a extração e oxidação do lactato ocorre predominantemente em decorrência do aumento desse substrato pela musculatura esquelética.²⁰ Períodos de jejum prolongado também levam a uma mudança na utilização de substrato energético, nesse contexto, ocorrendo um aumento da utilização de corpos cetônicos. Uma observação relevante a respeito do metabolismo e que torna esse tema mais polêmico, é a mudança na utilização de substrato ao longo da vida, reduzindo gradativamente a utilização de AGs sem que ocorra um aumento absoluto da captação de glicose.²¹

Em cada tecido, a mitocôndria apresenta diferentes padrões morfológicos, bem como diferentes locais de concentração de acordo com cada função e demanda celular. O espermatozóide, por exemplo, apresenta uma grande quantidade dessa organela próxima ao flagelo. As mitocôndrias realizam diversos processos de geração energética celular através de várias vias metabólicas como ciclo de Krebs, fosforilação oxidativa, beta-oxidação dos

AGs, homeostase do cálcio, gerar e controlar a síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs), biossíntese do grupo heme, regular e programar a morte celular. Foram correlacionadas diversos processos fisiopatológicos como doenças do metabolismo, câncer, doenças neurodegenerativas e o processo de envelhecimento, levando a uma disfunção mitocondrial.²²

Para a manutenção e viabilidade, a mitocôndria apresenta padrões morfológicos dinâmicos, como fusão (a junção de duas organelas em uma); fissão, ou divisão (uma organela se divide em duas); transporte (movimentação da organela dentro da célula) e até a mitofagia. Esta é caracterizada pela destruição dessa organela guiada por vias de sinalização da autofagia. Quando mitocôndrias são excessivas, tornam-se envelhecidas ou defeituosas, levando a um aumento do depuramento dessa organela.²³ Esses processos são críticos para a manutenção de uma população saudável de mitocôndrias. A fusão e a fissão são rapidamente deflagradas por algumas pistas das alterações metabólicas. A fragmentação da mitocôndria ocorre quando há um excesso de nutrientes ou disfunção celular; essas mudanças ultraestruturais vêm sendo descritas em resposta às alterações no metabolismo oxidativo.²⁴ A fusão ocorre positivamente quando há um aumento da produção de ATP, enquanto sua inibição acontece quando há uma disfunção na fosforilação oxidativa, na depleção do DNA mitocondrial e na produção das EROs. O equilíbrio entre fusão e fissão pode inclinar em cada direção de acordo com a disposição de nutrientes e da demanda energética. A retirada de glicose é um estímulo para fusão mitocondrial, e o excesso de glicose causa fragmentação da organela e aumento da produção de radicais livres, por exemplo. A mudança em direção à fissão vai levar à fragmentação mitocondrial, observada em células

quiescentes; enquanto que um deslocamento para a fusão irá resultar na formação de grandes redes mitocondriais, encontradas em cardiomiócitos metabolicamente ativos. Defeitos na dinâmica mitocondrial têm sido associados a vários distúrbios humanos, incluindo IC, lesão de reperfusão de isquemia, diabetes e envelhecimento. Assim, entender como regular o comportamento dessa organela pode ter implicações terapêuticas futuras.²⁵

Virtualmente, todos os aspectos fisiológicos do miócito estão alterados na IC, sendo que recentemente se tem demonstrado que a disfunção mitocondrial tem um papel importante no desenvolvimento da hipertrofia ventricular e da IC. No século XX, ocorreram importantes avanços com drogas que atuavam nos mecanismos neuro-hormonais da IC, alterando a história natural da doença. O que ficou demonstrado é que a atuação dessas drogas vão além, elas também estão correlacionadas com uma melhora da disfunção mitocondrial,²⁶ lembrando que na IC o miócito permanece viável, porém metabolicamente atordoado, e sua função pode ser recuperada.²⁷ Uma maneira de aumentar a produção de energia celular diante de um aumento da demanda cardíaca — seja por taquicardia, anemia, isquemia, aumento da pós-carga — é aumentar o número de mitocôndrias, esse processo é chamado de biogênese mitocondrial. Para a geração de uma nova mitocôndria, há necessidade de um processo coordenado e orquestrado pela proteína PGC1 α ou *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α* , que interage com diversos fatores de transcrição.²⁸ Primeiro, a PGC α se liga e coativa os fatores nucleares respiratórios 1 e 2 (NRFs), que, por sua vez, promovem a ativação e transcrição de genes direcionados para a mitocôndria. Segundo, PGC1 α ativa os receptores de estrogênio α e γ (ERR α e γ) que

induzem genes envolvidos na captação de glicose e ácidos graxos, produção de energia e transporte de ATP. Finalmente, o PGC1 α promove a replicação do genoma mitocondrial, ativando os NRFs. Em roedores com IC, nota-se uma redução do número de cópias do DNA mitocondrial bem como na atividade e nas vias de sinalização da PGC1 α , porém em humanos esses dados não são claros.^{29,30} Apesar dessa controvérsia, o aumento da biogênese mitocondrial parece ser benéfico na IC.³¹

Mecanismos epigenéticos como microRNA e a modificação das histonas são crucialmente importantes na regulação da expressão de alguns genes na IC, enquanto o papel da metilação do DNA continua controverso.³² Alterações epigenéticas, por sua vez, podem modular genes mitocondriais que atuam no metabolismo. Epigenética metabólica refere-se às alterações nucleares da cromatina e de fatores que regulam a expressão de genes envolvidos na mudança energética e metabólica mitocondrial. As mitocôndrias podem influenciar a sinalização epigenética indiretamente através da geração das EROs, sendo importante mencionar que essas alterações podem, por sua vez, resultar na expressão alterada de genes que regulam metabolismo mitocondrial. A maioria dessas EROs é gerada pelos produtos normais do metabolismo mitocondrial.³³ As EROs ainda podem levar a lesão oxidativa extensa de proteínas, DNA, lipídeos, atingindo particularmente componentes mitocondriais da cadeia respiratória, como a aconitase e a cardiolipina.³⁴ Devido às alterações patológicas causadas pelas EROs, tem se demonstrado uma relação direta entre níveis de EROs e disfunção da contratilidade do VE.³⁵

Vários tipos de cardiopatias são associadas à redução no estado energético cardíaco. Os mecanismos responsáveis incluem redução da

geração de energia e/ou utilização ineficiente de energia. Essas alterações estão presentes independente de se tratar de IC com ou sem disfunção sistólica, bem como independe de sua etiologia. A utilização de substratos pelo coração é complexa e variável, mudando ao longo da vida, no repouso e durante a atividade física; na própria IC ocorrem mudanças conforme a doença progride. Essa plasticidade metabólica do coração permite-lhe adequar-se a diferentes condições clínicas, bem como a diferentes ofertas de substrato, podendo alterar as proporções de substrato utilizadas na geração de energia. Cada molécula de ácido graxo produz mais ATP que a oxidação de carboidratos, porém, para tal, o processo oxidativo dos ácidos graxos requer mais oxigênio para gerar a mesma quantidade de ATP do que a glicose. Talvez isso seja uma justificativa para o que ocorre diante do insulto isquêmico em que há troca do substrato ácido graxo pela glicose. Teoricamente, para a produção da mesma quantidade de ATP, a oxidação dos ácidos graxos (AGs) utiliza 12% mais oxigênio que a oxidação da glicose. Em condições em que há um aumento substancial da disponibilidade de ácidos graxos, o gasto de oxigênio chega a 50% a mais que a glicose, fato interessante visto que no infarto agudo do miocárdico há um aumento das catecolaminas circulantes, aumentando substancialmente a disponibilidade de AGs. Níveis elevados de AGs séricos têm sido associados com o aumento da expressão das proteínas de desacoplamento nos cardiomiócitos de pacientes com disfunção sistólica do VE. Tais proteínas interferem no gradiente eletromecânico da membrana mitocondrial de tal forma que ocorre uma redução no processo de fosforilação do difosfato de adenosina para o ATP. Portanto, o aumento da expressão ou da produção das proteínas de desacoplamento na IC, reduz a eficiência de

geração de energia. É válido mencionar que a utilização de glicose ou de AGs como substrato é fortemente ligada e co-regulada, sendo que o uso de um substrato pode inibir a utilização de outro (ciclo de Randles).³⁶ Por outro lado, em condições de isquemia ou estresse hemodinâmico, a ação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) promove uma adaptação metabólica frente ao insulto, priorizando a síntese de ATP e reduzindo o consumo energético. Para tal, a AMPK estimula a oxidação de ambos, AGs e glicose, diminuindo a síntese de lipídios e de proteínas; promove, ainda, um efeito protetor a longo prazo que é o estímulo da biossíntese mitocondrial e aumento da sua capacidade oxidativa.³⁷

A resistência insulínica não é um achado exclusivo de pacientes com diabetes meliltus ou com síndrome metabólica.³⁸ No que concerne à IC, essa resistência pode ser global ou envolvendo especificamente o coração, tendo relação direta com a classe funcional da New York Heart Association (NYHA).³⁹ Em indivíduos obesos e diabéticos, em que está consagrada a presença de resistência insulínica, bem como há um excesso de AGs circulantes, ocorre um aumento da oxidação de AGs, uma redução do metabolismo glicolítico e da eficiência cardíaca. Um possível contribuinte para aumento da resistência insulínica pode ser decorrente da oxidação incompleta de AGs que libera a acilcarnitina da mitocôndria para o citosol e, subseqüentemente, para a circulação, tendo influência direta na resistência insulínica.⁴⁰ Este é um achado frequente na IC, isso ocasiona uma disfunção na captação de glicose pelo miócito, aumentando o estoque de ácidos graxos e mediadores tóxicos dentro do músculo cardíaco, processo conhecido como lipotoxicidade cardíaca, que leva a um aumento da produção das EROs nas mitocôndrias.⁴¹ O modelo

simplista em que ocorre a mudança na utilização do substrato AG para glicose quando há um aumento da demanda energética é questionável se é uma resposta adaptativa ou mal adaptativa. Estudos com PET têm demonstrado alguns resultados divergentes entre eles. Alguns artigos demonstraram um aumento da captação de ácidos graxos com redução da utilização da glicose em humanos portadores de IC estável por meio da quantificação da captação de glicose pelo PET⁴²; embora outro artigo tenha apresentado resultado oposto.⁴³ Uma crítica em relação aos resultados discordantes entre esses dois artigos é justamente a diferença da classe funcional entre os grupos estudados, sendo que nos pacientes mais graves (NYHA III/IV) ocorre aumento da resistência insulínica e, com isso, uma redução da utilização de glicose miocárdica, encontrado nos estágios terminais de IC. O artigo que apresentava um aumento da utilização de AGs tinha um perfil clínico mais grave com a maioria em NYHA III e IV; já no artigo que demonstrou aumento na captação de glicose, os pacientes eram em NYHA I/II majoritariamente, justificando tais discordâncias.

