

Patofisiologia da insuficiência cardíaca e sua relação com receptores sST2 da interleucina - 1 β

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.018-045>

Felipe Gustavo Morais Menegassi

Especialista em Terapia Intensiva Instituição: Ministério da Saúde do Brasil

E-mail: moraisfelipe029@gmail.com

RESUMO

Objetivo: estabelecer, através de uma revisão narrativo-crítica, a patofisiologia, prevalência, diagnóstico e manejo terapêutico da insuficiência cardíaca (IC). Demonstrar ainda a associação da IC aos biomarcadores cardiovasculares, como a interleucina 1 β e seus receptores. Métodos: revisão de literatura embasada em artigos científicos das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Foram utilizados descritores com base em estudos publicados nos anos de 2014 a 2023 e aderência à temática “insuficiência cardíaca”. Foram excluídos os estudos sem publicações completas e sem disponibilização gratuita na plataforma de dados. Resultados: nas bases de dados do PubMed, LILACS e SciELO foram obtidos 204, 22 e 6 artigos, respectivamente. Destes, 18, 2 e 2 artigos do PubMed, LILACS e SciELO, respectivamente se destacaram após avaliação e uso de critérios de exclusão. Por fim, 17 artigos e um livro texto compõem este estudo. Conclusão: a IC é uma patologia sindrômica provocada por uma série de diagnósticos etiológicos diferentes. Pacientes com IC apresentam diversos mecanismos compensatórios, além da remodelação e reparo cardíacos eventuais orientados por mediadores inflamatórios. Nesta doença os biomarcadores têm grande utilidade, sendo amplamente estudados nos últimos anos. Destaque importante são as interleucinas 1 β , sendo úteis no diagnóstico e manejo terapêutico da IC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Interleucina 1, Receptores sST2.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) abarca uma série de sinais e sintomas clínicos originados de uma série de diagnósticos etiológicos diferentes. É difícil estabelecer esta identidade diagnóstica como uma doença específica. Portanto, pode-se considerar a IC como um achado sindrômico originado de diversos achados patofisiológicos distintos. Na literatura científica é possível encontrar muitas definições para a insuficiência cardíaca. Isso acontece devido ao escopo que cada definição compreende em si mesmo e à necessidade de suprir à demanda de cada prática clínica. Algumas definições estão focadas em guidelines de urgência e emergência, outras estão focadas na sua patofisiologia e, ainda há outras mais estritas a livros tradicionais das escolas de medicina (HEIDENREICH et al., 2022; CANDICE e KOLODZIEJ, 2019).

Segundo o American College of Cardiology Foundation (2021), a insuficiência cardíaca é um achado sindrômico. A IC decorre de qualquer dano causado à estrutura ou função ventricular ou ainda a dano durante a ejeção sanguínea. Os sintomas fundamentais da IC são dispneia, edema e fadiga. Estes sintomas têm impacto relevante na tolerância à atividade física e retenção de fluidos. É comum encontrar pacientes com congestão pulmonar e edema de membros superiores e inferiores. Também é clássica a relação de pacientes que referem intolerância a exercícios físicos, porém não apresentam retenção de fluidos periféricos (BOZKURT et al., 2021).

Muitos livros-texto trazem a IC como um estado onde o coração não consegue bombear sangue na quantidade mínima necessária a manutenção da homeostase corporal. Segundo essa definição, na IC muitos órgãos não conseguem receber o aporte adequado de oxigênio para manutenção de muitas funções do organismo. Por isso, justifica-se a constante fadiga, dispneia e intolerância à atividade física. Apesar destes livros trazerem uma definição clara da IC, esta definição não consegue alcançar todos os tipos de pacientes. Aí consiste a deficiência neste tipo de literatura científica (HEIDENREICH et al., 2022).

