
DESENVOLVIMENTO SISTÊMICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CARLOS HENRIQUE DEL CARLO
MARCELO EID OCHIAI
JULIANO NOVAES CARDOSO
MARCELO VILLAÇA LIMA
ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO

Serviço de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular – Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – CEP 05403-904 – São Paulo – SP

A ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona são as principais adaptações neuro-hormonais visando à manutenção da perfusão tecidual nos pacientes com insuficiência cardíaca. Paralelamente à ativação neuro-hormonal, a remodelação ventricular contribui para a progressão da disfunção ventricular. Entretanto, a insuficiência cardíaca não é somente uma doença associada à ativação exagerada do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático. Existem outros sistemas orgânicos que participam do desenvolvimento e da progressão dessa síndrome. A insuficiência cardíaca está associada ao desequilíbrio da expressão de mediadores inflamatórios, tais como o óxido nítrico e as citocinas pró-inflamatórias. A expressão aumentada desses peptídeos apresenta efeito tóxico no miocárdio, contribuindo para a progressão da doença quando a disfunção ventricular está presente, além de apresentar relação com a gravidade da insuficiência cardíaca e com pior prognóstico. Os distúrbios respiratórios são freqüentes nos pacientes com insuficiência cardíaca. A síndrome da apnéia do sono leva ao aumento da ativação neuro-hormonal e à progressão da insuficiência cardíaca. Os hormônios tireoidianos exercem múltiplos efeitos no sistema cardiovascular, sendo associados com a progressão da disfunção ventricular e com a piora da sobrevida. A disfunção renal é freqüente na insuficiência cardíaca e está relacionada com a piora da função ventricular. A ativação do sistema arginina vasopressina na insuficiência cardíaca secreta o hormônio antidiurético (vasopressina), o qual estimula os receptores V2 (levando à hiponatremia dilucional) e V1a (levando a vasoconstrição, hipertrofia das células miocárdicas e efeito inotrópico negativo). A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é complexa, envolvendo múltiplas alterações neuro-hormonais, sistêmicas e imunológicas, as quais contribuem para a progressão dessa síndrome.

Palavras-chave: citocinas, vasopressina, disfunção renal, apnéia obstrutiva do sono.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:222-31)
RSCESP (72594)-1663

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é complexa, com atuação de diferentes sistemas na sua gênese, agravamento e evolução. O papel da aumentada ativação neuro-hormonal e da remodelação cardíaca tem sido freqüente e amplamente discutido, mas a insuficiência cardíaca não é somente uma doença associada à ativação exagerada do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático. Neste trabalho é discutida a participação de outros sistemas em portadores de insuficiência cardíaca, que podem desencadear ou agravar a insuficiência cardíaca. Será dado destaque para o papel das citocinas, dos distúrbios respiratórios, da função renal e da vasopressina na insuficiência cardíaca.

PAPEL DAS CITOCINAS NO DESENVOLVIMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca podem ser parcialmente explicados pelo conjunto de mecanismos compensatórios utilizados pelo organismo para corrigir a redução do débito cardíaco na insuficiência cardíaca. O sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona são as principais adaptações neuro-hormonais visando à manutenção da perfusão tecidual, pelo aumento da contratilidade miocárdica, pela expansão volêmica e pela vasoconstrição periférica, com redistribuição do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais. Entretanto, sabe-se que outros sistemas neuro-hormonais estão ativados na insuficiência cardíaca, contribuindo para sua fisiopatologia: vasopressina, peptídeos natriuréticos e endotelina. Além desses mecanismos, a insuficiência cardíaca está associada ao desequilíbrio da expressão de mediadores inflamatórios, tais como óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa], interleucina-6 [IL-6], IL-1 beta e IL-2).

