

Ativação Imune-Inflamatória na Insuficiência Cardíaca

Immune-Inflammatory Activation in Heart Failure

Angelo Michele de Candia, Humberto Villacorta Júnior, Evandro Tinoco Mesquita

Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense - Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Apesar de relativamente recente, nota-se um acúmulo crescente e robusto de evidências experimentais e clínicas que apontam um estado gradativo de ativação imune-inflamatória em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Níveis elevados de diversas citocinas são encontrados na circulação e no músculo cardíaco de indivíduos com IC, correlacionando-se, invariavelmente, com o grau de gravidade da doença e agindo na disfunção endotelial, no estresse oxidativo, na indução de anemia, na apoptose miocitária e na perda gradativa de massa muscular esquelética - no que se convencionou denominar o paradigma inflamatório da IC.

Não só o miocárdio, mas diversos tecidos parecem sintetizar tais citocinas e perpetuar esse contínuo estado de inflamação em baixo grau, inclusive leucócitos, monócitos, células musculares esqueléticas e endoteliais - em resposta a estímulos hemodinâmicos, infecciosos, à hipóxia, ao estresse oxidativo e à ativação neuro-humoral, entre outros. Desse modo, forma-se uma rede de moléculas que interagem entre si, estabelecendo, ainda, conexões com outros eixos que efetivamente contribuem para a deterioração clínica dos pacientes - o que se encaixa no modelo fisiopatológico de acometimento multissistêmico que tem sido cada vez mais atribuído à IC.

Ainda que a dosagem periférica desses biomarcadores reúna evidências bastante sólidas de poder prognóstico, os resultados dos ensaios terapêuticos que modularam em fase clínica a alça imune-inflamatória foram, até então, pouco encorajadores. Desse modo, acreditamos que é fundamental compreender melhor a ativação inflamatória e sua multifacetada relação com os eixos de descompensação da doença, para que possamos estabelecer novas perspectivas terapêuticas com impacto de relevância em um futuro próximo.

Introdução

A síndrome de insuficiência cardíaca congestiva (IC) tem se tornado um preocupante problema de saúde pública para a maioria dos países, alcançando um altíssimo impacto

Palavras-chave

Adjuvantes imunológicos, citocinas, baixo débito cardíaco/ imunologia, inflamação.

socioeconômico, que se deve principalmente aos gastos com hospitalizações, medicamentos e intervenções, mas também a custos indiretos relacionados à redução da qualidade de vida e à perda de produtividade¹⁻³.

Estima-se que seja atualmente de dois milhões o número de brasileiros vivendo com IC, e que até um terço das internações hospitalares no Sistema Único de Saúde seja causado pela doença^{2,3}; mais ainda, entre os pacientes com mais de 60 anos, a IC é a principal causa de hospitalização e de mortalidade no Brasil e no resto do mundo ocidental^{1,3}. E o cenário epidemiológico que se desenha parece ser ainda mais desanimador: há bastante comprovação sugerindo que o problema vá se agravar no futuro, na medida em que as taxas de prevalência e mortalidade só aumentam, ano após ano, em contraste direto com o que se tem observado para as diversas outras desordens cardiovasculares^{2,3}.

Todas essas considerações, formuladas como são para uma doença cuja compreensão dos mecanismos fisiopatológicos tem sido recorrentemente revista e reformulada nos últimos anos, só expõem o desafio que é descortinar o caráter multifacetado e a progressão multissistêmica inerentes à IC^{1,4}. O desenvolvimento da IC tal qual entendemos hoje envolve alterações em diversos sistemas homeostáticos, de forma que a síndrome pode ser vista como uma desordem pluriorgânica progressiva que, uma vez originada no coração, estende seu acometimento para muitos outros sítios extracardíacos^{4,5}. Esses processos fisiopatológicos englobam caminhos metabólicos distintos, mas que se interligam e interagem entre si, concorrendo para perpetuar e fazer avançar a falência e remodelagem cardíaca, a caquexia esquelética e a disfunção endotelial que se tornam marcas das formas mais avançadas da doença^{1,4}. Mesmo nas formas mais discretas e ainda incipientes de IC, essas alterações já estão presentes e têm sido recentemente avaliadas como potenciais marcadores de diagnóstico precoce e podem, mais ainda, servir como sinalizadores de risco e prognóstico⁴.

Nesse sentido, as alterações imunológicas e inflamatórias têm sido reconhecidas e avaliadas com crescente interesse nos últimos anos. Isso se deve principalmente à reprodução das alterações que tais mediadores podem produzir em modelos experimentais, mimetizando fenótipos e padrões clínicos variados da síndrome de IC, notadamente nos processos de subcelulares e celulares associados à remodelagem^{4,5}.

Extrapolando tais evidências experimentais para estudos clínicos, tem se observado que níveis elevados de citocinas, como o TNF- α , a IL1 e a IL6 na circulação e no músculo cardíaco de indivíduos com IC, trazem importante informação prognóstica, de modo que tais substâncias têm sido recorrentemente implicadas nos mecanismos de progressão da doença⁴⁻¹¹. Esses estudos têm gerado um acúmulo

Correspondência: Angelo Michele de Candia •

Av. Almirante Ari Parreiras, 504/904 - 24230-322 - Niterói, RJ - Brasil

E-mail: angelodicandia@yahoo.com.br

Artigo recebido em 05/08/06; revisado recebido em 05/02/07; aceito em 30/03/07.

inexorável de evidências que apontam um estado progressivo e repetitivo de ativação imune-inflamatória associado ao avanço da disfunção ventricular, com intensa liberação e ativação na corrente sanguínea de citocinas, complemento, auto-anticorpos, moléculas de adesão, entre outros^{4,5}.