2 MÉTODOS

O estudo elaborado nesta revisão de literatura foi embasado em dados obtidos nas pesquisas bibliográficas efetuadas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Para obtenção dos artigos, foram definidos os descritores: insuficiência cardíaca (heart failure), interleucina 1 (interleukin 1) e receptores sST2 (sST2 receptors). Através do PubMed, LILACS e SciELO foram obtidos 204, 22 e 6 artigos, respectivamente. Todos de acordo com o seguinte planejamento de busca: insuficiência cardíaca AND interleucina 1 OR receptores sST2 (Heart Failure AND Interleukin 1 OR sST2 receptors). Foram adotados os critérios de seleção: publicação nos anos 2013 e 2023 e aderência à temática “insuficiência cardíaca” como pré-requisito mínimo do estudo. Dessa forma, foram excluídos 85, 9 e 0 artigos, respectivamente. Destes, foram desconsiderados os artigos que não eram disponibilizados

gratuitamente à comunidade científica. Por fim, foram colhidos para análise 69, 2 e 6 artigos, respectivamente. Foram selecionados para análise posterior 18 artigos do PubMed, 2 artigos do LILACS e 2 artigos do SciELO. Diante da heterogeneidade dos artigos, estabeleceu-se uma análise explanatório/descriptiva com revisão narrativa-crítica posterior dos estudos pertinentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo bibliográfico gerou 22 artigos. Diante desses resultados, foram efetuadas análises explanatório-descriptivas de todos os trabalhos selecionados. Após avaliação e revisão dos achados, destacaram-se 17 artigos e um livro texto aptos para subsidiarem o desenvolvimento desta revisão de literatura.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (2016), a IC é uma síndrome clínica constituída por dispneia, inchaço e fadiga. Além desses sintomas, podem ocorrer alguns sinais específicos, como: pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e edema periférico. A Sociedade Europeia de Cardiologia também refere a IC como decorrente de danos à estrutura e funcionalidade cardíacas que levam à incompetência cardiovascular em manter a homeostase orgânica (BOZKURT et al., 2021).

Em conformidade com a Sociedade de Insuficiência Cardíaca Japonesa (2017), a IC é uma síndrome clínica formada por dispneia, mal-estar, inchaço e intolerância à atividade física decorrente de incompetência cardíaca, mas especificamente na bomba de ejeção sanguínea (BOZKURT et al., 2021).

Há ainda uma subclassificação da IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Esta classificação acontece com base em guidelines e protocolos moldados pela prática clínica de muitos serviços de saúde. Conforme a diretriz do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração (2022), a insuficiência cardíaca pode ser subdividida em: IC com fração de ejeção reduzida ou ICFEr; IC com fração de ejeção melhorada ou ICFEm; IC com fração de ejeção intermediária ou ICFEi (alguns autores também a consideram IC com fração de ejeção levemente reduzida ou ICFLER) e IC com fração de ejeção preservada ou ICFEp. Os critérios de classificação se baseiam na capacidade de ejeção sanguínea pelo ventrículo esquerdo. Quando FEVE \leq 40% indica-se ICFEr; FEVE anteriormente \leq 40% que melhorou após seguimento médico denomina-se ICFEm; FEVE entre 41% e 49% tem-se ICFEi ou ICFLER e FEVE \geq 50% representa ICFEp (HEIDENREICH et al., 2022; CORREIA E MESQUITA, 2022).

4 PREVALÊNCIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Com a melhoria tecnológica e o surgimento de novas abordagens terapêuticas houve um incremento na expectativa de vida e uma redução na mortalidade por doenças cardíacas. Contudo, ainda há uma elevada morbidade e mortalidade relacionada à IC. A FEVE é considerada um importante avaliador de distúrbio ventricular, prognóstico e mortalidade de pacientes portadores de IC. Com o avanço da ciência nas últimas décadas, houve um aperfeiçoamento na abordagem terapêutica dos pacientes com doenças cardiovasculares. Novos medicamentos vieram incrementar o tratamento da IC. Além disso, foram criados diversos dispositivos cardíacos implantáveis e aperfeiçoadas novas diretrizes terapêuticas para doenças cardiovasculares, em especial a IC (WYBRANIEC et al., 2022).

