ATIVAÇÃO NEURO-HORMONAL NA DISFUNÇÃO VENTRICULAR

FELIX J. A. RAMIRES, FABIO FERNANDES, CHARLES MADY

Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — Cerqueira César — CEP 05403-900 — São Paulo — SP

Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, ela ainda se apresenta como uma síndrome com alta mortalidade e morbidade. Parte desses avanços ocorreu na última década, com a avaliação da ativação neuro-hormonal e sua relação com a progressão da disfunção miocárdica. Entre esses hormônios estão os do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com efeitos hemodinâmicos, como vasoconstrição e retenção de sódio e água, além de ação direta no remodelamento miocárdico, com piora da função ventricular. Outros hormônios envolvidos seriam fatores endoteliais, como as endotelinas e a ativação simpática, ambas participando da progressão da disfunção miocárdica por meio de uma ação hemodinâmica, aumentando a pré e a pós-cargas, e por um mecanismo de alteração estrutural miocárdica, levando a hipertrofia miocítica, fibrose e desorganização de fibras. Algumas citocinas também participam do mecanismo de agressão miocárdica, colaborando com a piora da função cardíaca, como é o caso de TNF-alfa, interleucina-6 e interleucina-1ß. Os peptídeos natriuréticos, cerebral e atrial, também têm liberação aumentada na insuficiência cardíaca, sendo marcadores precoces do estado congestivo. Apresentam ação protetora hemodinâmica, com aumento da natriurese, e alguns estudos sugerem proteção estrutural miocárdica, que, porém, necessitam a confirmação de outros estudos. Portanto, a participação da ativação neuro-hormonal na manutenção e na progressão da disfunção ventricular é evidente, necessitando de melhor entendimento para que os avanços terapêuticos já conseguidos possam evoluir ainda mais, para repercutir de maneira contundente nessa síndrome.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca congestiva, fibrose, função ventricular.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:379-85)

RSCESP (72594)-1223

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, a insuficiência cardíaca, conseqüente à disfunção ventricular, foi analisada como uma desordem exclusivamente hemodinâmica, desencadeada por determinada injúria miocárdica que produz alterações mecânicas no coração.

Há alguns anos, a progressão da disfunção ventricular vem sendo avaliada não apenas como uma alteração mecânica e hemodinâmica, mas, também, como conseqüência de uma desordem neuro-hormonal. Esse novo conceito no estudo da insuficiência cardíaca como uma síndrome com alterações endócrinas importantes modificou o enfoque terapêutico, antes baseado apenas no uso de diuréticos, vasodilatadores e agentes inotrópicos. Essas alterações melhoraram a sobrevida dessa população, sem, entretanto, modificar de maneira contundente sua evolução. O estímulo à produção exacerbada de determinados hormônios ocorre, a princípio, como mecanismo compensatório, na tentativa de evitar um colapso no sistema circulatório

e preservar órgãos vitais. A homeostase hídrica, parte desse mecanismo compensatório, é, em parte, determinada pela ativação neuro-hormonal, levando à retenção de sal e água. Entretanto, o aumento crônico dos níveis circulantes e intramiocárdicos dessas substâncias desencadeia alterações estruturais e geométricas do coração e dos vasos, evoluindo com a progressão do estado clínico congestivo. Parte dessa alteração estrutural seria representada pelo acúmulo inadequado de colágeno nos diferentes compartimentos do miocárdio, promovendo desorganização da morfologia e da arquitetura do coração e dilatação ventricular. Alguns estudos[1] correlacionam essa fibrose e a desorganização estrutural miocárdica com a piora da função ventricular das mais diferentes etiologias.

Além da alteração morfológica gerada pelo estímulo constante no miocárdio, os efeitos hemodinâmicos, como a vasoconstrição arterial e venosa, periférica e central, com conseqüente aumento da pré e da pós-carga e aumento da freqüência cardíaca, causados pela ativação neuro-hormonal, promovem sobrecarga ao miocárdio já lesado, levando à progressão da disfunção miocárdica.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Em diversos estudos "in vitro" e "in vivo" tem sido observado o envolvimento do sistema-renina-angiotensina-aldosterona[2-4], tanto de forma autócrina como parácrina, na fibrose tissular.

Estudos em cultura de células demonstraram estímulo importante da angiotensina II e da aldosterona na produção de colágeno[2, 5, 6]. Experimentos em animais revelaram que o aumento crônico dos níveis circulantes de angiotensina II e de aldosterona estimula a fibrose miocárdica[7, 8] (Fig. 1).