As citocinas são moléculas que interligam, amplificam e propagam a resposta imune, envolvidas que estão em recrutar células para áreas de inflamação, estimulando sua divisão, proliferação e diferenciação⁴. Não só células imunológicas, mas também fibroblastos, plaquetas, endotélio, músculo liso vascular e o próprio cardiomiócito, principalmente sob estímulo de hipóxia, estresse mecânico e da endotoxina, são capazes de produzir um amplo e variado espectro desses peptídeos biológicos⁴⁻⁶. A ação das citocinas sobre o sistema cardiovascular está bem assentada em bases experimentais que demonstram promoção de inflamação, disfunção endotelial, coagulação intravascular, desacoplamento do estímulo beta-adrenérgico, geração de radicais livres, perda gradativa de massa muscular e intolerância ao exercício, entre outros efeitos⁴⁻⁶. A tabela 1 ilustra as principais ações observadas para as citocinas em culturas de células miocárdicas e em modelos experimentais de falência cardíaca.

Em paralelo a essas observações, diversos pesquisadores começaram a estudar como seriam ativadas no paciente com IC as citocinas – quais seriam os estímulos que funcionariam como “provocadores” – e quais sítios de produção levariam à elevação de seus níveis na corrente sanguínea^{4,5,7,8}. Todas essas pesquisas passam necessariamente pelo entendimento de que, conhecendo uma vez a origem e os caminhos da produção dessas substâncias, pudéssemos contribuir para frear o avanço da falência multissistêmica que é inerente à IC avançada.

Mecanismos de síntese das citocinas na insuficiência cardíaca

Produção miocárdica

A prova experimental da síntese de TNF- α em miocárdio

Tabela 1 – Ações *in vitro* de citocinas sobre o sistema cardiovascular

Lesão tóxica direta sobre cardiomiócitos
Estímulo à apoptose e hipertrofia cardiomiocitária
Estímulo direto sobre metaloproteínas da matriz extracelular
Geração de radicais livres no tecido cardíaco
Estímulo à síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (IL1, IL6, por exemplo)
Miopatia esquelética: estímulo direto de apoptose e necrose das miofibrilas
Alteração direta sobre o metabolismo do cálcio intramiocitário
Promoção de disfunção endotelial
Promoção da síntese de moléculas de adesão e proteínas da fase aguda

felino foi inicialmente observada por Torre-Amione e cols.^{8,9} quando correlacionaram, de forma diretamente proporcional, o grau de distensão da cavidade do ventrículo esquerdo (VE) com a produção local do TNF- α . Logo após, o mesmo grupo e o de Ferrari e cols.¹⁰ foram pioneiros em observar, no miócito humano isolado de corações de necropsia, a presença de mRNA e de receptores para a citocina. Com base nessas observações, Torre-Amione e cols.^{8,9} imaginaram um mecanismo de produção miocárdica do TNF- α como justificativa dos níveis aumentados de citocinas na IC, onde a distensão parietal diastólica associada ao aumento das pressões de enchimento levaria à superexpressão local de TNF- α , e a citocina extravasaria para a circulação, contribuindo para a ativação imune e o estado de inflamação sistêmica, como ilustra a figura 1.

Produção extramiocárdica

Hasper e cols.¹¹ propõem que a resposta vasodilatadora ineficaz e a diminuição da atividade enzimática aeróbica, características do envolvimento pluriorgânico da IC, seriam estímulos suficientes para que houvesse uma superexpressão sistêmica, mas notadamente na musculatura esquelética, de citocinas. A hipóxia tissular e geração de radicais livres são potentes estímulos para a síntese das citocinas associada ao NF κ - β em células imunocompetentes de todo o organismo^{4,11}; com o avanço da doença, os níveis inexoravelmente elevados de citocinas piorariam ainda mais a disfunção endotelial, a hipóxia tissular e a apoptose esquelética, o que serviria de estímulo para a síntese sistêmica de citocinas e de estresse oxidativo, gerando um ciclo vicioso de perpetuação da doença e de promoção de caquexia que se aproxima fielmente do modelo de progressão multissistêmica da IC^{12,13}. A figura 2 ilustra essas relações.

Produção intestinal: a hipótese endotoxina-citocina

Ao observarem a elevação concomitante de TNF- α e de receptor CD14 solúvel (sCD14) no sangue periférico de pacientes com IC avançada, Anker e cols.¹⁴ imaginaram um modelo de ativação das citocinas na IC que passaria, necessariamente, pela produção de endotoxina (ETX) derivada de bactérias intestinais. Eles analisaram os níveis periféricos dessas substâncias em 47 pacientes com IC avançada (29 de etiologia isquêmica) e em 17 controles sadios, sem doença estrutural cardíaca ou condição inflamatória aguda/crônica¹⁴. Os níveis de sCD14 estavam aumentados nos pacientes com IC, especialmente nos caquéticos, e observou-se uma forte correlação entre os níveis de sCD14 e de TNF- α , sTNF-R1 e sTNF-R2 – sugerindo que a ETX estivesse de algum modo envolvida na ativação imune-inflamatória da IC¹⁴.