A prevalência da insuficiência cardíaca na população mundial adulta é de aproximadamente 2%. Porém, nos idosos acima de 80 anos, esta prevalência pode chegar a 20% da população. Independentemente da sua etiologia, a IC tem prognóstico desfavorável com mortalidade de aproximadamente 50% dos pacientes em 5 anos de atividade da doença. A morbimortalidade da IC é alta e ocorre em todas as formas de FEVE. Tanto as ICFEr e ICFLER como as ICFEm e ICFEp. O prognóstico dos pacientes portadores de ICFEr tende a ser pior do que o prognóstico dos pacientes com ICFLER. As comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e obesidade são fatores que contribuem para agravamento no prognóstico dos pacientes (CORREIA E MESQUITA, 2022; WYBRANIEC et al., 2022).

Apesar dos avanços na terapêutica da IC ao longo dos últimos anos, houve pouco impacto no desfecho clínico de pacientes portadores de ICFEp em comparação com os pacientes com ICFEr. Já a ICFEm surgiu especialmente devido aos avanços no tratamento destes pacientes. Ou seja, muitos pacientes migraram da classificação de ICFEr para ICFEm após seguimento e sucesso terapêutico. Vale salientar que com o surgimento desta nova classificação houve boa redução da mortalidade destes pacientes. Os pacientes que melhoraram o quadro clínico e migraram para ICFEm apresentaram aproximadamente 50% de redução de morbimortalidade e diminuição da hospitalização, o que não ocorreu com os pacientes com ICFEr e ICFEp (WYBRANIEC et al., 2022).

5 MECANISMOS NEUROHORMONAIS

Quando a competência cardíaca começa a reduzir e o paciente entra no quadro clínico de IC o organismo começa a tentar reajustar a sua homeostase com a criação de mecanismos compensatórios. Muitos destes mecanismos são classificados como neurohormonais. Dentre os mecanismos mais conhecidos destacam-se a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A princípio, estes reajustes estabelecidos pelo organismo levam a uma cascata de adaptações em vários órgãos e sistemas. Órgãos como o coração, o pulmão, os rins e o fígado adquirem novas funções para tentar manter a homeostasia em níveis adequados. Contudo, com o passar do tempo

essas novas funções acabam por consumir muito as reservas destes órgãos, levando-os a um estresse hemodinâmico e distúrbios estruturais e funcionais importantes. Pode-se inferir o prognóstico da IC através da análise dos mecanismos de ativação neurohormonal. Esse conceito é muito utilizado no campo da farmacologia com escopo terapêutico da IC (HARTUPEE E MANN, 2017).

Existem barorreceptores localizados em vasos sanguíneos como o seio carotídeo e o arco aórtico. Estes barorreceptores têm como função a avaliação de variações pressóricas e outras informações. Estes receptores levam estas notificações aos centros vasomotores cardiovasculares localizados no tronco encefálico. Quando há distúrbio cardíaco com comprometimento da FEVE os barorreceptores percebem essa informação e repassam para o sistema nervoso central. Além destes receptores ainda há os quimiorreceptores e os ergorreceptores que também possuem papel relevante na adaptação da homeostase cardiovascular (COSTANZO LS, 2015; HARTUPEE E MANN, 2017).

Em pacientes não portadores de IC, os barorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco aórtico juntamente com os mecanorreceptores localizados no coração e pulmões levam informações ao sistema nervoso central relacionadas à pressão arterial e fluxo sanguíneo. Esta permuta de informações ocorre de forma fisiológica. Nos pacientes portadores de IC ocorrem distúrbios no bombeamento sanguíneo com consequente alteração do fluxo sanguíneo. Vale lembrar que os mecanorreceptores podem ser subdivididos em corpúsculos de Pacini (responsáveis pela vibração e percussão), corpúsculos de Meissner (responsáveis pela velocidade), corpúsculos de Ruffini (responsáveis pela pressão) e discos de Merkel (responsáveis pela localização) (COSTANZO LS, 2015; HARTUPEE E MANN, 2017).