Diferentes modelos, tais como infusão contínua de angiotensina II e aldosterona, bandagem renal unilateral, e bandagem aórtica suprarenal, reproduziram resultados semelhantes em relação à fibrose, estando todos associados à elevação dos hormônios do sistema renina-angiotensina-aldosterona[8-10].

Diversos estudos, experimentais e clínicos, demonstraram grande prevenção da remodelação ventricular e redução da mortalidade com o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, evidenciando, assim, a importância desses hormônios no processo de remodelamento e disfunção miocárdica[11, 12]. Outros estudos randomizados, multicêntricos, que avaliaram o efeito dos bloqueadores AT1 da angiotensina II, apresentaram resultados semelhantes. O mesmo pode ser observado em estudos que utilizaram antagonistas da aldosterona, os quais revelaram redução do acúmulo de colágeno no miocárdio e melhora da sobrevida[13, 14]. Mais ainda, observou-se que, entre os pacientes com insuficiência cardíaca e que tiveram redução da mortalidade com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, no grupo com maior sobrevida, metade usava antagonista da aldosterona[15].

Redução do potencial arritmogênico, comum nas cardiopatias com disfunção ventricular importante, também foi demonstrada com o uso de um antagonista da aldosterona, porém com mecanismo ainda não esclarecido[16]. Portanto, a ação dos hormônios efetores do sistema renina-angiotensina-aldosterona na morfologia e na arquitetura miocárdicas é persistentemente estudada e reconhecida como fundamental nesse processo de remodelamento com progressão da disfunção ventricular.

ENDOTELINAS

Associado a essa desordem neuro-hormonal, responsável pelo remodelamento do coração, observou-se o envolvimento das endotelinas. Esses peptídeos são, também, potentes vasoconstritores, que se apresentam na forma de polipeptídeos com 21 aminoácidos[17]. Tais hormônios são liberados por diversas células, como células endoteliais, cardiomiócitos, macrófagos e fibroblastos, tendo ação em diferentes grupos celulares[18-20]. A ação dessas substâncias é efetivada por meio de receptores de membrana ET_A e ET_B[21]. O poder vasoconstritor exercido por esses peptídeos interfere hemodinamicamente com aumento da pós-carga, promovendo sobrecarga ventricular adicional, além de lesar diretamente os miócitos, levando à reparação por fibrose. A endotelina I é a principal participante do processo de remodelamento, embora seja descrito estímulo associado da endotelina III.

Estudos com culturas de diferentes células, incluindo-se fibroblastos, permitiram a identificação de aumento significante da produção de colágeno estimulado pelas endotelinas I e III[22]. Da mesma forma que o sistema renina-angio-