Outra etapa extremamente importante, além da captação e utilização do substrato para a produção de energia, é a de transferência de energia. A mitocôndria é considerada a casa-de-força da célula, onde a maioria da energia na forma de ATP é produzida, porém a sua utilização ocorre em outros lugares como miofibrilas e canais iônicos e, para tal, existe um sistema extremamente eficiente de transporte, que é o sistema creatinoquinase (CQ). A CQ mitocondrial produz a fosfocreatina (juntamente com o ADP e íon de hidrogênio), usando a creatina importada do citosol e ATP. A fosfocreatina é exportada da mitocôndria e age como um transportador de molécula de reserva

energética. Nos locais de utilização, a CQ catalisa a conversão da fosfocreatina em ATP, fornecendo energia no local apropriado. A eficiência da transferência de energia é crucial para a manutenção do adequado estado energético celular. Na IC, ocorre uma redução global da expressão da CQ, como também uma redução seletiva na atividade da CQ nos cardiomiócitos em até 50%, talvez porque nesse cenário ocorra um aumento das EROs que levam a uma redução da isoforma miofibrilar na célula cardíaca de CQ.⁴⁴ Isso pode trazer implicações terapêuticas nos pacientes com IC, como foi demonstrado após a infusão de alopurinol que reduz o estresse oxidativo, aumentando em 40% a atividade da CQ.⁴⁵ É muito provável que a CQ tenha um papel central na disfunção energética da IC em que há uma redução da transferência de energia. Outro ponto de extrema importância na transferência de energia é o papel do citoesqueleto. Ele atua como verdadeiros trilhos, auxiliando a direcionar a energia produzida pela mitocôndria para os locais de utilização. Está claro que há uma necessidade de combinações orquestradas nesse sistema complexo de produção e transferência de energia e que, na IC, o citoesqueleto está marcadamente danificado e desorganizado.⁴⁶

A disfunção energética é presente em uma vasta gama de IC e parece ter um papel fisiopatológico central, sendo uma área promissora para uso de medicamentos que atuam no metabolismo miocárdico melhorando a função desse órgão e dos sintomas dos pacientes, bem como no seu prognóstico.

2. OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

- Avaliar o metabolismo miocárdico glicolítico dos pacientes com miocárdio não-compactado, comparando com um grupo controle saudável através da análise de captação miocárdica de glicose pelo ^{18}F FDG-PET.

2.2 SECUNDÁRIOS

- Avaliar a influência das variáveis clínicas no metabolismo glicolítico dos pacientes;

- Avaliar o metabolismo/perfusão cardíaca nos pacientes, correlacionando com os segmentos compactados e não-compactados.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 31 pacientes matriculados no ambulatório do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo com diagnóstico de MNC, confirmado por RMC, segundo critérios validados pelo Colégio Americano de Cardiologia.⁴⁷ Foram recrutados 10 indivíduos saudáveis que não apresentavam antecedente de cardiopatias, tendo como análise de inclusão uma história clínica, exame físico e eletrocardiograma normais.

Todos participantes do estudo foram esclarecidos sobre o projeto, receberam explicações sobre os riscos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ambos os grupos foram submetidos à análise cintilográfica para avaliação da perfusão miocárdica com sestamibi (SPECT) e PET para análise do metabolismo glicolítico miocárdico com ¹⁸FDG. Aqueles pacientes que apresentaram déficit de perfusão pela cintilografia foram submetidos à avaliação coronariana não invasiva com angiotomografia de artérias coronárias.

No grupo controle, dois indivíduos foram retirados do estudo por aquisição inadequada do PET. Apenas um paciente foi retirado do estudo devido à imagem de qualidade insatisfatória do metabolismo cardíaco. Os motivos foram movimentação por inquietude durante o exame (2) e um por problemas na infusão do FDG.

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pela CAPPesq 0103/09 “Avaliação da Perfusão Miocárdica e do Metabolismo Glicolítico na Miocardiopatia Não-Compactada Isolada”, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2010/18939-3) e seguiu as recomendações estritas do Tratado de Helsinque.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos pacientes com diagnóstico MNC que preencheram os critérios da ressonância magnética cardíaca de Petersen (relação de NC:C no final da diástoles $> 2,3$).⁴⁷

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- 1- diagnóstico de outra cardiopatia;
- 2- contra-indicação absoluta ao exame de PET ou angiotomografia de artérias coronárias;
- 3- alergia confirmada ao contraste cintilográfico ou material iodado;
- 4- insuficiência renal (clearance de creatinina <60 ml/min ou creatinina $>1,5$);
- 5- obesidade, com peso maior que 120Kg, pela própria limitação do aparelho;
- 6- pacientes grávidas;
- 7- diabetes mellitus;
- 8- recusa em participar ou realizar os exames do estudo.

4. EXAMES PROPOSTOS

4.1 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) foi realizada em repouso e após o estímulo farmacológico com adenosina. As imagens foram adquiridas em uma gama câmara equipada com dois detectores e colimadores de baixa energia e alta resolução dedicada a exames cardíacos (Phillips – CardioMD modelo I) com 64 projeções em uma órbita de 180°, aproximadamente uma hora após a administração do radiofármaco. As imagens foram sincronizadas ao eletrocardiograma para análise da motilidade e cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Inicialmente, foram realizadas as imagens de repouso, para as quais os pacientes receberam cerca de 370 MBq de 2-metoxi 2-isobutil isonitrila marcada com tecnécio-99m (MIBI). Após as imagens de repouso, os pacientes receberam adenosina (140 mcg/kg/min durante 6 minutos) por via venosa, sendo o MIBI (na dose de 1 GBq) injetado após o 4º minuto do início da infusão, e foi realizada nova série de imagens. As imagens foram reconstruídas pelo método iterativo (OSEM – 12 iterações) e apresentadas nos eixos curto, longo horizontal e longo vertical do VE. Foi utilizada análise visual e atribuído um escore de defeito de captação do radiofármaco (0 = normal; 1 = hipocaptação discreta; 2 = hipocaptação moderada; 3 = hipocaptação importante; 4 = ausência de captação). As imagens reconstruídas foram processadas utilizando o programa AutoQuant (Philips Medical Systems, EUA) para análise da função do VE.

4.2 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

Foram adquiridas imagens e quantificações do metabolismo glicolítico utilizando a seguinte metodologia: após jejum mínimo de 6 horas, os pacientes foram submetidos a *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico pela infusão de uma solução de insulina de 4 mU/kg/min. Oito a 10 minutos após, foi iniciada a infusão de glicose a 20% (1,8 mL/kg/h), que foi ajustada a cada 5 minutos para manter a glicemia entre 4,5 e 5,5 mmol/L. Após 20 minutos de estabilização das medidas de glicemia, o paciente recebeu 300 MBq de FDG com a duração de 2 minutos através de bomba de infusão contínua. As imagens foram adquiridas em aparelho PET/CT de 64 canais (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, EUA) em sequência *list mode*. As informações obtidas foram reformatadas obtendo-se imagens a cada 12 x 10; 6 x 20; 6 x 60; e 10 x 300 segundos. A seguir, foi adquirida imagem sincronizada ao electrocardiograma para avaliar a função do VE.

As imagens foram processadas para cálculo do metabolismo glicolítico global e regional miocárdico nos 17 segmentos.

As imagens de perfusão e de metabolismo foram comparadas visualmente e através de mapa polar (considerando 100% a parede/segmento miocárdico com maior atividade relativa à perfusão e ao metabolismo). Foram comparadas também quanto à avaliação da função ventricular esquerda.

4.3 ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIA

Os pacientes que foram submetidos à cintilografia miocárdica e apresentaram qualquer déficit de perfusão, persistente ou transitório, foram submetidos à avaliação angiotomográfica para pesquisa de doença arterial coronariana. Caso esse diagnóstico tenha sido realizado e apresentasse obstrução de grau moderado a importante em artérias de pelo menos moderado calibre e extensão, esses pacientes foram excluídos do protocolo. Caso a artéria fosse pequena e/ou a obstrução não tivesse uma magnitude relevante, esses pacientes seguiram o protocolo do estudo.

Os exames foram realizados no tomógrafo computadorizado Toshiba Aquilion One (Toshiba Medical System, Japão), com 320 colunas de detectores. Os pacientes fizeram jejum de 3 horas antes da realização do exame. O peso e a altura dos pacientes foram obtidos antes da sessão de procedimento de imagem para determinar os parâmetros de escaneamento. Uma via endovenosa foi puncionada para a administração de contraste, preferencialmente de calibre 18 (ou 20Fr) na veia antecubital. A frequência e o ritmo cardíacos do paciente foram monitorados continuamente.

Para os pacientes que se apresentaram no dia da realização do exame com frequência cardíaca entre 80 a 90 batimentos por minuto, foi administrado um comprimido de 100mg de metoprolol por via oral. Para os pacientes com frequência cardíaca entre 70 a 80 batimentos por minuto, foi administrado um comprimido de 50mg de metoprolol por via oral. E, por fim, para pacientes com frequência cardíaca entre 65 a 70 batimentos por minuto foi administrado

metoprolol, por via endovenosa, até dose máxima de 15mg. O metoprolol não foi utilizado em caso de contra-indicação à droga e teve por objetivo reduzir a frequência cardíaca em torno de 60 a 65 batimentos por minuto, melhorando a qualidade das imagens e a acurácia do método.

Em sala, após a realização do escore de cálcio, iniciou-se a injeção do contraste endovenoso. Aproximadamente, 70ml de contraste endovenoso foram infundidos através de uma bomba injetora automatizada a uma velocidade de 5ml/s. Os parâmetros de escaneamento recomendados incluíram kV de 120, e até no máximo mA de 500, baseado no peso e índice de massa corporal do paciente. As imagens foram analisadas com o auxílio de uma estação de trabalho comercialmente disponível por observador experiente em tomografia. Foram registrados o número de segmentos coronarianos envolvidos, o grau de redução luminal em cada um destes segmentos (sem redução luminal; irregularidade parietal; redução luminal <30%; redução luminal discreta, entre 30–50%; redução luminal moderada, entre 50–70%; redução luminal importante, acima de 70%) e a avaliação morfológica da placa aterosclerótica (não calcificada, predominantemente não calcificada, predominantemente calcificada e calcificada).

4.4 ANÁLISE DAS IMAGENS

Segmentos com realce tardio pelo gadolínio foram retirados da análise para minimizar o efeito de glicose na CMG, sendo analisados apenas aqueles

segmentos sem realce tardio. Segmentos com relação NC:C maiores que 2,3 foram chamados de NC, já aqueles sem preencher tal critério, foram chamados de compactado C.

A CMG foi calculada a partir da média dos 17 segmentos por indivíduo. Para os indivíduos do grupo controle, definimos o intervalo de confiança de 95% para os valores de referência de cada um dos 17 segmentos. Portanto, CGM reduzido, aumentado e normal foram determinados da seguinte maneira: < 95% do limite inferior do intervalo de confiança; > 95% do limite superior do intervalo de confiança; e entre o limite inferior e superior, respectivamente. As imagens da cintilografia miocárdica foram cegadas à análise das imagens do PET. O modelo de 17 segmentos foi igualmente utilizado. Uma pontuação visual de 5 pontos foi usado: 0 = normal; 1 = discretamente reduzido; 2 = moderadamente reduzido; 3 = redução importante; 4 = sem captação.

Os padrões de perfusão/metabolismo foram classificados como: normal/*mismatch* reverso (perfusão e captação de glicose normal, ou captação reduzida); *mismatch* (perfusão reduzida com captação de glicose normal ou aumentada); *match* (perfusão e captação reduzidos).⁴⁸

Todos os pacientes que tiveram alteração de perfusão pela CPM foram submetidos a estudo angiográfico coronariano com angiotomografia, exceto se já tivessem sido submetidos a estudo angiográfico recentemente (menos de 5 anos).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis contínuas, as análises descritivas são mostradas como média \pm desvio padrão, e as diferenças entre elas foram avaliadas pelo teste t de Student ou pelo teste de Wilcoxon-rank sum se 2 níveis; e pela análise de variância (ANOVA) aplicando-se teste de Bonferroni para correção de múltiplas comparações ou teste de Kruskal-Wallis se mais de 2 níveis. As variáveis categóricas são expressas como frequências, e as comparações foram feitas usando Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A normalidade foi avaliada graficamente por QQ-plot e confirmada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. As correlações foram realizadas com o coeficiente de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. Análise de regressão linear foi utilizada para investigar preditores de MGU em pacientes com MNC. Todas as variáveis que atingiram um valor $P < 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software R, versão 3.3.1 (www.r-project.org), e o valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todos os valores de P relatados foram bicaudais.