Assim, Anker e cols.¹⁴ propuseram que em pacientes com IC a interação entre receptores CD14 de células imunocompetentes com a ETX liberada por bactérias gram-negativas (BGN), possivelmente do tubo gastrointestinal, causaria a transdução de sinal necessária para a produção de IL6, TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias. Essa interação é, de fato, documentada como a mais potente reação endógena capaz de liberar TNF- α ^{4,14,15}. Os mesmos investigadores, visando corroborar a hipótese inicial, demonstraram em seguida que pacientes com IC e edema

Artigo de Revisão

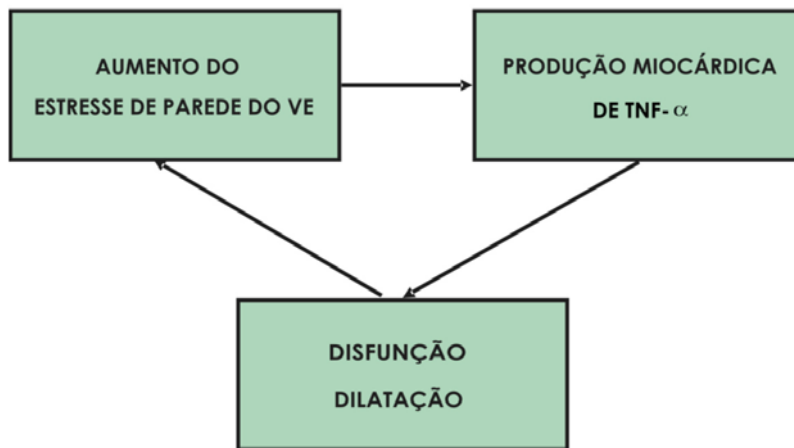


Fig. 1 - Hipótese da produção miocárdica de citocinas na IC.

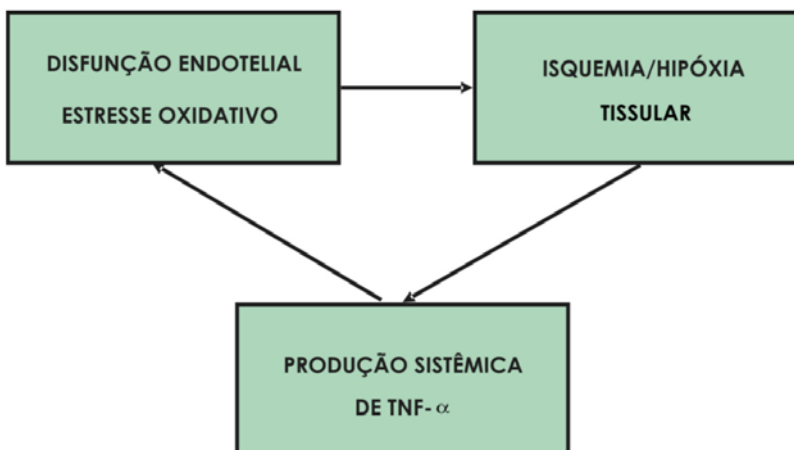


Fig. 2 - Hipótese da produção extramiocárdica de citocinas na IC.

periférico possuem níveis mais elevados de sCD14, TNF α e de ETX que outros sem edema, e esses apresentam níveis maiores que controles saudáveis, sem a doença¹⁵; mais ainda, após um tratamento diurético de em média 40 dias, ocorreu uma queda importante nos níveis de ETX e uma tendência à queda nos níveis de TNF- α ¹⁵.

Anker e cols.¹⁴ sugerem que seus dados dão suporte à hipótese de que a congestão da parede intestinal (admitida como presente nos pacientes com congestão venosa sistêmica) induziria a uma proliferação das bactérias residentes, com translocação e/ou liberação de ETX na corrente sanguínea.

A microbiota residente no tubo gastrointestinal humano é formada por uma colônia de algo mais de 10^{16} microorganismos de mais de 400 espécies diferentes, numa relação simbiótica complexa, mas estável, com as células da camada mucosa¹⁶. Esse padrão normalmente estável de colonização pode sofrer sensíveis alterações em diversas doenças, como a insuficiência hepática e a IC, em estados de privação alimentar

e no paciente crítico em geral¹⁷. É consenso, derivado principalmente de estudos clínicos em ambiente de terapia intensiva, que a translocação de bactérias e/ou seus produtos através do intestino represente um papel fundamental em iniciar ou perpetuar a falência clínica não só pela disseminação sistêmica das bactérias, mas fundamentalmente pela produção local no tecido linfóide e na circulação de fatores pró-inflamatórios^{17,18}. Até onde podemos extrapolar essas observações sobre a translocação intestinal em pacientes graves e modelos experimentais de choque para o cenário de IC permanece fonte de inesgotável debate.

Logo, na hipótese de Anker e cols.¹⁴, após a translocação ocorreria ativação imune pela ligação da ETX circulante aos receptores CD14, com liberação para a corrente sanguínea de sCD14, que pode ser detectado no plasma^{15,18,19}. Apesar da baixa amostragem utilizada, os estudos de Anker e cols.¹⁴ representam, até hoje, o principal embasamento para o que se convencionou chamar desde então de hipótese da

produção de citocinas induzida pela endotoxina bacteriana, ou, simplesmente, “hipótese endotoxina-citocina”¹⁸. As figuras 3A e 3B demonstram os mecanismos celulares e subcelulares da hipótese.