Pacientes diante da instalação do quadro de insuficiência cardíaca apresentam diversos mecanismos compensatórios, tais como: sistema nervoso simpático (SNS) e renina- angiotensina-aldosterona (SRAA). Além destes e outros mecanismos, ocorrem no organismo destes pacientes remodelação e reparo cardíacos eventuais orientados por mediadores inflamatórios. Estas e outras ações que visam a manutenção da homeostase são classificadas como ativação neurohormonal. Dentre os neurohormônios mais conhecidos destacam-se as norepinefrinas e a angiotensina II produzidas por diversos tecidos inclusive o miocárdio. Contudo, a constante demanda por esses mecanismos compensatórios e mediadores inflamatórios podem levar a ações deletérias ao organismo. Esse dano constante pode também ser considerado uma das etiologias da IC (HARTUPEE E MANN, 2017).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo compensatório que possui diversos receptores. Dois receptores da angiotensina II relevantes são: a AT1R e AT2R. O primeiro receptor é responsável por diversos desenlaces cardiovasculares. Dentre eles: a vasoconstrição arterial e venosa, retenção de sódio e liberação de potássio, liberação de aldosterona, reparo e hipertrofia cardiovascular e mediação inflamatória. O segundo receptor, a AT2R, possui função incerta, todavia, muitos autores já comprovam sua atividade inibitória em relação ao AT1R. Sabe-se que o AT1R e o AT2R são

receptores de transmembrana aderidos à proteína G. Enquanto o AT1R é abundante no corpo humano, o AT2R é encontrado em pequenas quantidades. Contudo, este segundo receptor pode aumentar muito em condições patológicas específicas, tais como: hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e aterosclerose (FARIA- COSTA et al., 2014).

Os portadores de IC desenvolvem quimiossensibilidade elevada à hipóxia e hipercapnia. Além disso, esses pacientes possuem intenso distúrbio sensorial relacionado ao metabolismo muscular durante atividade física. A ativação neurohormonal intensa, o déficit na capacidade funcional e aumento da morbimortalidade estão diretamente relacionados ao aumento da quimiossensibilidade. Esta ativação neurohormonal a curto prazo ajuda a manter a homeostase cardiovascular. Porém, a longo prazo, essa tentativa neurohormonal na manutenção do débito cardíaco nos padrões normais leva a destruição dos tecidos cardíacos e distúrbios cardiovasculares irreversíveis (HARTUPEE E MANN, 2017).

Importante salientar que a abordagem terapêutica atual é fundamentada em estudos dos mecanismos neurohormonais e seus desdobramentos. A farmacologia se desenvolveu muito nos últimos anos e com ela o entendimento da relevância do antagonismo dos sistemas neurohormonais como base terapêutica e melhoria do prognóstico da insuficiência cardíaca. Níveis muito elevados de neurohormônios em pacientes com IC a longo prazo causam danos estruturais e funcionais no coração, muitos deles irreversíveis. Devido ao avanço no tratamento da IC, muitos pacientes com ICFEm conseguem melhora clínica medicamentosa sendo considerados, posteriormente pacientes com ICFEm (HARTUPEE E MANN, 2017).

6 PROGNÓSTICO HOSPITALAR DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca tem impacto relevante na economia mundial sendo responsável por um alto consumo dos cofres públicos. Este achado sindrômico tem um elevado índice de demanda e morbimortalidade no sistema de saúde mundial. Além disso, a IC aumenta o tempo de internação hospitalar e é o responsável direto pelo aumento da demanda por atendimentos e reinternações hospitalares. Muitos autores já comprovam em diversos estudos o impacto que a IC tem no seguimento e prognóstico dos pacientes internados (DAVISON et al., 2016).