6. RESULTADOS

6.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

As características clínicas da população de estudo são mostradas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade, gênero, índice de massa corporal e duplo produto (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica) entre os pacientes e o controle. A maioria dos pacientes estava em uso de medicação otimizada para insuficiência cardíaca previamente e durante o estudo, incluindo betabloqueadores (90%) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (93%).

Tabela 1 - Características clínicas das populações do estudo

	Pacientes (n = 30)	Controle (n = 8)	p
Demográficos			
Idade, anos	41 ± 12	42 ± 12	0.88
Gênero masculino, no. (%)	16 (53)	4 (50)	0.99
Duplo produto, bpm•mmHg	7712 ± 1344	8527 ± 1852	0.31
Índice de massa corpórea, kg/m ²	25 ± 4	27 ± 3	0.05
Antecedentes e características clínicas			
Hipercolesterolemia, no. (%)	6 (20)	0 (0)	-
Hipertensão arterial, no. (%)	8 (27)	0 (0)	-
Tabagismo atual, no. (%)	4 (13)	0 (0)	-
História familiar de MNC, no. (%)	12 (41)	0 (0)	-
Evento tromboembólico, no. (%)	4 (14)	0 (0)	-
Dor precordial, no. (%)	15 (50)	0 (0)	-
NYHA classe I, no. (%)	19 (63)	0 (0)	-
Síncope, no. (%)	4 (14)	0 (0)	-
TV/TVNS, no. (%)	10 (33)	0 (0)	-
ECG anormal, no. (%) §	17 (57)	0 (0)	-
Medicações			
Beta-bloqueador, no. (%)	27 (90)	0 (0)	-
IECA ou BRA, no. (%)	28 (93)	0 (0)	-
Bloqueador de aldosterona, no. (%)	15 (50)	0 (0)	-
Anticoagulante oral, no. (%)	23 (77)	0 (0)	-

BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; ECG, electrocardiograma; IECA, inibidor da enzima angiotensina-aldosterona; NYHA, New York Heart Association; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não sustentada.

*± Valores são desvio-padrão.

§ Achados de anormalidades do ECG incluem bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda, alterações e inversão da onda T (sem bloqueios).

Os pacientes foram avaliados por CMR no momento do diagnóstico e apresentaram uma relação NC:C elevada ($5,1 \pm 1,9$), bem como um elevado número de segmentos com uma razão NC:C > 2,3 ($6,5 \pm 3,6$). Os detalhes dos parâmetros da RMC no diagnóstico dos pacientes são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características da ressonância magnética cardíaca dos pacientes com miocárdio não-compactado

Parâmetros	Média
VDFVEI, mL/m²	136 ± 62
VSFVEI, mL/m²	89 ± 61
FEVE, %	39 ± 14
Massa indexada VE, g/m²	130 ± 54
FEVD, %	44 ± 12
IMP	1.9 ± 0.6
Relação máxima NC:C	5.0 ± 1.9
Números de segmentos com NC	6,5 ± 3.6
Presence realce tardio, no. (%)	12 (40)

FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD, fração de ejeção do ventrículo direito; IMP, índice da motilidade da parede; NC, segmentos não-compactados; NC:C, razão entre não-compactado e compactado; VDFEI, volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; VSFVEI, volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado

6.2 METABOLISMO GLICOLÍTICO

A avaliação de CMG pelo PET é demonstrada nas Figuras 1 e 2. Os pacientes com MNC apresentaram captação de glicose global mais baixa em comparação com os indivíduos saudáveis ($44,6 \pm 5,4$ vs. $37,6 \pm 8,7$ $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,02$).

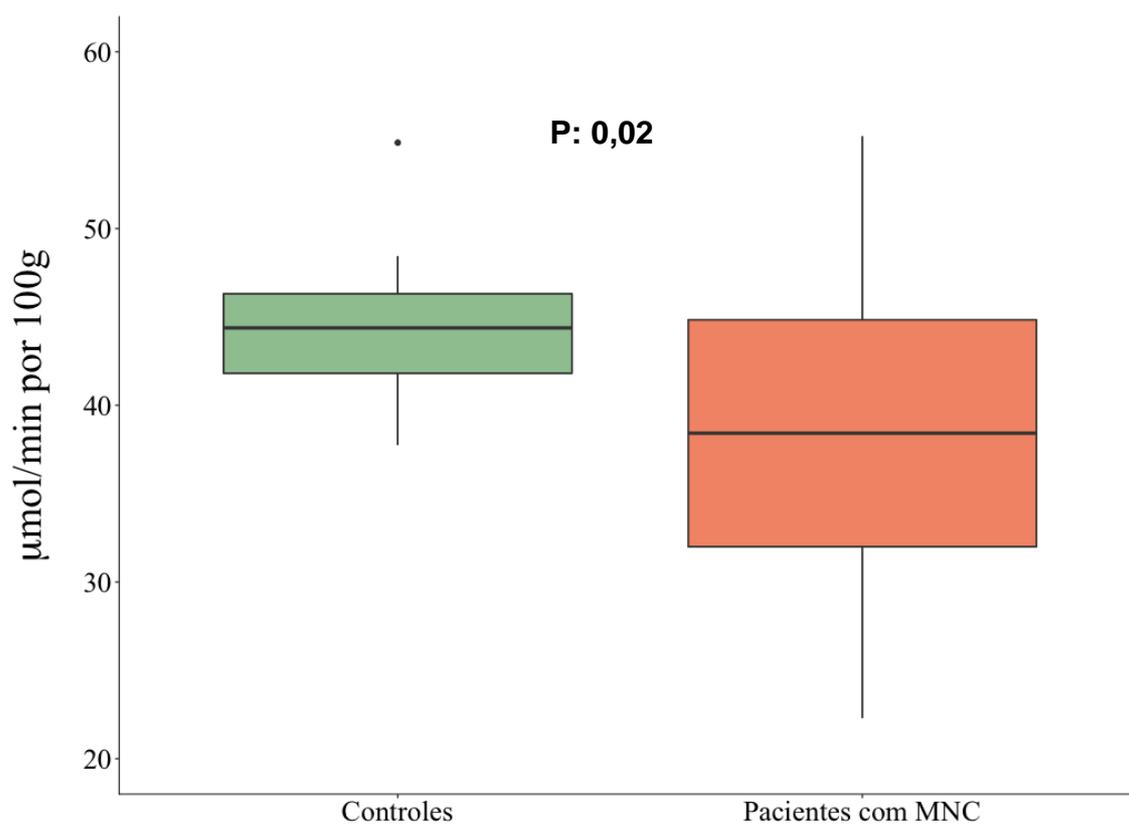


Figura 1 - Captação miocárdica global de glicose no grupo controle (verde) e no grupo dos pacientes com miocárdio não-compactado (laranja)

Oito dos 17 segmentos dos pacientes tinham uma média de captação menor significativamente em comparação com segmentos do controle. Houve também uma tendência marginal para outros 5 segmentos do VE (Figura 2).

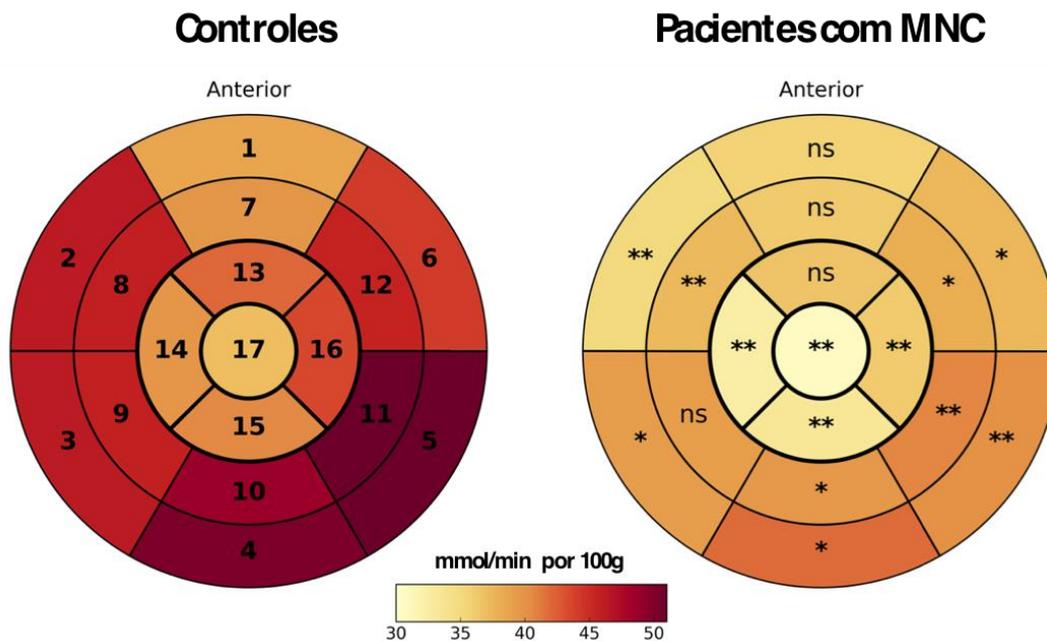


Figura 2 - Distribuição da captação miocárdica de glicose nos 17 segmentos do grupo controle e pacientes com miocárdio não-compactado (ns, não significante; * $P < 0,1$; ** $P < 0,05$)

Não houve diferença estatística em relação à média de CGM entre as regiões basal, média e apical em ambos os grupos (Figura 3A e 3B). Nos controles, a média da CMG nos segmentos basais e médio (46,5 vs. 46,1 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,99$) e médio e apical (46,1 vs. 40,6 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,13$) não apresentaram diferenças entre eles como também não foi observado entre os segmentos basais e apicais (46,5 vs. 40,6 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,18$). Foi observado que a média da CMG dos pacientes nos segmentos basais e médio (38,2 vs. 38,5 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,99$); médio e apical (38,5 vs. 33,8 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,20$); e entre os segmentos basais e apicais (38,2 vs. 33,8 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$, $P = 0,14$) não apresentaram diferença estatística também

nessas regiões no coração dos pacientes. A mesma redução gradual da base para o ápice também foi demonstrada nos pacientes.