Em excelente estudo-piloto, Conraads e cols.²⁰ avaliaram de forma pioneira o potencial terapêutico da descontaminação intestinal seletiva (DIS) sobre a ativação inflamatória na IC avançada: os autores observaram em 10 pacientes em CF III e IV de NYHA submetidos a um regime de DIS com antibióticos não-absorvíveis (polimixina B e tobramicina por 8 semanas) que o tratamento foi capaz de erradicar as BGN intestinais e diminuir de forma significativa os níveis de ETX no sangue e nas fezes, além dos níveis séricos de IL1, IL6 e TNF- α . Com esses resultados, esses autores abrem a perspectiva para que novas tentativas de abordagem das bactérias intestinais comprovem, com maior poder e melhor desenho estatístico, suas impressões iniciais favoráveis. Nosso grupo está conduzindo um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes com IC avançada – que são aqueles com o mais elevado espectro de atividade inflamatória dentre os com a doença, e pretendemos confirmar se o uso criterioso do despovoamento das enterobactérias produtoras de ETX é de fato capaz de reduzir o grau de atividade inflamatória na IC.

Principais citocinas implicadas na ativação inflamatória da insuficiência cardíaca

Fator de necrose tumoral alfa

O principal sítio de produção do TNF- α é o macrófago ativado, mas muitos outros tipos celulares, como fibroblastos, neutrófilos, células endoteliais, músculo liso vascular e o próprio cardiomiócito, já foram implicados como fontes, sob estímulo de hipóxia, estresse mecânico e da endotoxina^{5,6}. O TNF- α é liberado como um homotrímero estável; nessa forma, a molécula tem uma meia-vida extremamente curta, de aproximadamente 30 minutos e é mensurada no soro usando tanto ensaios imunorreativos quanto citotóxicos⁶.

As ações biológicas do TNF- α são mediadas por dois tipos de receptores celulares, de localização disseminada no organismo, assim chamados receptores 1 e 2 (TNF-R1 e TNF-R2)⁸⁻¹⁰. Dentre eles, o TNF-R1 é o mais importante, porque medeia os principais efeitos celulares, iniciando uma cascata de respostas citotóxicas e apoptóticas^{6,10}. Evidências experimentais sugerem que é através do TNF-R1 que a citocina determina também estímulo direto sobre a proliferação fibroblástica e a síntese de prostaglandina E2 e superóxido-dismutase, além da atividade antiviral e de resistência bacteriana⁸.

Muitos dos padrões clínicos observados em pacientes com IC são reproduzidos em modelos pré-clínicos pela ação direta do TNF- α ^{4,6}. Diversos estudos comprovam uma relação experimental muito estreita entre o TNF- α e a hipertrofia e necrose de músculo cardíaco, além de desarranjo da matriz extra-celular (MEC) e da mobilização intramiócito do cálcio⁶. O TNF- α ainda induz aumento do catabolismo basal ao estimular, *in vivo* e *in vitro*, a apoptose pela ativação da via das caspases – o que pode contribuir para um aspecto muito próprio da síndrome de IC, a que se convencionou chamar caquexia cardíaca¹². O TNF- α também induz necrose miocitária por um mecanismo citotóxico relacionado à via do complemento, à indução da síntese de NO e à hiperprodução local de radicais livres^{6,12}.

Fator nuclear κ - β

O NF κ - β é um fator de transcrição que regula diversas substâncias pró-inflamatórias e pode ser ativado por múltiplos estímulos, como hipóxia, espécies reativas de O₂, endotoxina bacteriana, citocinas, entre outros^{6,21}. O tecido miocárdico de pacientes com IC de diversas etiologias exhibe superexpressão dessa molécula e dos genes que ela regula, como o associado à síntese do TNF- α , de NO, de moléculas de adesão leucocitária e de metaloproteinases²¹. Já foi demonstrado que muitos tipos celulares em cultura, como células endoteliais, macrófagos, leucócitos e cardiomiócitos, respondem a alguns estímulos de citocinas com a síntese de NF κ - β em um padrão de retroalimentação positiva que perpetua a própria ativação inflamatória *per se*²¹.

Interleucina-6

A IL6 é uma citocina multifuncional que está, graças ao acúmulo de evidências experimentais e clínicas, ligada

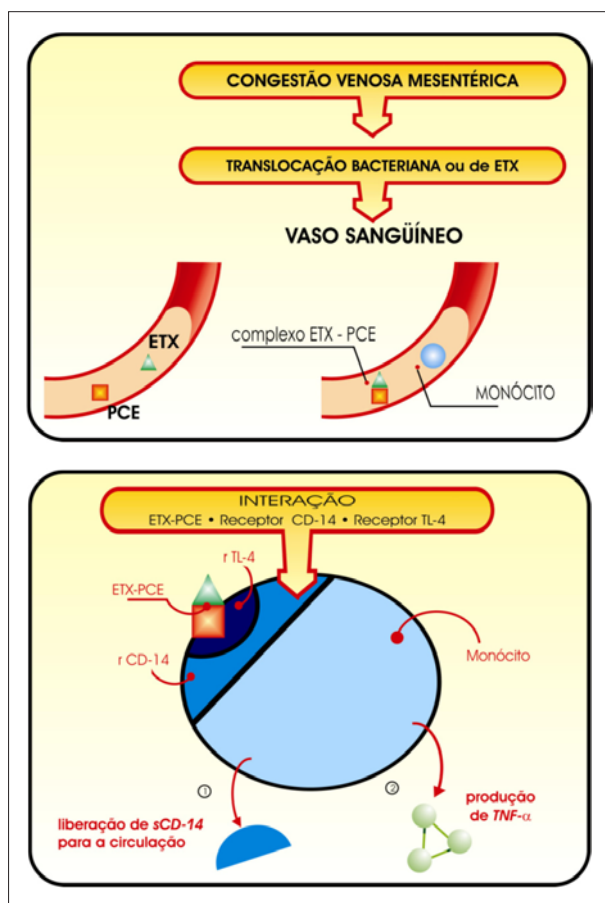


Fig. 3 - Mecanismos celulares (A) e subcelulares (B) relacionados à ativação imune-inflamatória na IC pela ETX sérica. ETX - endotoxina; PCE - proteína carreadora da ETX; rTL-4 - receptor tool-like 4; rCD14 - receptor CD14; sCD14 - porção solúvel do receptor CD14.