Em um estudo realizado em 17 países (EUA, Canadá, Israel, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Suécia, Reino Unido, República Tcheca, Hungria, Polônia, Romênia, Ucrânia, Argentina e Rússia) Davison et al. (2016), analisaram 1849 pacientes num intervalo de 30 dias de internação com alta hospitalar e 1902 pacientes num intervalo de 90 dias após alta hospitalar com desfecho de óbito. No estudo, de 1849 pacientes internados num intervalo de até 30 dias, com alta hospitalar, 372 foram readmitidos nos serviços hospitalares. Destes, 182 pacientes foram internados por intercorrências diretamente relacionadas à IC. Dos 1849 pacientes, 45 morreram durante o estudo. Já com relação aos

1902 pacientes com alta hospitalar, 153 tiveram desfecho de óbito em até 90 dias da alta. Os fatores de risco mais comuns para o aumento do índice de mortalidade foram idade avançada, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, leucocitose, redução de sódio e bicarbonato dentre outros (DAVISON et al., 2016).

7 ABORDAGEM CIRÚRGICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

De acordo com Falls e Kolodziej (2019), a IC é responsável por aproximadamente 3% do orçamento previsto para a saúde nos Estados Unidos. Muitos tratamentos farmacológicos foram desenvolvidos nos últimos anos para manejo da IC. Contudo, viu-se a necessidade eventual de abordagem cirúrgica nos pacientes como tratamento complementar desta patologia.

A IC pode ocorrer a nível sistólico e/ou diastólico. A insuficiência cardíaca sistólica pode levar a distúrbios miocárdicos irreversíveis. Esta identidade diagnóstica pode levar a sintomas refratários a terapia medicamentosa, aumento de intolerância a exercícios físicos e aumentada demanda por atendimento em unidades de saúde. Nestes casos, a abordagem cirúrgica, como transplante cardíaco ou inserção de dispositivos de suporte circulatório mecânico podem ser medidas mais eficazes (FALLS e KOLODZIEJ, 2019).

Na literatura científica muitos achados corroboram a ideia de que a exacerbação congestiva está intimamente associada a intensa procura pelos serviços de saúde. Portanto, o manejo da congestão nesses pacientes, ou seja, o manejo da pré-carga, é uma das metas terapêuticas visadas pelos profissionais de saúde. A pós-carga também é avaliada e tratada nos pacientes com IC através de algumas classes de anti-hipertensivos. Medicamentos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), beta- bloqueadores, inibidores do receptor de angiotensina/neprilisina (INRA) são fármacos recomendados pela Associação Americana do Coração (American Heart Association), com grau de recomendação classe I. Naqueles pacientes onde o tratamento medicamentoso não tem a eficácia recomendada, há a indicação de inserção de dispositivos de suporte circulatório mecânico ou transplante de coração (FALLS e KOLODZIEJ, 2019).

7.1 TRANSPLANTE CARDÍACO

Esta medida terapêutica é adotada após fracasso diante do uso de medicamentos preconizados pelas diretrizes e protocolos internacionais. Estudos comprovam que após 5 anos de seguimento da IC em pacientes com quadro clínico avançado 80% dos pacientes vem a óbito. O que corrobora a necessidade de abordagem cirúrgica em alguns casos. Uma das abordagens cirúrgicas é o transplante de coração. Este é considerado padrão-ouro no tratamento para IC em estágio avançado. Vale lembrar que nos Estados Unidos foram realizados 4.111 transplantes de coração em 2022, 3.818 em 2021,

3.658 transplantes de coração em 2020 e 3.552 em 2019. A taxa de sobrevida do transplante cardíaco no primeiro ano é superior a 80% e após 5 anos é superior a 70% (FALLS e KOLODZIEJ, 2019; UNOS, 2023; WILHELM, 2015).