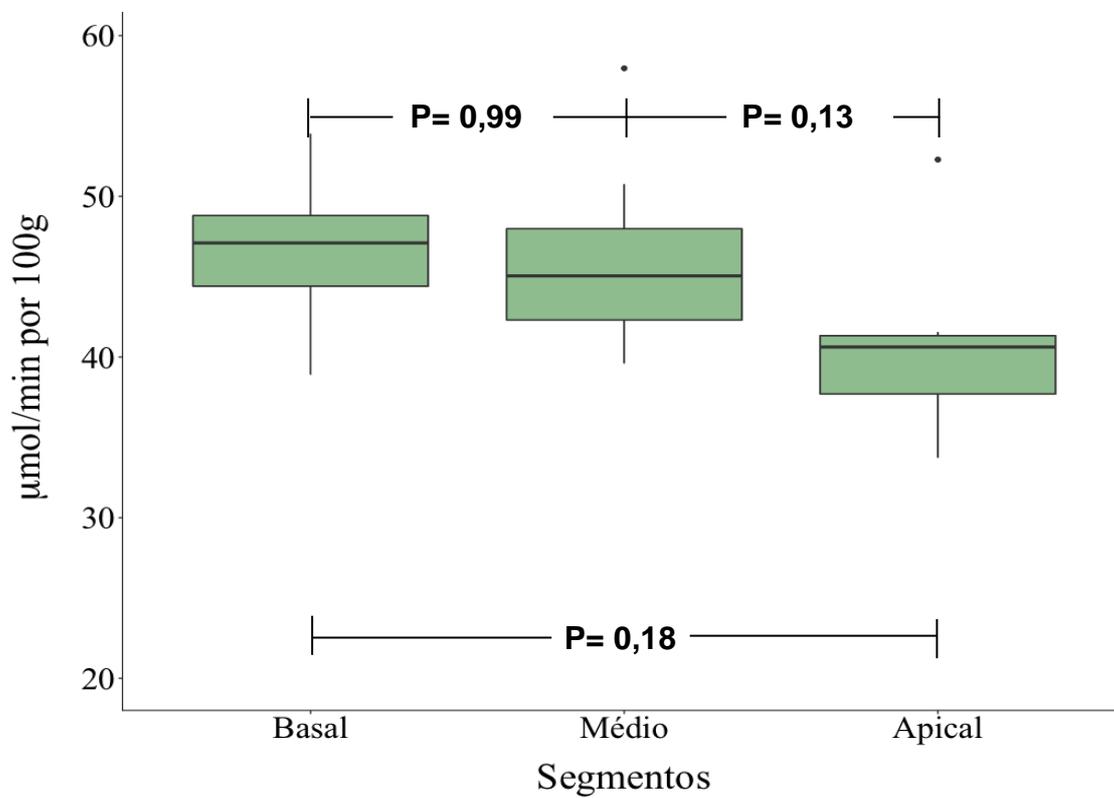


Figura 3A - Captação miocárdica de glicose nos segmentos basais, médios e apicais no grupo controle

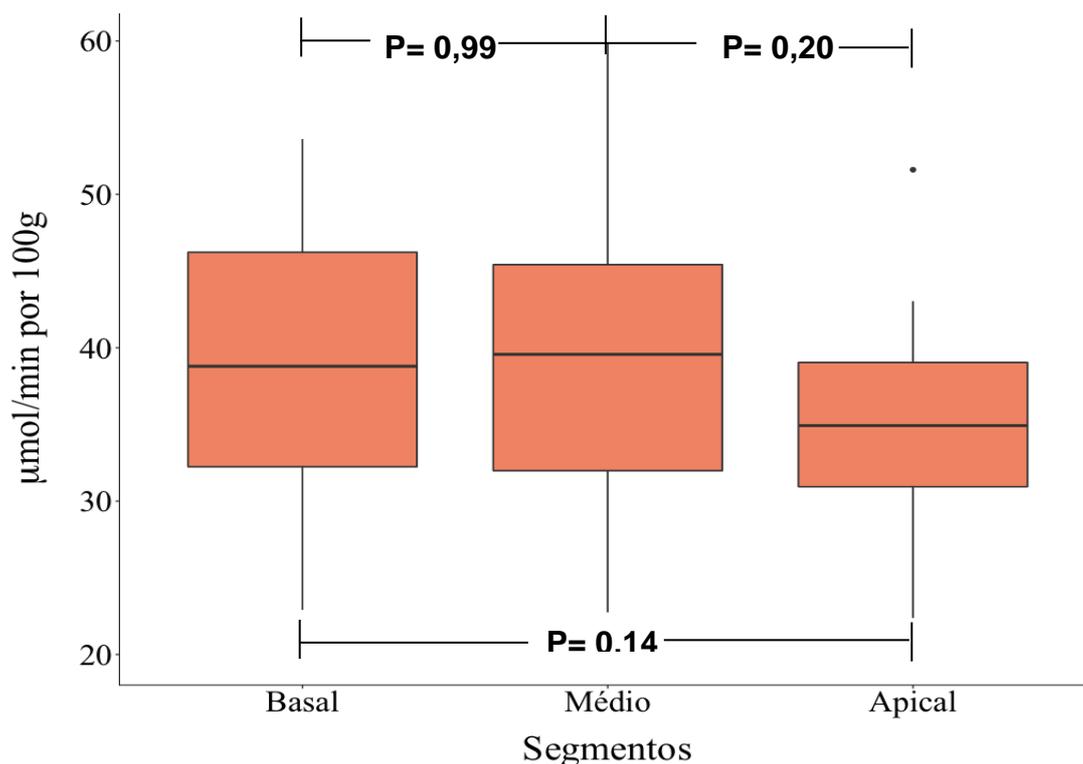


Figura 3B - Captação miocárdica de glicose nos segmentos basais, médios e apicais nos pacientes com miocárdio não-compactado

Curiosamente, em uma análise por segmento, também foi observada uma diferença média significativa de CMG de $8,3 \mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ quando foram comparados apenas os segmentos compactados dos pacientes com a média do controle (segmentos compactados dos pacientes [$n = 136$] — média dos segmentos do controle [$n = 121$], $P < 0,001$). Ao analisar-se a relação entre metabolismo cardíaco e fração de ejeção nos pacientes do estudo, mostrou-se uma tendência do metabolismo cardíaco ser ainda inferior no grupo com fração de ejeção normal (10 pacientes, 33,4% — CMG: $34,75 \pm 8,37 \mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$) em relação aos com fração de ejeção reduzida (20 pacientes, 66,4% — CMG: $38,07 \mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$), porém sem significância estatística ($P = 0,34$), Figura 4.

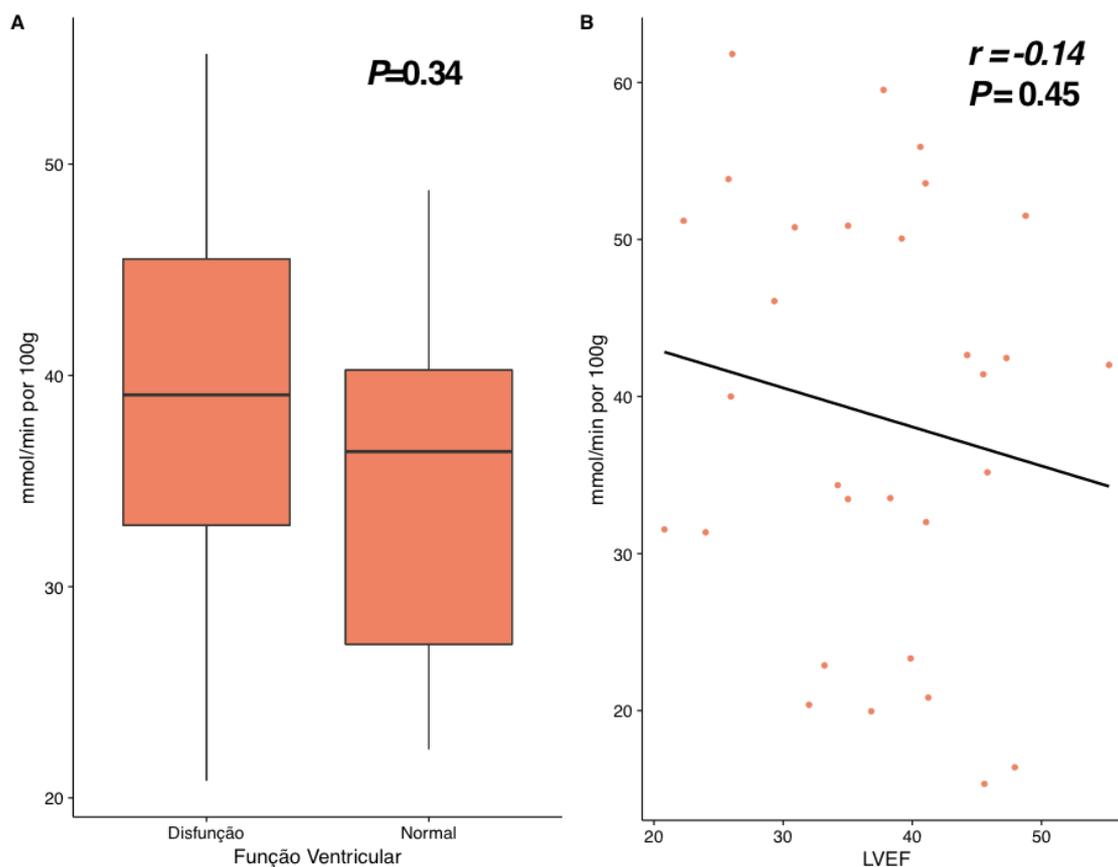


Figura 4 - Relação entre fração de ejeção e a captação miocárdica de glicose nos pacientes com miocárdio não-compactado

6.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE BETABLOQUEADOR E CAPTAÇÃO MIOCÁRDICA DE GLICOSE

A Tabela 3 mostra a análise de regressão linear da univariada e multivariada para determinar o preditor independente da CGM pelo PET nos pacientes com MNC. O betabloqueador foi independentemente associado à CMG (coeficiente $\beta = 10.1$, $P = 0,008$).

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada dos determinantes da captação miocárdica de glicose pelo PET nos pacientes com miocárdio não-compactado

	Análise univariada		Análise Multivariada	
	coeficiente- β	valor <i>P</i>	coeficiente- β	valor <i>P</i>
Idade, anos	-0.05	0.73		
Gênero masculino	-0.79	0.81		
DP, bpm•mmHg	0.002	0.09	0.001	0.33
IMC, kg/m²	0.37	0.41		
Dislipidemia	-0.87	0.83		
Hipertensão arterial	0.19	0.96		
Tabagismo	-2.53	0.60		
Dor precordial	3.46	0.29		
NYHA	2.69	0.31		
TV/TVNS	2.73	0.43		
Betabloqueador	12.94	0.004	10.12	0.008
IECA ou BRA	0.32	0.96		
Segmentos NC	0.11	0.84		
FEVE, %	-0.16	0.21		
Segmentos <i>mismatch</i>	4.54	0.001	3.63	0.003
Segmentos <i>match</i>	-1.32	0.12	-0.98	0.14

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; DP, duplo produto; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC, índice de massa corpórea; NC, segmentos não-compactado; NYHA, New York Heart Association; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não sustentada

*Somente variáveis que obtiveram um valor de *P* < 0,20 na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado

Para avaliar essa forte correlação entre betabloqueador e captação de glicose, nós padronizamos as doses equivalentes ao carvedilol e analisamos em grupos distintos: 0, 1 a 13 mg, 14 a 50 mg, 51 a 100 mg. Quando comparamos os pacientes que não estavam em uso de betabloqueador como referência, ocorre um aumento gradual significativo da CGM na medida em que se aumenta a dose equivalente de carvedilol (*P* para tendência linear = 0.01), Figure 5.