Artigo de Revisão

à progressão da disfunção cardíaca por piora da limitação funcional e reinternações por descompensação da doença^{13,22}. A IL6 promove proliferação e maturação de linfócitos, hipertrofia de cardiomiócitos e estimula a síntese de caspases e de mediadores hepáticos da resposta aguda, como a proteína C reativa (PCR)^{6,22}. A IL6 ainda mostrou ser capaz de, *in vitro*, induzir proteólise muscular, levando à atrofia e perda de peso¹³.

Em trabalho recente, Plenz e cols.²² observaram em corações de pacientes com IC avançada, no momento de retirada do órgão para transplante, que há expressão de mRNA, de proteína de IL6 e de seu receptor no interior do tecido miocárdico significativamente maior que a encontrada em amostras de biópsia de tecido de VD de indivíduos sem doença estrutural, submetidos a estudo eletrofisiológico²².

Ainda que a produção miocárdica de IL6 possa parecer significativa, sugere-se uma síntese periférica tão ou mais importante. Um estudo prognóstico demonstrou que os níveis periféricos de IL6 não só estão aumentados de forma significativa na artéria e veia femurais de pacientes com IC, como também ocorreria um extravasamento de IL6 pra circulação, representados pela diferença arteriovenosa de IL6 para um mesmo paciente, que é tão maior quanto pior a gravidade da doença, e se correlaciona de modo independente e significativo com pior prognóstico¹³.

Munger e cols.²³ conduziram um estudo prospectivo com 78 pacientes com IC em CF III e IV, e encontraram aumento significativo dos níveis de IL6 nos pacientes com doença mais avançada e pior evolução, independentemente da etiologia²³. Lommi e cols.²⁴ observaram que os níveis de IL6 se relacionam diretamente com as pressões de enchimento e inversamente com o débito cardíaco, refletindo, aparentemente, o estado de deterioração hemodinâmica.

Em intrigante estudo, Kell e cols.²⁵ analisaram a concentração plasmática de IL1, IL6, IL10, IL12, TNF- α e sCD14 em 91 pacientes com IC em CF III da NYHA e FE < 40%. Após o seguimento de 22 \pm 13 meses, e na análise por regressão multivariada, a IL6 revelou ser o marcador prognóstico de sobrevida com maior poder preditivo independente em um ano. Mais ainda, a combinação do valor de FE e do pico de VO₂ amplificou a predição de risco.

Interleucina-1

Toda espécie de mamífero é capaz de expressar dois genes associados à síntese de IL1 nos monócitos; no ser humano a maioria dos tipos celulares do organismo, sob condições ideais, pode produzir IL1⁶.

O mecanismo pelo qual a IL1 deflagra seus efeitos pró-inflamatórios parece envolver a síntese de prostaglandinas e, talvez, uma ação direta sobre o desacoplamento do beta-receptor⁶. Thaik e cols.²⁶ observaram, em culturas de cardiomiócitos de rato, que o estímulo com IL1 β é capaz de causar hipertrofia por um mecanismo independente do NO, com indução da síntese de genes fetais e desativação de genes que regulam a dinâmica do cálcio intramiocitário. Francis e cols.²⁷ atribuem um efeito inotrópico negativo à IL1, que poderia diminuir a contratilidade miocárdica através de

um estímulo direto para a síntese de NO.

O receptor solúvel de IL1 tem sido considerado um marcador mais sensível e fidedigno da ativação da alça da IL1, e se correlaciona mais fortemente com a gravidade de diversas doenças, como a IC ou a sepse, onde os níveis periféricos de IL1 são usualmente baixos, o que os torna de difícil detecção com os ensaios atuais⁶. Recentemente, a detecção periférica de uma forma solúvel de receptor de membrana da IL1, chamado sT2, tem sido relatada como preditora de eventos em modelos experimentais de IC e IAM²⁸.

Proteína C reativa (PCR)

A liberação pelo fígado da PCR parece ser, a despeito de todo o arsenal tecnológico recente, um indicador bastante sensível, específico e de rica correlação prognóstica em diferentes graus de estados inflamatórios – e tal decorre da propriedade da PCR de, uma vez liberada na circulação, interferir em praticamente todas as etapas da resposta imune-inflamatória²⁹.

Diversos estímulos parecem estar envolvidos na regulação direta da síntese de PCR pelo hepatócito, mas a IL-6 parece ser o principal deles^{22,29}. Outras citocinas como a IL-1 β e o TNF- α também influenciam diretamente a liberação de PCR *in vitro*, ainda que em menor grau²⁹.

Sato e cols.³⁰ observaram em pacientes com IC descompensada – sem evento isquêmico ou infeccioso associados – níveis elevados de PCR (2,6 \pm 0,8 mg/dl) com queda significativa destes após resolução dos sintomas relacionados ao quadro agudizado. Outros autores chegaram a conclusões semelhantes em grupos de pacientes com IC descompensada – recentemente, Mueller e cols.³¹ e Lamblin e cols.³² confirmaram o impacto prognóstico da dosagem de PCR em pacientes com IC descompensada, randomizando em conjunto quase 800 pacientes e confirmando a forte e independente associação entre a dosagem sérica desse marcador e a mortalidade.