7.2 INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

Antes de se buscar o transplante cardíaco, algumas medidas terapêuticas podem ser pretendidas. Apesar de terapia medicamentosa ou uso de outras cirurgias cardíacas, se ainda houver falha terapêutica, pode-se lançar mão do transplante de coração levando em conta algumas indicações. Dentre essas indicações, pode-se destacar: pacientes em uso de betabloqueadores com consumo de oxigênio menor ou igual a 12ml/kg/min ou 14ml/kg/min sem uso desta medicação; pacientes com doença isquêmica e angina refratária a terapias medicamentosas onde não é recomendada a revascularização; pacientes com insuficiência cardíaca avançada sem melhora medicamentosa; pacientes com IC avançada sem melhora com inserção de dispositivos de suporte circulatório mecânico; pacientes em classe funcional III ou IV; pacientes em teste de caminhada de 6 minutos inferior a 300 metros (MANGINI et al., 2015).

7.3 CONTRAINDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

Diante da necessidade do transplante cardíaco é preciso avaliar os possíveis riscos da cirurgia. Há alguns fatores contraindicadores da abordagem cirúrgica. Algumas condições ou comorbidades são impeditivos desta terapia. Dentre eles, vale destacar: doença pulmonar grave, doenças vasculares cerebrais graves, doenças arteriais obstrutivas periféricas graves, hipertensão arterial pulmonar, distúrbios psiquiátricos graves, doença hepática grave, abuso de drogas psicoativas, falha na adesão ao tratamento e incompatibilidade entre o receptor e o doador do órgão (MANGINI et al., 2015).

7.4 COMPLICAÇÕES EM CIRURGIAS CARDÍACAS

Existem complicações que podem surgir em cirurgias cardíacas. Aproximadamente 30% dos pacientes podem desenvolver fibrilação atrial (FA) no pós-operatório desses procedimentos. Quando isso ocorre é importante ter em mente a necessidade terapêutica deste evento. Na FA no pós-operatório a meta terapêutica passa a ser o controle de frequência e ritmo cardíacos. A FA tem impacto relevante nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Desta forma, muitos protocolos recomendam o controle do ritmo cardíaco em pacientes que apresentam as duas comorbidades: FA e IC. De acordo com Yang et al. (2021), em um estudo randomizado com abordagem terapêutica da FA pós-operatória de cirurgias cardíacas, onde se manejou o controle de frequência e ritmo cardíacos, percebeu-se a necessidade de associação terapêutica com outras estratégias de tratamento em boa parcela dos pacientes. Diante desses achados, percebeu-se grande relevância na avaliação médica continuada dos

pacientes internados. Também foi possível notar o impacto na redução de prescrição médica de anticoagulantes na alta hospitalar. Os pacientes com IC que foram inicialmente abordados para controle do ritmo cardíacos demandaram um menor tempo para atingir ritmo cardíaco sinusal, tendo alta hospital em melhores condições (YANG et al., 2021).

A insuficiência cardíaca muitas vezes predispõem seus pacientes à fibrilação atrial devido a uma série de fatores intrinsecamente associados às duas patologias. Dentre os mecanismos compartilhados e a patofisiologia específica de cada uma, pode-se elencar: incompetência cronotrópica; sistema de ativação neuro-hormonal; cardiomiopatia induzida por taquicardia; inflamação a nível sistêmico; disfunção do endotélio; alimentação do sistema renina- angiotensina-aldosterona; remodelação atrioventricular com gradual regurgitação mitral e tricúspide e distúrbios da circulação de peptídeos natriuréticos. Há ainda os fatores de risco comuns às duas identidades diagnósticas: hipertensão arterial sistêmica; obesidade, envelhecimento, diabetes, dislipidemia e síndrome da apneia obstrutiva do sono (KOTECHA et al., 2016; YANG et al., 2021).

7.5 CARDIOMIOPATIA ISQUÊMICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca tem relação intrínseca com a cardiomiopatia isquêmica. A IC atua levando à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo a longo prazo. Na instalação do quadro de doença arterial coronariana (DAC) a cardiomiopatia isquêmica pode levar à IC se não manejada adequadamente. Cenários de enfraquecimento do miocárdio, necrose de tecido cardíaco ou perda da competência de contratilidade cardíaca podem levar a distúrbios da funcionalidade do ventrículo esquerdo. Apesar do quadro clínico da cardiomiopatia isquêmica, os pacientes portadores desta identidade diagnóstica podem ter diversos sinais e sintomas da IC. Apesar do avanço terapêutico nas doenças cardiovasculares, a IC ainda apresenta diversos desafios a serem vencidos pela comunidade científica (DEL BUONO et al., 2022).