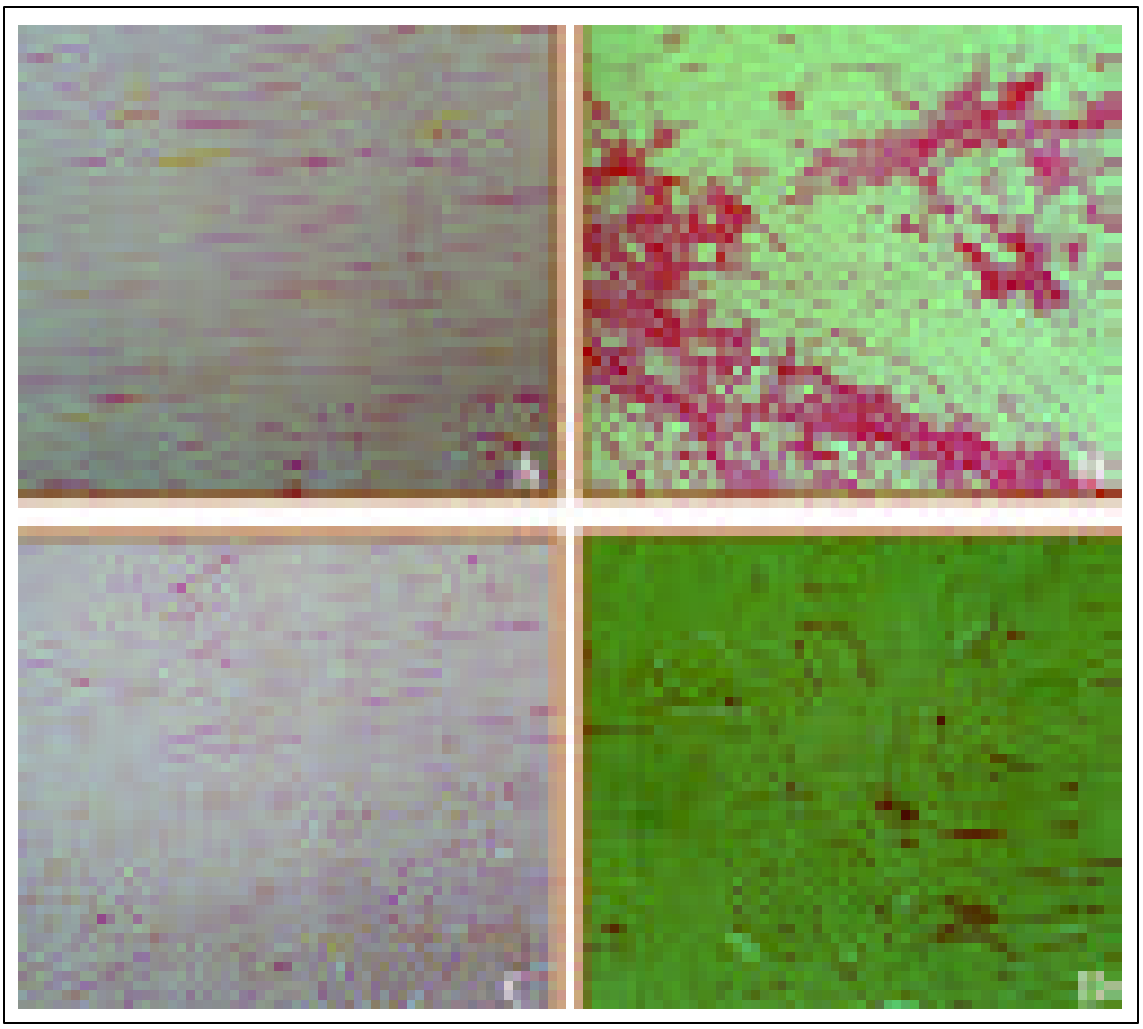

Figura 1. Modelo experimental com infusão crônica de angiotensina II em ratos Sprague Dawley. Cortes de corações corados com "picrosirius red", evidenciando o acúmulo de colágeno, em vermelho, em animais normais (A) e em animais tratados com angiotensina II (B), angiotensina II + espironolactona, um antagonista da aldosterona (C), e angiotensina II + bosentan, um antagonista da endotelina (D).

tensina-aldosterona, pesquisas com modelos animais, com hipertensão pulmonar ou com modelos de cardiomiopatia revelaram acúmulo inadequado de colágeno relacionado às endotelinas[23] (Fig. 1). Tal ação contribui, por sua vez, para o remodelamento miocárdico, com perda da organização estrutural, desorientação das fibras e progressão da disfunção ventricular. Estudos experimentais terapêuticos evidenciaram menor mortalidade e redução da fibrose[24] com o uso de antagonistas da endotelina, além da evidente ativação desses hormônios na insuficiência cardíaca.

A relação entre sistema renina-angiotensina-aldosterona e endotelinas é complexa, tendo sido demonstrado que as endotelinas são capazes de estimular a produção de angiotensina II, tanto por estímulo direto como por aumento da atividade da enzima de conversão da angiotensina I. Por outro lado, o aumento da síntese de endotelina pode ser estimulado pela angiotensina II. O mesmo pode ser observado em relação à aldosterona e às endotelinas, as quais estimulam as respectivas sínteses, reciprocamente[25, 26].

ATIVAÇÃO SIMPÁTICA

A manutenção da integridade da circulação tem como objetivo proteger os órgãos nobres. A redução do enchimento arterial, como ocorre nas situações de baixo débito cardíaco ou em quadros hiperdinâmicos com vasodilatação, promove a sensibilização de mecanorreceptores localizados no ventrículo, nas carótidas, no arco aórtico e nas arteríolas renais, que, por sua vez, levam ao aumento da liberação de epinefrina e norepinefrina. Essas substâncias agem por meio de receptores de membrana alfa e beta centrais e periféricos, tendo como resposta vasoconstrição arterial e venosa, levando ao aumento de pré e pós-carga, além de aumento da freqüência cardíaca. Esses efeitos hemodinâmicos levam ao aumento de consumo de O_2 pelo miocárdio e à piora da função cardíaca.