Também nosso grupo analisou o valor prognóstico da dosagem sérica de PCR em pacientes com IC descompensada: em 119 pacientes em classe funcional III ou IV da NYHA, após seguimento médio de 1 ano, o melhor ponto de corte determinado para a PCR foi de 3 mg/dl, um valor que se aproxima daquele encontrado por Sato e cols.³⁰, com grupo semelhante de pacientes. Desse modo, a PCR \geq 3 mg/dl nos sugere uma população de pacientes com IC sob risco maior – cuja mortalidade ao fim de 12 meses alcançou 49% em nossa série. Esses níveis de PCR são bem superiores aos encontrados na prevenção primária e secundária de doença isquêmica. Dentre todas as variáveis testadas no estudo, a PCR foi a que melhor se correlacionou com o tempo de sobrevida pelo teste de regressão de Cox. De fato, quando elevada em pacientes com IC descompensada, a PCR parece ser um preditor independente de sobrevida de baixo custo e rápido acesso – o que ainda permanece pouco claro é se a PCR está elevada como simples marcador passivo do processo ou se atua de fato como efetora direta no componente inflamatório associado tanto com a instabilidade da aterosclerose quanto com a disfunção endotelial, que marca a progressão da IC^{32,33}.

Ácido úrico

O ácido úrico sérico está significativamente elevado em pacientes com IC em relação a indivíduos sem a doença, independentemente da função renal ou de tratamento diurético, e se correlaciona diretamente com a limitação funcional e a sobrevida, principalmente em pacientes caquéticos^{34,35}. A hiperuricemia é um marcador bastante fidedigno de ativação das citocinas inflamatórias, de disfunção endotelial e de estresse oxidativo; de fato, a síntese de ácido úrico catalisada pela xantina-oxidase gera também radicais superóxido, hidroxila e peróxido de hidrogênio³⁵.

Além do potencial oxidativo, o ácido úrico poderia exortar diversos efeitos maléficos diretos, como o estímulo à proliferação muscular lisa, à síntese de renina, à diminuição da síntese intramiocárdica de NO e à diminuição da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático em cardiomiócitos³⁴.

Anker e cols.³⁴ observaram, em 294 pacientes internados por descompensação da doença, em CF II e III da NYHA, que o melhor valor preditor de mortalidade para o ácido úrico no seguimento de 12 e 18 meses foi de 9,50 mg/dl; níveis de ácido úrico acima desse valor se relacionaram com sobrevida em 12 e 18 meses de 52% e 36%, respectivamente. Por sua vez, o grupo de pacientes com ácido úrico \leq 9,50 mg/dl apresentou sobrevida em 12 e 18 meses de 92% e 86%.

Independentemente das considerações teóricas que advêm das análises experimentais, parece clara a evidência clínica de que o estresse oxidativo é o elo entre o ácido úrico e as diversas alterações relacionadas à progressão da IC, como a disfunção endotelial, a ativação das citocinas e a apoptose cardiomiocitária^{34,35}. Se de fato a hiperuricemia e o estresse oxidativo que ela desencadeia são atores principais nesse processo ainda é relativamente cedo para sabermos. Um estudo em larga escala com o alopurinol está em desenvolvimento e deve trazer muita elucidação nesse sentido³⁶.

A ativação imune-inflamatória na cardiopatia chagásica

De modo análogo ao que ocorre na cardiomiopatia idiopática, os níveis plasmáticos de TNF- α e IL10 estão elevados de forma apenas discreta na fase indeterminada da cardiopatia chagásica, alcançando níveis crescentes em indivíduos com doença cardíaca manifesta. Apesar do amplo espectro de acometimento miocárdico, também ocorrem alterações na função endotelial, no balanço oxidativo e na homeostasia do sistema imune já em indivíduos assintomáticos, as quais se tornam marcantes em pacientes com disfunção ventricular grave^{37,38}.

Na miocardite aguda pelo *Trypanosoma cruzi*, o principal mecanismo implicado parece ser uma agressão auto-imune direta contra as cadeias de miosina, em razão do mimetismo de epítopes do parasito³⁹. Esse mimetismo molecular é semelhante ao que ocorre, por exemplo, na agressão cruzada entre estreptococos beta-hemolíticos e tecidos cardíacos em pacientes com cardiopatia reumática⁴⁰. Na cardiopatia chagásica crônica, há evidências de uma resposta imune citotóxica aberrante persistente a antígenos do *T. cruzi*, que se relaciona com a progressão da doença, em um mecanismo que não ocorre na miocardite idiopática ou isquêmica⁴¹. De fato, a própria persistência do parasito que

ocorre nas fases indeterminada e avançada da doença sugere deficiência da supressão mediada por célula T, da ativação policlonal linfocitária e dos mecanismos de clareamento apoptótico, que também podem contribuir diretamente para a agressão miocárdica⁴¹.

Permanece, entretanto, pouco claro por que apenas uma minoria dos indivíduos com a forma latente de doença irá evoluir ao espectro de acometimento cardíaco – são potenciais fontes de estudo para esclarecimento futuro dessas questões os mecanismos associados às relações de tropismo entre as várias cepas de *T. cruzi* e o tecido cardíaco, as diferentes e imprevisíveis participações da resposta mediada por células T e os polimorfismos na síntese de citocinas naqueles pacientes^{39,41}.