Consoante Del Buono et al. (2022) a cardiomiopatia isquêmica é a causa mais comum de insuficiência cardíaca na população. O correto manejo terapêutico da cardiomiopatia isquêmica auxilia a restabelecer o suporte sanguíneo ao tecido cardíaco e por conseguinte diminui a eventualidade de ICFe. Com a atualização das medidas terapêuticas, novas condutas foram estabelecidas, dentre elas a modulação inflamatória dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Todavia, ainda há muita escassez de informações quanto a melhor conduta para avanço do prognóstico e qualidade de vida nestes pacientes.

8 RECEPTORES sST2 da INTERLEUCINA - 1 β

Dentre os marcadores mais relevantes na IC destacam-se as interleucinas 1 beta (IL-1 β). Estas IL são geradas por macrófagos como moléculas proteicas mediadoras de processos inflamatórios

relevantes no sistema cardiovascular. Existem as IL alfa e beta com diversas atividades biológicas importantes. As IL-1 β são citocinas inicialmente geradas em suas formas não ativadas. Essas IL são posteriormente ativadas pelas caspases

1 (CAPS1 / enzimas conversoras de interleucina 1) nas suas formas proteicas pró-inflamatórias. Além da atividade inflamatória, há ainda relação dessas citocinas com o crescimento celular, desenvolvimento celular e apoptose. Um tratamento eficaz realizado atualmente ocorre com a inibição programada dessas citocinas inflamatórias. Esta inibição acontece com o uso de antagonistas dos receptores para essas ILs. Um exemplo é o uso de Anakinra, um medicamento antagonista da atividade inflamatória a nível cardiovascular que auxilia na redução de distúrbios cardiológicos, redução de internações hospitalares, diminuição da remodelação cardíaca pós eventos isquêmicos, melhora na aptidão física e aptidão cardiorrespiratória (BAYES-GENIS et al., 2022).

Muitas células cardíacas, dentre elas os cardiomiócitos e os fibroblastos cardíacos, produzem citocinas em resposta a eventuais danos causados ao tecido cardíaco. Uma citocina importante, a interleucina 1 tem papel relevante neste processo. Esta interleucina possui um receptor do tipo 1 conhecido como ST2 ou Supressão de Tumorigenicidade 2 que possui várias subgrupos como a ST2 solúvel (sST2) e a ST2 ligante (ST2L). Estes receptores são formados como resultado de uma série de danos ao sistema cardiovascular (BAYES-GENIS et al., 2022; VILLACORTA e MAISEL, 2016).

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, tanto o ST2 solúvel como o ST2 ligante da IL-1 atuam ativamente, sendo comprovada a relação destes receptores no remodelamento cardíaco e disfunção ventricular. Muitos estudiosos já comprovam a associação entre altas concentrações de sST2 com fibrose e estresse cardiovascular. Ou seja, o sST2 é um excelente preditor de desfechos cardiovasculares na IC tanto crônica quanto aguda, sendo um recente biomarcador para uso na prática médica. A interleucina 33 (IL-33) pertencente à família da interleucina 1, também é um ligante para o ST2. Essa interleucina não é expressa somente no sistema cardiovascular, mas também em outros sistemas. O sST2 trabalha como um receptor com grande afinidade para a IL-33. Desta forma, grandes quantidades de sST2 influenciam no prognóstico deletério a nível cardiovascular (BAYES-GENIS et al., 2022; VILLACORTA e MAISEL, 2016).

Em concordância com Villacorta e Maisel (2016), os biomarcadores são muito úteis na IC. Já sabe-se que o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-próBNP) são referência no diagnóstico de insuficiência cardíaca, sendo considerados exames padrão ouro. Contudo, estes exames não tem valor prognóstico relevante e não conseguem sozinhos definir a melhor estratégia terapêutica.