A translocação de receptores beta-adrenérgicos para o interior das células miocárdicas ou alterações em sua função diminuem a disponibilidade desses receptores, reduzindo, portanto, possível ação inotrópica positiva benéfica do estímulo beta-adrenérgico. Além dos efeitos hemodinâmicos, é conhecida a ação da epinefrina e da norepinefrina na estrutura miocárdica, levando a hipertrofia de miócitos, desorganização das fibras, efeito tóxico direto sobre os miócitos acarretando sua reposição por colágeno, além do estímulo à apoptose, que, pelo mesmo mecanismo, promoveria a fibrose miocárdica. Essa modificação estrutural leva a uma alteração geométrica, com conseqüente progressão da disfunção ventricular.

Estudos clínicos evidenciam claramente a ativação simpática em pacientes com insuficiência cardíaca e sua relação com a piora do estado congestivo dessa população[15]. Por outro lado, estudos terapêuticos randomizados confirmaram o benefício do uso de bloqueadores dos receptores beta no desempenho cardíaco e na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca[27]. Um efeito da ativação simpática, estimulando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, seria outro mecanismo indireto colaborando na disfunção ventricular.

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

A elevação dos peptídeos natriuréticos na insuficiência cardíaca vem sendo extensivamente estudada nos últimos anos, e muito sobre seus efeitos ainda é desconhecido. O peptídeo atrial e o cerebral são os mais evidentes, sendo produzidos no átrio e no ventrículo. A elevação precoce dessas substâncias torna sua quantificação marcador importante na insuficiência cardíaca, tanto no diagnóstico como no prognóstico[28], além de talvez ser um marcador útil na avaliação terapêutica. A relação entre elevação do peptídeo natriurético cerebral e função ventricular vem sendo sugerida, além da relação com o grau de incapacidade ao exercício[29]. A ação natriurética desses hormônios promove a redução do volume circulante, poupando o trabalho miocárdico. Alguns trabalhos experimentais sugerem ação protetora estrutural do miocárdio com prevenção da fibrose e conseqüente preservação da função ventricular[30]. Estudo clínico randomizado mostrou melhora clínica relativa com o uso do peptídeo natriurético cerebral[31] em pacientes com insuficiência cardíaca, sem, entretanto, alterar a mortalidade. Outros estudos estão sendo realizados para confirmar esses achados.

CITOCINAS

Algumas citocinas inflamatórias estão claramente elevadas nos estados congestivos, como é o caso da interleucina-6, da interleucina-1ß e do TNF-alfa. Alguns estudos experimentais sustentam o papel das citocinas na progressão da disfunção ventricular e a conseqüente piora da insuficiência cardíaca e da sobrevida nessa população. Experimentos com ratos transgênicos com produção excessiva de TNF-alfa demonstraram o desenvolvimento de cardiomiopatia nesses animais[32]. Além disso, a administração crônica desse peptídeo apresentou o mesmo efeito, sugerindo, assim, seu papel na disfunção ventricular. O mecanismo pelo qual as citocinas promovem essa alteração na função miocárdica ainda está sob investigação. Alterações na resposta ao estímulo beta-adrenérgico, alterações no equilíbrio do cálcio intracelular, além de alterações na estrutura miocárdica, como hipertrofia de miócitos, estímulo à apoptose e fibrose miocárdica, são possíveis mecanismos pelos quais as citocinas promovem alterações geométricas e funcionais do coração, colaborando para a manutenção e para a progressão da disfunção ventricular. Estudos terapêuticos randomizados com pacientes portadores de cardi-

omiopatia dilatada idiopática sugeriram melhora relativa da função ventricular com o uso da pentoxifilina[33]. Essa substância bloqueia a ação de algumas citocinas, como o TNF-alfa e a interleucina-1ß, mais uma vez sugerindo o papel dessas substâncias nos mecanismos de progressão da disfunção miocárdica.

Portanto, o mecanismo fisiopatológico de manutenção e progressão da disfunção miocárdica agrega uma complexa interação de mediadores, ainda não totalmente esclarecidos, que promove alterações hemodinâmicas e estruturais miocárdicas, levando a modificações do comportamento de células miocíticas e não-miocíticas, além de mudanças na matriz e no sistema de sinais extracelulares.