Evidências Clínicas

Levine e cols.⁷ foram os primeiros a reportar que os níveis séricos de TNF- α eram bem maiores em pacientes com IC (115 ± 25 U/ml) que em controles sadios (9 ± 3 U/ml, $p < 0,001$), e que aqueles com níveis maiores de TNF- α eram os mais caquéticos e com estágio mais avançado de doença. Logo em seguida, Torre-Amione e cols.⁸ estabeleceram que o coração em falência é capaz de produzir a citocina, ao examinarem o órgão retirado de receptores de transplante cardíaco, como explicado anteriormente. Desde então, muitos outros autores confirmaram a correlação significativa e independente entre os níveis periféricos de TNF- α e de seus receptores solúveis com pior prognóstico e mortalidade, no curto e longo prazos, em pacientes com IC avançada⁴²⁻⁴⁴.

Rauchhaus e cols.⁴³ seguiram 152 pacientes com IC por pelo menos 12 meses e observaram que o encontro de níveis séricos elevados de TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2, sCD14 e IL6 mostrou ser preditor independente de mau prognóstico, no longo prazo, para todas as classes de IC, desde as formas brandas até as mais graves da doença. Na análise multivariada, a dosagem de sTNF-R1 surgiu como a mais poderosa ferramenta preditora de sobrevida, independentemente de CF da NYHA, pico de VO₂, FE ou presença de caquexia. Nesse estudo, os pacientes no maior quartil para sTNF-R1 exibiram um risco de morte por todas as causas que foi doze vezes maior que aqueles no menor quartil do estudo. Em outra análise, os autores observaram que todos os principais resultados, inclusive aqueles sobre a importância destacada do sTNF-R1 como marcador independente de risco, permaneciam válidos mesmo se desconsiderássemos os pacientes caquéticos, e portanto com doença mais avançada, da amostra (28,9% do total)⁴³.

O maior estudo que avaliou o perfil imune-inflamatório em pacientes com IC foi conduzido por Deswal e cols.⁴⁴ ao utilizarem quase 1.200 pacientes em CF III e IV da NYHA do grupo placebo de um ensaio clínico multicêntrico. Os níveis de TNF- α , de IL6, e de seus respectivos receptores solúveis foram medidos antes da randomização e considerados significativamente maiores nos pacientes com CF IV que naqueles em CF III da NYHA. A análise univariada de Cox mostrou que a dosagem sérica de TNF- α , IL6, sTNF-R1 e sTNF-R2 serve como preditora independente de risco em pacientes com IC; quando considerados em conjunto e associados a outras

Artigo de Revisão

variáveis, apenas sTNF-R2, CF da NYHA e FE permaneceram como preditores significativos de sobrevida⁴⁴.

Tentativas recentes de modulação da alça do TNF- α randomizaram mais de 1.500 pacientes com IC e FE < 30%, em CF III (70%) e IV da NYHA, nos Estados Unidos e na Europa. Tomados em conjunto, os estudos ATTACH, RECOVER e RENASSAINCE, conduzidos à mesma época, ainda que por grupos diferentes, perseguiram um mesmo objetivo primário de melhora clínica e na qualidade de vida, e relegaram para avaliação secundária as análises de sobrevida. Infelizmente, os três grupos de pesquisadores encontraram resultados negativos desapontadores em todas as análises, os quais limitaram perspectivas de novos ensaios terapêuticos com essa proposta^{45,46}. Entretanto, imaginamos que há diversas explicações para o fato.

O benefício de pacientes que seriam mais privilegiados pela terapia anti-TNF α (por exemplo, os pacientes com maior ativação imune, como os com caquexia cardíaca ou descompensação da doença) pode ter-se diluído ao ter-se incorporado pacientes com IC menos severa no recrutamento (uma suspeita reforçada pelo fato de que as análises de subgrupos não foram disponibilizadas pelos autores dos três trabalhos). Também se imagina que doses muito elevadas das drogas, principalmente no caso do infliximab, podem ter determinado níveis séricos proibitivos – uma falha decorrida da abrupta transição de estudos fase I para os estudos supracitados, com elevado número de pacientes, sem ter-se estabelecido um perfil de segurança sólido nos estudos menores. Outra possível contribuição pode decorrer da perda da ação citotóxica do TNF- α sobre vírus e de seus efeitos em amplificar a migração e marginação leucocitária, o que pode ter agravado a lesão miocárdica naqueles pacientes. Entretanto, apesar de imaginarmos uma e outra razão, parece claro que a ativação imune na IC é ampla, disseminada, de modo que o bloqueio de uma via específica não é suficiente para abolir todos os efeitos adversos da complexa cascata – muito pelo contrário, o TNF- α é tão-somente um componente de uma rede de moléculas que se estimulam,

reprimindo-se, potencializando-se, e qualquer tentativa de modular um só elemento da rede parece ser simplório e, talvez, fadado ao fracasso^{45,46}.

Conclusões

Muitos estudos em seres humanos confirmam a impressão de que a dosagem periférica de citocinas possa sinalizar um novo e potencial indicador de prognóstico em pacientes com IC, de curto, médio e longo prazos, desde formas brandas até mais avançadas da doença, e principalmente nas últimas.

Ainda permanece pouco claro qual a real contribuição das citocinas sobre a fisiopatologia da IC – se são simples marcadores passivos ou se de fato atuam como efetores na progressão da doença. A confirmação do valor prognóstico da ativação imune-inflamatória na IC não pressupõe uma relação causa-efeito definitiva – ainda que muitas evidências experimentais suportem as ações deletérias das citocinas, e do TNF- α principalmente, sobre o sistema cardiovascular.