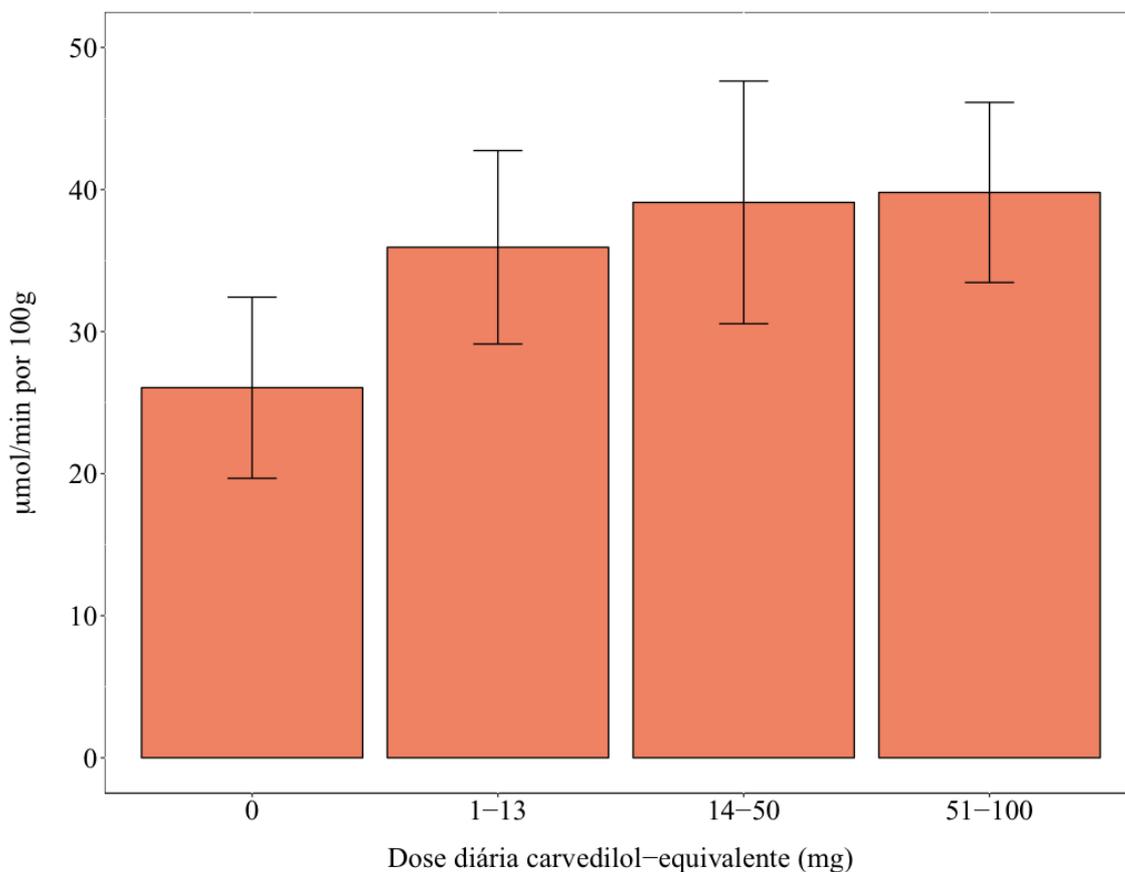


Figura 5 – Efeito dose-resposta do beta-bloqueador na captação miocárdica de glicose em pacientes com miocárdio não-compactado

6.4 PADRÕES DE PERFUSÃO/METABOLISMO MIOCÁRDICO

Déficit de perfusão miocárdica pela cintilografia foi encontrado em metade dos pacientes, totalizando 45 segmentos, o que corresponde apenas a 8,8% do total de segmentos. Desses, 34 em segmentos NC (31% *match* e 69% *mismatch*) e 11 em segmentos compactados (21% *match* e 79% com padrão *mismatch*). Em relação ao padrão de perfusão/metabolismo, 11 pacientes

apresentaram o padrão *match* (29 segmentos, 64,4%) e 8 pacientes com padrão *mismatch* (16 segmentos, 35,6%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Padrões de perfusão e metabolismo nos pacientes com miocárdio não-compactado

	Regiões		
	Normal	Match	Mismatch
Pacientes, n^o	30	11	8
Segmentos do VE, n^o	432	29	16
CMG ($\mu\text{mol}/\text{min per } 100 \text{ g}$)	37.6 \pm 10.4	24.8 \pm 6.7 †	46.1 \pm 8.8 γ

Dados reportam o desvio-padrão \pm DP. *Pacientes, n^o* representa o número de paciente com padrão normal, match e mismatch. *Segmentos do VE, n^o* representa o número de segmentos com padrão normal, match e mismatch. † $P < 0.001$ e $\gamma P = 0.004$ ambos comparando com as regiões normais pela correção de Bonferroni.

Dos 30 pacientes, 4 (13%) tinham bloqueio do ramo esquerdo no eletrocardiograma, sendo encontrado déficit de perfusão em apenas 3 deles com todos os 6 segmentos afetados com padrão *match*. Um achado interessante foi observado nos segmentos com *mismatch*, houve uma associação negativa entre a relação NC/C e a captação de glicose ($r = -0,53$; $P = 0,04$). Essa correlação não foi demonstrada nas regiões normais e naquelas com padrão de *match* ($r = -0,12$; $P = 0,52$ e $r = -0,004$; $P = 0,93$, respectivamente, Figura 6).

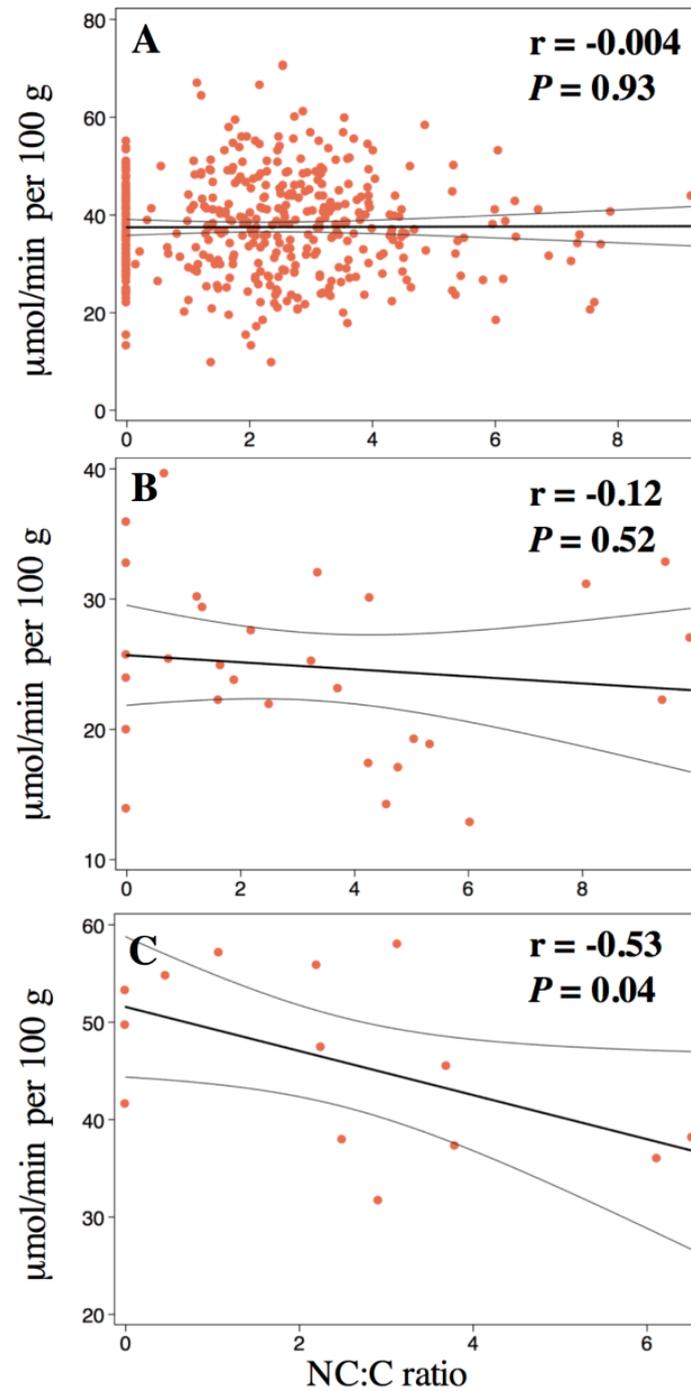


Figura 6. (A) Distribuição da relação NC:C com a CMG nas regiões com padrão de perfusão e metabolismo normal; (B) regiões com *match* e (C) regiões com *mismatch* em pacientes com miocárdio não-compactado

7. DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou dois importantes achados. Primeiro, os pacientes com MNC apresentam redução da CGM, comparada com um grupo controle saudável. Segundo, um interessante aumento na CMG naqueles pacientes que vinham em uso de betabloqueadores. Além disso, ficou demonstrado um efeito incremental dose-resposta, com maiores doses associadas a maior captação de glicose. Esse efeito só pode ser analisado entre os pacientes, não sendo analisado no grupo controle porque eles não tinham indicação para o uso dessa medicação.

Em situação fisiológica basal, o miocárdio utiliza majoritariamente os ácidos graxos nos seus processos oxidativos. Porém, nos estados patológicos em que ocorre um aumento da demanda metabólica secundária às diversas etiologias (isquemia, hipoxemia, aumento da pós-carga, etc.), ocorre uma mudança na utilização de AGs para o padrão fetal em que a glicose é o principal substrato miocárdico. Com essa mudança, acredita-se que ocorra uma melhor eficiência na utilização de oxigênio para produção de ATP.^{16,49,50} Não apenas situações que levam a um aumento da demanda miocárdica aumentam a captação de glicose, mas também processos inflamatórios, como a sarcoidose, apresentam um aumento da utilização desse substrato de forma focal e esparsa,⁵¹ ocorrendo também em corações transplantados com rejeição.⁵² A cardiotoxicidade por antracíclicos leva a um dano miocárdico grave por alterações que se iniciam na lesão mitocondrial; ainda assim, ocorre um aumento da CMG após tratamento com essa classe de quimioterápico.^{53,54} Esse aumento da CMG não ocorre apenas em condições patológicas que acometem o VE, mas também em situações em que ocorre um aumento da demanda do ventrículo direito. Na hipertensão pulmonar, por exemplo, há um

aumento da CMG no ventrículo direito.⁵⁵ Os pacientes com cardiomiopatia dilatada com bloqueio do ramo esquerdo, comparados com aqueles sem essa alteração eletrocardiográfica, apresentam um aumento da CMG⁵⁶ e reduzem a CMG após a terapia de ressincronização cardíaca,⁵⁷ mostrando que a alteração elétrica leva a um aumento da demanda metabólica decorrente de um distúrbio da mecânica cardíaca e que essa alteração é reversível com a terapia de ressincronização.