NEUROHORMONAL ACTIVATION AND VENTRICULAR DYSFUNCTION

FELIX J. A. RAMIRES, FABIO FERNANDES, CHARLES MADY

Despite of all knowledge developed till now about heart failure pathophysiology, it still presents high morbidity and mortality levels. Part of these advances has been described in the last decade with the study of neurohormonal activation and its relationship with myocardial dysfunction. Among these hormones are those of the renin-angiotensin-aldosterone system which have hemodynamic effects as the case for vasoconstriction and salt and water retention, furthermore it participate directly upon myocardial remodeling with worsening of myocardial function. Others involved hormones include endothelial factors as the case for endothelins and also sympathetic nervous system activation, both participating in myocardial dysfunction progression by increasing pre load and after load and by the myocardial structural changes including myocyte hypertrophy, fibrosis and fibers disorder. Some cytokines as TNF-alpha, IL-6 and IL-1ß also participate on the mechanism of myocardial aggression collaborating with the worsening of the cardiac function. The atrial and brain natriuretic peptides are also increased in heart failure, being an early marker for the congestive state. They have demonstrated a hemodynamic protective effect with increased natriuresis. One animal study suggested a prevention upon myocardial fibrosis by brain natriuretic peptide. Therefore, the role of neurohormonal activation in the progression of ventricular dysfunction is well studied but still need a better understanding in order to improve the therapeutic advances already achieved.

Key words: congestive heart failure, fibrosis, left ventricular dysfunction.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:379-85)

RSCESP (72594)-1223

REFERÊNCIAS

1. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. Am J Cardiol 1999;84:354-6.
2. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblast: response to angiotensin II and aldosterone. J Mol Cell Cardiol 1994;26:809-20.
3. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. Am J Physiol 1995;269: E657-E662.

4. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, Sabri A, Trouve P, Wassef M, et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. Hypertension 1995;26:971-8.
5. Brilla CG, Scheer C, Rupp H. Renin-angiotensin system and myocardial collagen matrix: modulation of cardiac fibroblast function by angiotensin II type 1 receptor antagonism. J Hypertens 1997;15:S13-S19.
6. Wolf G, Haberstrog U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. Am J Pathol 1992;140:95-107.
7. Sun Y, Ramires FJA, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. Cardiovasc Res 1997;35:138-47.
8. Sun Y, Weber KT. Fibrosis and myocardial ACE: possible substrate and independence from circulating angiotensin II. J Card Failure 1994; 1:81-9.
9. Lindy S, Turto H, Vitto J. Procollagen proline hydroxylase activity in rat heart during experimental cardiac hypertrophy. Circ Res 1972;30:205-9.
10. Chapman D, Weber KT, Eghbali M. Regulation of fibrillar collagen type I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overloaded rat myocardial. Circ Res 1990;67:787-94.
11. Sun Y, Ratajska A, Weber KT. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and attenuation of myocardial fibrosis by lisinopril in rats receiving angiotensin II. J Lab Clin Med 1995; 126:95-101.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992;327:685-91.
13. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, Reddy HK. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. J Hypertens 1992;10:S87-S93.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.
15. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation 1990;82:1730-6.
16. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhão M, Gruppi CJ, Mady C, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;85:1207-11.
17. Abassi Z, Winaver J, Rubinstein I, Shimada K, Takahashi M, Tanzawa K, et al. Renal endothelin-converting enzyme in rats with congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:S31-S34.
18. Ehrenreich H, Anderson R, Fox C, Rieckman P, Hoffman G, Travis W, et al. Endothelins peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. J Exp Med 1990;172:1741-8.
19. Sakurai T, Goto K. Endothelins: vascular actions and clinical implications. Drugs 1993;46:795-804.
20. Touyz RM, Fareh J, Thibault G, Schiffrin EL. Intracellular Ca^{++} modulation by angiotensin II and endothelin 1 in cardiomyocytes and fibroblast from hypertrophied hearts of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1996;28:797-804.
21. Pierre LN, Davenport AP. Relative contribution of endothelin A and endothelin B receptor to vasoconstriction and small arteries from human heart and brain. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:S74-S76.
22. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res 1993;27:2130-4.
23. Fukuchi M, Giaid A. Expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme mRNA and proteins in failing human heart. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:S421-S423.
24. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. Nature 1996; 384:353-5.
25. Katwa LC, Weber KT. Aldosterone up-regulates expression of ET1, ET3 and ETB receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. J Invest Med 1996;44:378A.
26. Hinson JP, Kapas S, Teja R, Vinson GP. Effect of endothelins on aldosterone secretion by rat zona glomerulosa cells in vitro. J Steroid

Biochem Mol Biol 1991;40:437-9.
27. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334:1349-55.
28. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting. J Am Coll Cardiol 2001;37:379-85.
29. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart J 2001;141:367-74.
30. Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, Nakao K. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. Can J Physiol Pharmacol 2001;79:723-9.
31. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous neseritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1531-40.
32. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Korestsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. Circ Res 1997;81:627-35.
33. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. Circulation 2001;103:1083-8.