O caráter progressivo e de crescente prevalência da IC nos sugere, entretanto, que todos os avanços terapêuticos trazidos de diversos estudos clínicos com drogas de modulação neuro-humoral ainda não representam o melhor que podemos propor para nossos pacientes. De fato, as crescentes morbidades e mortalidades da IC no mundo ocidental sugerem que há mecanismos fisiopatológicos importantes relacionados à progressão da doença que permanecem ativos e sofrendo pouca ou nenhuma influência das modalidades terapêuticas recém-incorporadas.

Imaginamos que a ativação imune-inflamatória possa representar essa oportunidade terapêutica; tentar compreendê-la em sua plenitude de intrincada orquestração celular e subcelular é o desafio a que nos propomos, como forma de contribuirmos para reverter o caráter epidemiológico que faz da IC uma doença maligna e extremamente desafiadora, que, se não adotarmos medidas diretas para abatê-la, se tornará, nas próximas décadas, a principal causa de morte do mundo ocidental.

Referências

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (6): e1-e82.
2. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. DATASUS. Sistema de informações sobre Mortalidade, 1979-1997. Dados de declaração de óbito. [citado 2006 janeiro 15]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.
3. Albanesi Filho FM. A insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 561-2.
4. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 95 (supl.): 3C-8C.
5. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002; 91: 988-98.
6. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 517-26.
7. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H, Packer M. Elevated circulating levels of tumoral necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-41.
8. Torre-Amione G, Kapadia SR, Lee J, Bies R, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of TNF receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995; 92: 1487-93.
9. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand GB, Young JB, Mann DL. Tumoral necrosis factor alpha and tumoral necrosis factor alpha receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996; 93: 704-11.
10. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of chronic heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 1479-86.
11. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1998; 19(5): 761-5.
12. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol*. 2002; 85: 51-66.

13. Tsutomoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Fukai D, Mabuchi N, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 3: 391-8.
14. Anker S, Egerer K, Volk H, Kox W, Poole-Wilson P, Coats A. Elevated soluble receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1426-30.
15. Niebauer J, Volk H, Kemp M, Rauchhaus M, Coats A, Anker S. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999; 353: 1838-42.
16. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 1999; 5: 119-25.
17. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function and septic shock. *Infec Dis Clin North Am.* 1999; 13: 465-81.
18. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26 (22): 2368-74.
19. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999; 72: 3-10.
20. Conraads VM, Jorens PG, Ieven MM, Rauchhaus M, Anker SD, Vrints CJ, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur Heart J.* 2004; 6: 483-91.
21. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa B and the heart. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 307-14.
22. Plenz G, Eschert H, Erren M, Wichter T, Bohm M, Song ZF, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3: 415-21.
23. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild to moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 723-7.
24. Lommi J, Pulkki K, Koshinen P, Naveri H, Leinonen H, Harkonen M, et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1620-5.
25. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA class III patients? A comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J.* 2002; 23: 70-8.
26. Thaik CM, Colucci WS. Interleukin-1 β modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1093-9.
27. Francis SE, Holden H, Holt CM, Duff GW. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J Moll Cell Cardiol.* 1998; 30: 215-23.
28. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine SA, Murphy SA, Antman EM. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109: 2186-90.
29. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448-53.
30. Sato Y, Takatsu Y, Yamada T, Kataoka K, Taniguchi R, Matsumori A, et al. Serial circulation concentrations of C-reactive protein, interleukin-4 and interleukin-6 in patients with acute left heart descompensation. *Clin Cardiol.* 1999; 22: 811-3.
31. Mueller C, Killian KL, Christ A, La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J.* 2006; 151: 845-50.
32. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2245-50.
33. Silva, ACM. Proteína C reativa: um novo marcador prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca descompensada na sala de Emergência. [dissertação]. Niterói.: Universidade Federal Fluminense; 2000.
34. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003; 107(15): 1991-7.
35. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2002; 143 (6): 1107-11.
36. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, Moore A, Mann D, Givertz MM, et al. Rationale, design and organization of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III-IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004; 13 (11): 1509-16.
37. Plentz RDM, Irigoyen MC, Muller AS, Mady C, Ianni BM, Consolim-Colombo F. Disfunção endotelial venosa em pacientes com doença de Chagas sem insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 466-71.
38. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Cunha-Neto E. Increased plasma levels fo tumor necrosis factor alpha in symptomatic, indeterminate and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003; 98 (3): 407-11.
39. Leon JS, Daniels MD, Toriello KM, Wang K. A cardiac myosin-specific autoimmune response is induced by immunization with *Trypanosoma cruzi* proteins. *Infec Immun.* 2004; 72: 4271-7.
40. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1583-91.
41. Dos Reis GA, De Lima CGF, Nunes MP, Lopes MF. The importance of aberrant T-cell responses in Chagas disease. *Trends Parasitol.* 2005; 21: 237-43.
42. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Mann DL. Pro-inflammatory cytokine levels in patients with depressed left-ventricular ejection fraction: a report from the Studies On Left-Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 76: 723-7.
43. Rauchhaus M, Doehner W, Niebauer J, Coats AJS, Volk HD, Anker SD, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060-7.
44. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure - an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation.* 2001; 103: 2055-9.
45. McMurray J, Mann DL. Effects of cytokine antagonism with etanercept on morbidity and mortality in chronic heart failure: results of the randomized etanercept world-wide evaluation (RENEWAL trial). In: Annual Meeting European Society of Cardiology; Oslo / Norway; 2002 June 10. [oral presentation].
46. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate to severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003; 107: 3133-40.