Dentro da fisiopatologia do MNC está definido que o coração desses pacientes apresenta isquemia por disfunção de microcirculação, além de disfunção sistólica e diastólica, o que ocasiona um aumento da demanda energética, mesmo naqueles com função sistólica do VE preservada. Sabidamente, a torção miocárdica é um mecanismo evolutivo adaptativo que favorece uma contração mais eficiente. O desaparecimento da torção aumentaria o estresse e a tensão endocárdicos e, portanto, promoveria um aumento na demanda de oxigênio, reduzindo, assim, a eficiência de função sistólica do VE.⁵⁸ Os pacientes com MNC apresentam um padrão peculiar de torção do VE. Um trabalho de um grupo holandês analisou, por meio do ecocardiograma, 15 indivíduos com CMP dilatada, 52 indivíduos saudáveis e 52 indivíduos com aumento das trabeculações. Estes últimos foram analisados por especialistas em MNC, e 34 indivíduos foram considerados como tendo a doença. Através da técnica do rastreamento de pontos pelo ecocardiograma foram categorizados os seguintes padrões: 1A rotação completamente normal (inicialmente uma rotação basal anti-horária da base e horária do ápice, seguida de uma rotação horária da base e anti-horária do ápice); padrão 1B, rotação parcialmente normal (rotação final normal, porém sem a rotação no

sentido contrário inicial); padrão 2, ocorre uma rotação no mesmo sentido do ápice e da base), chamada de rotação de corpo rígido. Os pacientes considerados normais apresentaram 98% com o padrão 1A. Os pacientes que não preencheram os critérios para MNC, porém, apresentavam aumento das trabeculações, 71% apresentaram o padrão 1B e, dos 34 pacientes com o diagnóstico de MNC, 88% apresentaram o padrão 2.⁵⁹ Com esse cenário, seria plausível que houvesse um aumento da captação miocárdica de glicose como ocorre nas outras situações em que há um aumento da demanda miocárdica, previamente demonstrado em estudos com animal e com humanos.⁶⁰⁻⁶² Independente da etiologia da insuficiência cardíaca, nota-se essa mudança na utilização do substrato, favorecendo a maior utilização miocárdica de glicose.⁶³ Porém, nos pacientes com MNC, houve uma inesperada redução global da CMG de 16% em comparação com o grupo controle. Esse achado não teve relação com a classe funcional nem com o remodelamento ventricular. Como a região hipertrabeculada apresenta um afilamento miocárdico, a redução do metabolismo poderia ser atribuída a esse miocárdio mais fino.. Porém, essa redução também foi demonstrada nas regiões consideradas compactadas (relação NC:C <2,3), quando comparada com a média do grupo controle. Esse dado em particular sugere um acometimento miocárdico difuso, não se restringindo apenas às regiões não compactadas. Isso enfatiza a falta de correlação prognóstica da trabeculação, ou seja, aumento da trabécula não implica em pior desfecho clínico.⁶⁴ Assim como em outras cardiomiopatias, a presença de fibrose é um forte marcador de mau prognóstico no MNC.⁶⁴ A presença de realce tardio com padrão mesocárdico foi descrito em 65 pacientes com diagnóstico de CMP dilatada, mostrando que há associação

entre morte súbita nessa população com esse padrão de RT.⁶⁵ Estudos anteriores demonstraram que o RT está presente em 40 a 55% dos pacientes com MNC.^{66,67} A presença de fibrose no MNC também ficou demonstrado ser um marcador de gravidade nesses pacientes. Quarenta e dois pacientes com MNC foram avaliados, sendo o RT encontrado em 23 (55%), ocupando $4,8 \pm 6,7\%$ da massa do VE. Vale ressaltar que tanto a presença como a extensão do RT correlacionaram-se com achados clínicos anormais como a gravidade de sintomas, alterações eletrocardiográficas e, no *Holter* de 24 horas, com significância estatística. Na análise multivariada, novamente, a presença e a extensão do RT foram independentes relacionados com a disfunção ventricular sistólica.⁶⁷ A presença de fibrose poderia ser uma justificativa plausível para o achado encontrado no nosso estudo, uma vez que 40% tinham fibrose pela RMC, porém isso correspondeu a apenas 6,4% do total dos segmentos e, como explicado na metodologia, os segmentos com fibrose foram excluídos da análise da CMG. A importância desse dado é demonstrar a gravidade da doença na população estudada, em que quase metade dos pacientes tinha realce tardio na RMC.

Nosso estudo encontrou regiões com déficit de perfusão e CMG normal ou até aumento (*mismatch*). Resultados semelhantes a um estudo prévio que analisou perfusão e metabolismo com cintilografia e PET em uma análise semiquantitativa nessa doença. Entretanto, esse estudo envolveu pacientes com insuficiência cardíaca avançada (fração de ejeção do VE de 25% a 88%, em classe funcional NYHA III/IV), não explorou possíveis dados clínicos associados aos achados do FDG-PET e, principalmente, não investigou se ocorria comprometimento do metabolismo miocárdico.⁶⁸ Embora esse padrão

de perfusão-metabolismo tenha sido observado em outras cardiomiopatias,⁶⁹ encontramos um achado peculiar de uma correlação negativa moderada entre a razão MGU e NC:C apenas nos segmentos com *mismatch* de pacientes com MNC. Apesar de ser discutível o valor prognóstico das trabeculações em pacientes com LVNC, este achado de menor magnitude do metabolismo cardíaco, demonstrando uma relação linear entre a relação NC:C com a CMG nos segmentos com *mismatch* nas paredes mais finas do miocárdio (com mais trabeculações), vem em paralelo com algumas evidências de pior remodelação do VE ao longo do tempo em pacientes com maior relação NC:C.⁷⁰ Isso demonstra que o coração do MNC tem um padrão heterogêneo da utilização do substrato metabólico, sugerindo que áreas com mais trabécula possam ter uma resposta mitocondrial atenuada. Dessa forma, quanto mais difuso for a distribuição de segmentos com não compactação, pior adaptação da plasticidade mitocondrial em utilizar o substrato. De certo modo, isto pode contribuir para progressão desfavorável da doença. Existe uma vasta variedade de mutações descritas no miocárdio não-compactado,⁷¹⁻⁷³ sem nenhum gene específico, similarmente ao que ocorre com a cardiomiopatia hipertrófica.⁷⁴ Apesar de compartilhar genes em comum com outras cardiomiopatias, o comportamento do cardiomiócito é diferente nesses pacientes no que se refere ao metabolismo.

Essa alteração do metabolismo descrito em nosso estudo realça a sua importância quando contextualizamos com a fisiopatologia da cascata isquêmica miocárdica. Quando há um desequilíbrio progressivo entre oferta e demanda de oxigênio, há uma sequência consistente de eventos que começa com alterações metabólicas, seguindo-se com anormalidades da perfusão

miocárdica, da motilidade da parede ventricular, alterações eletrocardiográficas e, por último, o sintoma de angina.⁷⁵ Dessa forma, a alteração da CMG encontrada nos pacientes com MNC no nosso estudo pode ser o evento mais precoce na sua fisiopatologia, tornando possível especular que essa disfunção metabólica mantida cronicamente pode ocasionar a morte do cardiomiócito.

A hipocaptação de glicose não é um fenômeno unicamente encontrado no MNC. Pacientes com obesidade e diabetes mellitus não apresentam a troca do substrato para glicose em resposta ao estresse. Isso ocorre porque nessas condições há um aumento da resistência insulínica, dificultando a entrada da glicose no miocárdio.⁷⁶ O índice de massa corporal do grupo controle era discretamente maior que o dos pacientes, desta forma, seria de se esperar uma redução da CMG neste grupo, levando a uma diminuição da diferença entre os dois grupos. Entretanto, ainda assim, o grupo dos pacientes tinha uma captação de glicose menor. O aumento da resistência insulínica não ocorre apenas na diabetes e na síndrome metabólica. Pacientes com insuficiência cardíaca nos estados mais graves da doença (NYHA III/IV), evoluem com aumento da resistência insulínica sistêmica e localmente no coração, havendo uma relação direta entre classe funcional e aumento da resistência insulínica.^{38,39} Os mecanismos adaptativos miocárdicos entram em colapso nos estágios finais de IC, havendo falha nas três etapas da produção energética miocárdica como captação, produção e transporte. Isso leva a um acúmulo de EROs, acidose láctica e lipotoxicidade cardíaca por impossibilidade de utilizar os substratos adequadamente. Como resultado, ocorre uma sinalização mitocondrial para apoptose da célula cardíaca. Mais da metade dos pacientes do nosso estudo estavam em NYHA I, não apresentando influência da redução

da CMG, o que aconteceria se a maioria dos pacientes estivesse em estágios finais de IC. Outro aspecto que influenciaria o resultado seriam os dados hemodinâmicos (frequência cardíaca e pressão arterial), porém não houve diferença entre os dois grupos.

Um resultado semelhante para o hipometabolismo de glicose comparado com o do controle (25% menor) foi observado em pacientes com mutação m.3243A> G, uma doença mitocondrial ligada a um defeito primário nas oxidações mitocondriais do miocárdio.⁷⁷ A PRKG2, outra doença genética que leva a um depósito de glicogênio miocárdico, também demonstrou uma redução da CMG pelo PET com FDG.⁷⁸ Em MNC, dois estudos observaram mutações patológicas no DNA mitocondrial de amostras de sangue⁷⁹ e de espécimes do miocárdio⁸⁰ em pacientes sem doença mitocondrial com ambos sugerindo disfunção mitocondrial. Também encontraram anormalidades morfológicas mitocondriais na biópsia do músculo esquelético de um pequeno grupo de crianças com MNC.⁸¹ Podemos inferir que a alteração mitocondrial não é restrita ao miocárdio, uma vez que foi encontrada disfunção dessa organela em amostras de músculo esquelético, sangue e miocárdio. A CMG pelo PET, usando o FDG, avalia a entrada da glicose no cardiomiócito, fornecendo um dado indireto do metabolismo glicolítico. Um defeito da captação de glicose por disfunção dos transportadores de glicose poderia justificar os achados de hipocaptação desse substrato. Até o momento, não há dados disponíveis sobre possíveis anormalidades do transportador de glicose sensível à insulina em pacientes com MNC. Portanto, nossas observações são mais consistentes com uma via de disfunção mitocondrial no MNC, o que

poderia explicar uma redução da captação de glicose quando seria esperada uma mudança metabólica mais intensa.

É importante notar que encontramos uma associação positiva entre a utilização de betabloqueadores e a CMG em pacientes com MNC, pois o uso de betabloqueador foi associado a um aumento médio de CMG de aproximadamente 10 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$. Esta observação reforça o principal resultado da redução da CMG no MNC, uma vez que 87% dos pacientes vinham em uso de betabloqueador previamente e durante o estudo. De acordo com nossos dados, foi demonstrado que a terapia com betabloqueador pode causar uma mudança na utilização do substrato miocárdico em direção à via da oxidação da glicose. Os mecanismos dos efeitos benéficos dos betabloqueadores são multifatoriais, dentre eles, é importante realçar essa troca de AGs livres para glicose.⁸² Uma das teorias descritas é o bloqueio na enzima CPT1 (carnitina palmitoil transferase 1), diminuindo a entrada de ácidos graxos na mitocôndria e, conseqüentemente, aumentando a captação de glicose. Embora se discuta se esta remodelação mitocondrial é uma resposta adaptativa ou um determinante da insuficiência cardíaca,⁸³ algumas evidências sugerem que um dos efeitos benéficos do uso de betabloqueador inclua a mudança do substrato mitocondrial para uso de glicose.⁸⁴ O estudo multicêntrico HF-ACTION randomizou 2.331 pacientes ambulatoriais com IC sistólica grave (FEVE <35%). Este estudo avaliou o efeito do betabloqueador nessa população, tendo como desfecho principal a internação e a morte por IC. A pergunta do estudo foi se o benefício da medicação era por um efeito dose-dependente ou pelo controle da FC. Foi demonstrado que a melhora no desfecho ocorreu mais naqueles com doses maiores de betabloqueador do que