O infarto agudo do miocárdio (IAM) também está relacionado à elevação dos biomarcadores cardíacos. Por isso, somente o aumento destes marcadores não é suficiente para fechar diagnóstico de IC. Outra causa de elevação de muitos biomarcadores cardíacos é o estresse físico recorrente. Diante



disso, a anamnese e quadro clínico do paciente são sempre mandatórios para precisão diagnóstica (MORAIS MENEGASSI et al. 2019).

9 CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca é uma patologia sindrômica provocada por uma série de diagnósticos etiológicos diferentes. Ainda não é possível determinar esta síndrome como uma doença advinda de um achado patofisiológico único. Todavia, com o avanço tecnológico, muito foi conquistado no manejo diagnóstico e terapêutico dessa patologia. Pacientes diante da instalação do quadro de IC apresentam diversos mecanismos compensatórios, além da remodelação e reparo cardíacos eventuais orientados por mediadores inflamatórios. Estas e outras ações são classificadas como ativação neurohormonal. Já os biomarcadores, amplamente estudados nos últimos anos, possuem papel relevante neste estudo. Dentre os marcadores mais importantes destacam-se as interleucinas 1 beta (IL-1 β), criadas por macrófagos como mediadoras de processos inflamatórios no sistema cardiovascular. Os biomarcadores são muito úteis, sendo referência no diagnóstico da IC e importantes auxiliares no seu manejo terapêutico.



REFERÊNCIAS

BOZKURT B, COATS AJS, TSUTSUI H et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European Journal of Heart Failure* (2021) 23, 352–380.

HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guideline. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.

CORREIA ETO, MESQUITA ET. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida: Considerações Terapêuticas e Justificativas dessa Renomeação. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):124-127.

WYBRANIEC MT, ORSZULAK M, MECKA K et al. Heart Failure with Improved Ejection Fraction: Insight into the Variable Nature of Left Ventricular Systolic Function. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 14400.

HARTUPEE J, MANN DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 January ; 14(1): 30–38.

COSTANZA LS. *Fisiologia*. 6a edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2015.; 141-149.

FARIA-COSTA G, LEITE-MOREIRA A, HENRIQUES-COELHO T. Efeitos cardiovasculares do receptor tipo 2 da angiotensina. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):439-449.

DAVISON BA, METRA M, SENGER S et al. Patient journey after admission for acute heart failure: length of stay, 30-day readmission and 90-day mortality. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 1041–1050.

FALLS C, KOLODZIEJ AR. Surgical Approaches in Heart Failure. *Crit Care Nurs Clin N Am* 31 (2019) 267–283.

UNOS - United Network for Organ Sharing. Based on OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network. Data as of April 12, 2023. Transplant in the U.S. by State. U.S. Transplants Performed : January 1, 2019 - December 31, 2022. For Organ - Heart. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration. Estados Unidos.

WILHELM MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis* 2015;7(3):549-551.

MANGINI S, ALVES BR, SILVESTRE OM et al. Heart transplantation: review. *Einstein*. São Paulo. 2015 Apr-Jun; 13(2): 310–318.

YANG E, SPRAGG D, SCHULMAN S et al. Rate versus rhythm control in heart failure patients with post operative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Fail*. 2021 August; 27(8): 915–919.

KOTECHA D, LAM CSP, VAN VELDHUISEN DJ et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. V68, N. 20, 2016.



DEL BUONO MG, MORONI F, MONTONE RA et al. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports* (2022) 24:1505–1515.

BAYES-GENIS A, CEDIEL G, DOMINGO M et. al. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022 Jan; 8: e20.

VILLACORTA H, MAISEL AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(2):145-152.

MORAIS MENEGASSI FG, MENEGASSI MAS, MOURA FJD. Miocardiopatia de Takotsubo: Características e Mecanismos Etiológicos, uma revisão narrativa-crítica. *REAS/EJCH* | Vol. Sup. 22. e380. 2019.