o simples controle da FC.⁸⁵ Talvez esse efeito dose-dependente dos betabloqueadores na CMG seja uma das vias que poderia explicar o benefício do betabloqueador ser mais relacionado à dose do que ao controle da FC. Outro conceito mais bem estabelecido desse referido é que na IC as catecolaminas plasmáticas estão elevadas, enquanto que os receptores β cardíacos são reduzidos e tornam-se menos responsivos.⁸⁶ Betabloqueadores invertem paradoxalmente essas alterações, reduzindo o tônus simpático e aumentando a susceptibilidade do receptor β . Na IC com fração de ejeção preservada,⁸⁷ as concentrações plasmáticas de catecolaminas não são aumentadas, mas, mesmo na ausência de doença arterial coronariana, os pacientes com IC com fração de ejeção preservada normalmente não têm um aumento na FE em resposta ao exercício ou ao estímulo β -adrenérgico,⁸⁸ sugerindo que há uma dessensibilização dos receptores β -adrenérgicos.⁸⁹ Comparado com outros medicamentos padrão para IC, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos antagonistas da aldosterona, os β -bloqueadores levam frequentemente a uma melhora da FEVE e têm um efeito anti-isquêmico, reduzindo o risco de morte súbita cardíaca. Na população do nosso estudo, ficou clara a relação direta entre a dose do betabloqueador e o aumento da CMG, tal efeito não havia sido descrito no MNC. Embora sejam limitados os estudos disponíveis em pacientes com MNC, foram avaliados o eletrocardiograma e a massa ventricular de 20 pacientes com diagnóstico de MNC, recebendo betabloqueador. A terapia com esse medicamento demonstrou redução da massa do VE de 226g para 220g em um ano e meio, já o grupo que não estava em uso de betabloqueador, apresentou um aumento da massa nesse período de tempo.⁹⁰ A relação entre os achados da

modulação do metabolismo no MNC com betabloqueadores no nosso estudo merece investigações futuras para comprovar se há benefício clínico.

Quando se analisa a CMG dos pacientes pela sua fração de ejeção, não há diferença estatística entre os pacientes com ou sem disfunção sistólica, bem como isso não foi demonstrado na análise univariada, tampouco na multivariada. Uma das possibilidades para tal achado é o tamanho reduzido da amostra. Porém, nota-se uma tendência dos pacientes com fração de ejeção normal apresentarem valores ainda menores da captação de glicose. Com a piora da fração de ejeção, nota-se um aumento discreto e gradual da captação da glicose, podendo-se inferir duas hipóteses para explicar esse achado: 1) apesar de apresentarem redução da captação de glicose, o miocárdio desses pacientes ainda apresenta uma resposta frusta ao aumento da demanda energética, aumentando a CMG; 2) os pacientes com mais disfunção sistólica estavam em uso de doses maiores de betabloqueadores, como há um efeito dose-resposta na CMG com essa classe de droga, é possível que tal discreto aumento da utilização de glicose miocárdica nesses pacientes com disfunção sistólica seja decorrente do efeito de classe desse medicamento. Na análise multivariada, quando analisamos a FEVE e os betabloqueadores, demonstrouse que essa classe de medicamento contribui para aumentar a CMG e não foi encontrada tal associação para FEVE.

A importância da disfunção mitocondrial na fisiopatologia é dada porque ela ocorre precocemente, ainda sendo possível modulá-la e, talvez, revertê-la porque o cardiomiócito ainda está viável. As mitocôndrias são consideradas os porteiros da vida e da morte, pelo fato da via de sinalização inicial da apoptose ocorrer nessa organela. A geração contínua de ATP pela fosforilação oxidativa

mitocondrial é essencial para manter a função de células mecanicamente ativas, como os cardiomiócitos. Evidências emergentes indicam que os canais iônicos mitocondriais ativados por EROs podem induzir um estado "crítico" mitocondrial, que causaria uma disfunção elétrica e contrátil da célula cardíaca e, em última instância, de todo o coração.⁹¹ Em se tratando de MNC, em que a prevalência maior é entre a 4ª e 5ª década de vida,⁹² é provável que haja um período longo latente de disfunção mitocondrial. Esse processo desadaptativo metabólico levaria a apoptose celular gradual de maneira subclínica, levando a acúmulo de fibrose e, por último, a disfunção ventricular e arritmias malignas.

Todos esses fatores sustentam a hipótese de uma fisiopatologia diferenciada, pelo menos no que se refere ao metabolismo miocárdico. Em comparação com outras cardiomiopatias que frequentemente compartilham características semelhantes como disfunção microvascular, aumento da pós-carga, mutações comuns nos genes da proteína sarcômero, aumento do tônus adrenérgico, no MNC seria esperada uma resposta metabólica semelhante, ou seja, maior utilização da glicose como substrato em detrimento dos ácidos graxos. A disfunção mitocondrial nesses pacientes é uma teoria plausível para justificar os achados deste trabalho, havendo necessidade de estudos futuros para comprovar tal hipótese. Por último, introduzir medicamentos que modulem o metabolismo, como os betabloqueadores, poderia mudar o curso natural da doença para dilatação, disfunção, fibrose e arritmia.

7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo tem várias limitações. O primeiro conceito que deve ser interpretado com cautela é que não se pode afirmar que os pacientes com MNC têm o metabolismo cardíaco reduzido. Como explanado previamente, o metabolismo cardíaco é dinâmico e utiliza diversos substratos. No nosso estudo, não avaliamos a utilização do substrato cardíaco mais comum, que são os ácidos graxos livres. O que ocorre é um padrão de captação de glicose inesperado, há uma redução da captação de glicose. Não se pode afirmar que o metabolismo glicolítico *per si* encontra-se reduzido, isso é uma inferência rotineiramente usada. Porém, o PET com FDG avalia apenas a via da captação da glicose pelo cardiomiócito, não podendo afirmar se essa glicose intracelular irá ser metabolizada para geração de energia, ou se ocorre um clareamento precoce do meio intracelular. Conceitualmente, em tudo que leva a um aumento da demanda metabólica celular ou inflamação, há um aumento da captação de glicose, excetuando-se a doença mitocondrial e a PKAGR2. Entretanto, de acordo com o ciclo de Randle, há uma relação recíproca entre a oxidação da glicose e dos ácidos graxos, a diminuição de utilização de um substrato, aumenta a captação do outro.⁹³ Dessa forma, é plausível que ocorra um aumento da captação de ácidos graxos livres compensatoriamente à redução da CMG nos pacientes com MNC. Segundo, é importante considerar a resolução espacial tanto do PET quanto da cintilografia, limitando a quantificação da CMG e a perfusão dos pacientes com MNC, especialmente nas paredes miocárdicas mais finas. Por outro lado, a CMG foi reduzida em

ambas as regiões NC e compactadas nos pacientes com MNC. Inclusive, as regiões com maiores relações de NC:C foram as que apresentaram mais mismatch, mostrando, dessa forma, que a resolução espacial dos dois métodos não foi um fator relevante nos resultados encontrados. Isso ficou mais evidente quando a média dos valores da CMG apenas nas regiões compactadas, onde não há o afilamento da parede miocárdica, foi também inferior à média da CMG do controle. Terceiro, o número de regiões com padrão *match* de perfusão e metabolismo poderia ser menor ao que foi observado, uma vez que a presença de bloqueio de ramo esquerdo pelo ECG é um fator de confundimento, encontrado em três pacientes. Por outro lado, mostra que o trabalho reflete o mundo real, enriquecendo nossos resultados. Como já previamente descrito, a presença de bloqueio de ramo esquerdo, devido ao dissincronismo, leva a um aumento do trabalho cardíaco, aumentando a captação de glicose, entretanto, mesmo que 10% dos pacientes apresentassem essa alteração, a média global dos pacientes se manteve inferior ao controle. Quarto, não foi possível equiparar os pacientes e controle pela hipertensão arterial sistêmica (mais prevalentes nos pacientes com MNC) e pelo índice de massa corpórea (mais prevalente nos controles, embora não significativo), mas esses fatores de confundimento,^{76,94} já explanados acima, poderiam reduzir a CMG nos controles e aumentá-la nos pacientes, dessa forma, diminuindo a diferença entre os dois grupos que, mesmo assim, ainda foram diferentes estatisticamente. Apesar de os resultados da análise multivariada terem sido intrigantes por não ter demonstrado influência da fração de ejeção do VE com o metabolismo, e ter achado um dado bastante interessante, que foi o efeito dose-resposta dos betabloqueadores na captação de glicose nos pacientes, os

resultados devem ser interpretados como uma análise explanatória devido ao pequeno número da nossa amostra. Apesar de algumas estimativas, o expressivo efeito do betabloqueador nos níveis de CMG precisaria ser explorado em mais estudos com uma população maior de diferentes etiologias, avaliando prospectivamente o efeito do metabolismo e o seu impacto no prognóstico. Por último, o nosso estudo não incluiu outras cardiomiopatias que compartilham características similares, como a cardiomiopatia dilatada não isquêmica, o que poderia contribuir para explorar com outras potenciais diferenças uma vez que há ainda ceticismo sobre o MNC ser uma entidade nosológica única e não um epifenômeno de outras cardiomiopatias.^{95,96} Esse assunto torna-se mais polêmico nos pacientes com MNC e fração de ejeção do VE normal. A alteração do metabolismo cardíaco foi o evento mais precoce, e ambos os grupos, com e sem disfunção sistólica, apresentavam alteração no metabolismo glicolítico, o que reforça a ideia de que esta é uma entidade patológica única que merece discussão sobre intervir precocemente nessa doença.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os achados desse trabalho reforçam a importância do diagnóstico precoce no miocárdio não-compactado, possibilitando uma intervenção medicamentosa fulcrada na modulação do metabolismo, não apenas com betabloqueadores, mas talvez com outras drogas que atuem aumentando a captação miocárdica de glicose como trimetazidina, perhexilina, etomoxir, oxfenecina, ranolazina.⁹⁷ Essa abordagem específica, hipoteticamente, conseguiria retardar ou evitar a evolução desfavorável dessa cardiomiopatia.

9. CONCLUSÃO

- A captação miocárdica de glicose é reduzida nos pacientes com miocárdio não-compactado comparado com o metabolismo de indivíduos saudáveis. Existe um padrão decrescente da captação miocárdica de glicose da base para o ápice em ambos os grupos.
- Apenas o betabloqueador demonstrou ter um efeito incremental dose-dependente na captação de glicose miocárdica nos pacientes com miocárdio não-compactado de acordo com as análises univariada e multivariada.
- Acometimento metabólico miocárdico é difuso, porém nas regiões de *mismatch*, o aumento da relação NC:C exerce um efeito negativo na captação miocárdica de glicose.

10. REFERÊNCIAS

1. Lee W; Kuchar DL; Walker BD; Subbiah RN. Isolated ventricular noncompaction. Implications for mechanisms of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol.* 36(5):e153-5, 2013.
2. Oechslin EN; Attenhofer Jost CH; Rojas JR; Kaufmann PA; Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction. A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 36:493–500, 2000.
3. Sousa O; Silva G; Sampaio F; Oliveira M; Gonçalves H; Primo J; et al. Isolated left ventricular non-compaction. A single-center experience. *Rev Port Cardiol.* 32(3):229-38, 2013.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al, American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807–1816.
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270–276.

6. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841–842.
7. Zhang W, Chen H, Qu X, Chang CP, Shou W. Molecular mechanism of ventricular trabeculation/compaction and the pathogenesis of the left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013 Aug; 163C (3):144-56.
8. Zhang W; Chen H; Qu X; Chang CP; Shou W. Molecular mechanism of ventricular trabeculation/compaction and the pathogenesis of the left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*.163C (3):144-56, 2013.
9. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990 Aug; 82(2):507-13.
10. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction. A 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr*. 25(4):363-75, 2012.
11. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 93(1 Suppl 1):3-70. 2009.
12. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:450-454.

13. Junga G, Kneifel S, Von Smekal A, Steinert H, Bauersfeld U. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 1999 Jun; 20(12):910-6.
14. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Imai S, Yoda S, Tani S, et al. Subendomyocardial perfusion abnormality and necrosis detected by magnetic resonance imaging in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium associated with ventricular tachycardia. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009; 10:66-68.
15. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Kunimasa T, Yoda S, Tani S, et al. Myocardial perfusion abnormality and necrosis in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium: evaluation by myocardial perfusion SPECT and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2007;120:e24-e26.
16. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1140-51. Review.
17. Schaper J, Meiser E, Stämmler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*. 1985;56:377-391.
18. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013 Aug 30; 113(6):709-24. Review.
19. Goodwin GW, Taylor CS, Taegtmeyer H. Regulation of energy metabolism of the heart during acute increase in heart work. *J Biol Chem*. 1998 Nov 6; 273(45):29530-9.

20. Goodwin GW, Taegtmeyer H. Improved energy homeostasis of the heart in the metabolic state of exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H1490–H1501.
21. Kates AM, Herrero P, Dence C, Soto P, Srinivasan M, Delano DG, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 15; 41(2): 293-9.
22. Carelli, V., and D.C. Chan. 2014. Mitochondrial DNA: Impacting central and peripheral nervous systems. *Neuron.* 84:1126–1142.
23. Labbé, K., A. Murley, and J. Nunnari. 2014. Determinants and functions of mitochondrial behavior. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30:357–391.
24. Hackenbrock, C.R. (1966) Ultrastructural bases for metabolically linked mechanical activity in mitochondria. I. Reversible ultrastructural changes with change in metabolic steady state in isolated liver mitochondria. *J. Cell Biol.* 30, 269–297.
25. Wai T, Langer T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Feb;27(2):105-17.
26. Sanbe A, Tanonaka K, Kobayasi R, Takeo S. Effects of long-term therapy with ACE inhibitors, captopril, enalapril and trandolapril, on myocardial energy metabolism in rats with heart failure following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:2209 –222.
27. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JG, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:120–9.

28. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998;92: 829–39.
29. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. AMP activated protein kinase- α 2 regulates expression of estrogen-related receptor- α , a metabolic transcription factor related to heart failure development. *Hypertension* 2011; 58:696 –703.
30. Sihag S, Cresci S, Li AY, Sucharov CC, Lehman JJ. PGC-1 α and ERR α target gene downregulation is a signature of the failing human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:201–12.
31. Sihag S, Cresci S, Li AY, Sucharov CC, Lehman JJ. Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:683–90.
32. Movassagh M, Choy MK, Goddard M, Bennett MR, Down TA, Foo RS. Differential DNA methylation correlates with differential expression of angiogenic factors in human heart failure. *PLoS One*. 2010 Jan 13;5(1): e 8564.
33. Marín-García J, Akhmedov AT, Moe GW. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics. *Heart Fail Rev*. 2013 Jul; 18(4):439-56. Review.
34. Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, Ruggiero FM. Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage. *Gene*. 2002 Mar 6; 286 (1): 135-41.
35. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Kang D, Hattori N, Uchida K, Arimura Ki, Egashira K, Takeshita A. Mitochondrial electron transport

- complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res.* 1999 Aug 20; 85(4):357-63.
36. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14:263–283.
37. Zaha VG, Young LH. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res.* 2012;111:800–814.
38. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005;294:334–341.
39. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21:1368–1375.
40. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7:45–56.
41. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7:45–56.
42. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure. *J Nucl Med.* 2001 Jan;42(1):55-62.
43. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in

- idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17; 40(2): 271-7.
44. Mekhfi H, Veksler V, Mateo P, Maupoil V, Rochette L, Ventura-Clapier R. Creatine kinase is the main target of reactive oxygen species in cardiac myofibrils. *Circ Res.* 1996 Jun;78(6):1016-27.
45. Hirsch GA, Bottomley PA, Gerstenblith G, Weiss RG. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 28;59(9):802-8.
46. Cooper G 4th. Cytoskeletal networks and the regulation of cardiac contractility: microtubules, hypertrophy, and cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Sep;291(3):H1003-14. Epub 2006 May 5. Review.
47. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5;46(1):101-5.
48. Heuvel AF van den, Veldhuisen DJ van, Wall EE van der, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:19–28.
49. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, Abel ED, Brunengraber H, Darley-Usmar V, et al. Assessing Cardiac Metabolism. *Circ. Res.* 2016 May 13; 118(10):1659-701.

50. Gong G, Song M, Csordas G, Kelly DP, Matkovich SJ, Dorn GW. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice. *Science*. 2015 Dec 4; 350(6265):aad2459.
51. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4; 63(4):329-36.
52. Daly KP, Dearling JL, Seto T, Dunning P, Fahey F, Packard AB, et al. Use of [18F]FDG Positron Emission Tomography to Monitor the Development of Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation*. 2015 Sep; 99(9):e132-9.
53. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World J Radiol*. 2012 May 28;4(5):220-3.
54. Gorla AK, Sood A, Prakash G, Parmar M, Mittal BR. Substantial Increase in Myocardial FDG Uptake on Interim PET/CT May Be an Early Sign of Adriamycin-Induced Cardiotoxicity. *Clin Nucl Med*. 2016 Jun; 41(6):462-3.
55. Wang L, Li W, Yang Y, Wu W, Cai Q, Ma X, et al. Quantitative assessment of right ventricular glucose metabolism in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: a longitudinal study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct; 17(10):1161-8.
56. Castro P, Winter JL, Verdejo H, Orellana P, Quintana JC, Greig D, et al. Relationship between mechanical and metabolic dyssynchrony with left bundle branch block: evaluation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct;31(10): 1096-101.

57. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7; 41(9): 1523-8.
58. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1:366-376.
59. Van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OI, Kauer F, van der Zwaan HB, Vletter WB, et al. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 May;24(5):548-55.
60. Yamano M, Kawasaki T, Sugihara H. Direct imaging of myocardial ischaemia with [18F]fluorodeoxyglucose on exercise PET in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:1051.
61. Dávila-román VG, Vedala G, Herrero P, Fuentes L De, Rogers G, Kelly DP, et al. Altered Myocardial Fatty Acid and Glucose Metabolism in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 17; 40(2):271-7.
62. Abdurrachim D, Luiken JJFP, Nicolay K, Glatz JFC, Prompers JJ, Nabben M. Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: evidence from mouse models. *Cardiovasc Res* 2015;106:194–205.
63. Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013;108.
64. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitter J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15; 68(20):2166-2181.

65. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:2414-2421.
66. Wan J, Zhao S, Cheng H, Lu M, Jiang S, Yin G, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15:20.
67. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, Masci PG, Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:170-176.
68. Gao X-J, Li Y, Kang L-M, Zhang J, Lu M-J, Wan J-Y, et al. Abnormalities of myocardial perfusion and glucose metabolism in patients with isolated left ventricular non-compaction. *J Nucl Cardiol* 2014; 21:633–642.
69. Isobe S, Ando A, Nanasato M, Nonokawa M, Izawa H, Sobue T, et al. Combined study with FDG PET and TI SPECT in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun*. 2003 Oct; 24(10):1071-80.
70. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, Weiss RM. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16:64.
71. Dong X, Fan P, Tian T, Yang Y, Xiao Y, Yang K, et al. Recent advancements in the molecular genetics of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb; 465:40-44.
72. Ting TW, Jamuar SS, Brett MS, Tan ES, Cham BW, Lim JY, et al. Left

- Ventricular Non-compaction: Is It Genetic? *Pediatr Cardiol.* 2015 Dec; 36(8):1565-72.
73. Ojala T, Nupponen I, Saloranta C, Sarkola T, Sekar P, Breilin A, et al. Fetal left ventricular noncompaction cardiomyopathy and fatal outcome due to complete deficiency of mitochondrial trifunctional protein. *Eur J Pediatr.* 2015 Dec; 174(12):1689-92.
74. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21; 60(8):705-15.
75. Maznyczka A, Sen S, Cook C, Francis DP. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade-implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart.* 2015 Jul 14; 2(1):e000178.
76. Lopaschuk GD, Folmes CDL, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity. *Circ Res* 2007; 101:335–347.
77. Lindroos MM, Pärkkä JP, Taittonen MT, Iozzo P, Kärppä M, Hassinen IE, et al. Myocardial glucose uptake in patients with the m.3243A > G mutation in mitochondrial DNA. *J Inher Metab Dis* 2016;39:67–74.
78. Ha AC, Renaud JM, Dekemp RA, Thorn S, Dasilva J, Garrard L, Yoshinaga K, et al. In vivo assessment of myocardial glucose uptake by positron emission tomography in adults with the PRKAG2 cardiac syndrome. *Circ Cardiovas Imaging.* 2009 Nov; 2(6):485-91.
79. Tang S, Batra A, Zhang Y, Ebenroth ES, Huang T. Left ventricular noncompaction is associated with mutations in the mitochondrial genome. *Mitochondrion* 2010; 10:350–357.
80. Liu S, Bai Y, Huang J, Zhao H, Zhang X, Hu S, et al. Do mitochondria

contribute to left ventricular non-compaction cardiomyopathy? New findings from myocardium of patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Mol Genet Metab Elsevier Inc.*; 2013; 109:100–106.

81. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical Spectrum, Morbidity, and Mortality in 113 Pediatric Patients with Mitochondrial Disease. *Pediatrics* 2004; 114:925–931.

82. Abozguia K, Clarke K, Lee L, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate use as a therapy for heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:490–498.

83. Wai T, Garcia-Prieto J, Baker MJ, Merkwirth C, Benit P, Rustin P, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice. *Science*. 2015 Dec 4; 350(6265):aad0116.

84. Sabbah HN. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2004; 9:91–97.

85. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail*. 2016 Feb; 4(2):109-15.

86. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962; 267: 650–654

87. Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, et al. Left ventricular ejection fraction (EF) of 55% as cutoff for late transition from heart failure (HF) with preserved EF to HF with mildly reduced EF. *Circ J* 2015; 79: 2209–2215.

88. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 29–34.
89. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114: 2138–2147.
90. Li J, Franke J, Pribe-Wolferts R, Meder B, Ehlermann P, Mereles D, et al. Effects of β -blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. *Clin Res Cardiol.* 2015 Mar; 104(3):241-9.
91. O'Rourke B, Cortassa S, Aon MA. Mitochondrial ion channels: gatekeepers of life and death. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Oct; 20:303-15. Review.
92. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, et al; Working Groups 'Heart Failure and Cardiomyopathies' and 'Echocardiography' of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail.* 2011 Feb; 13(2):177-85.
93. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963 Apr 13;1(7285):785-9.
94. Kates AM, Herrero P, Dence C, Soto P, Srinivasan M, Delano DG, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. *J Am Coll*

Cardiol 2003; 41:293–299.

95. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2157-2165.
96. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Left ventricular noncompaction and cardiomyopathy: cause, contributor, or epiphenomenon? *Curr Opin Cardiol*. 2008 May; 23(3):171-5.
97. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:120 –9.