O interesse crescente em entender o papel das citocinas pró-inflamatórias nos pacientes com insuficiência cardíaca decorre da simples observação de que muitos aspectos da síndrome podem ser explicados pelos conhecidos efeitos biológicos dessas moléculas. O simples fato de que quando presentes em altas concentrações podem produzir quadros que mimetizam a insuficiência cardíaca, incluindo disfunção ventricular, remodelação cardíaca, modificação de expressão gênica com aumento dos genes fetais e cardiomiopatia, permite propor, ao lado da hipótese neuro-hormonal, a hipótese citocina para a insuficiência cardíaca¹. Essa hipótese é fundamentada, pelo menos

em parte, nos resultados dos efeitos tóxicos que as citocinas exercem sobre o coração e a circulação. A hipótese da citocina não implica que esses peptídeos causem a insuficiência cardíaca por si próprias, mas que sua expressão aumentada possa contribuir para a progressão da doença, quando a disfunção ventricular está presente. Dessa forma, as citocinas, muito semelhante aos neuro-hormônios, representam um mecanismo biológico que seria responsável pela progressão da insuficiência cardíaca nos pacientes com disfunção ventricular.

As citocinas são moléculas protéicas produzidas por vários tipos celulares em resposta a uma variedade de estímulos e estão intimamente envolvidas na mediação da resposta imune.

A elevação dos níveis circulantes de TNF-alfa, em pacientes com insuficiência cardíaca grave, foi descrita inicialmente por Levine e colaboradores.² A elevação dos níveis de TNF-alfa correlaciona-se com a gravidade da insuficiência cardíaca expressa pela sua classe funcional³. O TNF-alfa parece desempenhar papel mais importante em alguns pacientes, participando da gênese da caquexia cardíaca, reconhecido indicador de mau prognóstico. Nos pacientes com desnutrição, os níveis elevados de TNF-alfa foram importantes preditores da perda de peso.

A produção do TNF-alfa na insuficiência cardíaca ocorre em sua maior parte no coração, e os estímulos para sua expressão não são totalmente compreendidos. Existem evidências de que a sobrecarga de volume e a sobrecarga de pressão estejam associadas com elevação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa⁴. A inflamação também é uma importante fonte de produção de TNF-alfa pelas células mononucleares no sangue periférico, e está associada a risco aumentado de insuficiência cardíaca⁵. A produção local de TNF-alfa parece apresentar efeito tóxico no miocárdio,^{6,7} podendo explicar sua associação com pior prognóstico. A relação entre níveis elevados de TNF-alfa e prognóstico na insuficiência cardíaca foi demonstrada no "Vesnarinone Trial" (VEST)⁸. Esse estudo envolveu 1.200 pacientes com insuficiência cardíaca avançada, com seguimento de 55 semanas. Os pacientes com níveis basais elevados de TNF-alfa apresentaram associação com aumento de mortalidade.

O TNF-alfa também parece ser capaz de prever o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes idosos. Em uma amostra de 732 pacientes idosos do "Framingham Heart Study", sem história prévia de insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio e com seguimento médio de 5,2 anos, foi observado aumento de 60% no risco de insuficiência cardíaca para cada tercil de aumento na produção espontânea de TNF-alfa pelas célu-

las mononucleares do sangue periférico⁵.

A interleucina-6 é outra citocina pró-inflamatória que está elevada nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica e tem estado associada à intensidade dos sintomas, com níveis mais elevados nos pacientes com classe funcional pior, naqueles com maior disfunção ventricular esquerda e nos com pior prognóstico^{9,10}.

O mecanismo pelos quais a interleucina-6 exerce seus efeitos deletérios necessita ainda ser elucidado, havendo evidências iniciais de que esteja envolvida no desenvolvimento de hipertrofia ventricular.

Os dados para a interleucina-6 não foram tão homogêneos quanto os do TNF-alfa, com pesquisas demonstrando elevação conforme o quadro funcional, ao lado de outras que demonstram níveis elevados, mas indicam que nas formas mais graves os níveis não são tão elevados como nas formas mais iniciais^{3,11}.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

Os distúrbios respiratórios são freqüentes nos pacientes com insuficiência cardíaca, que, entretanto, por estarem dormindo, na maioria das vezes não os percebem.

As manifestações mais comuns são a síndrome da apnéia do sono e os distúrbios periódicos ou oscilatórios da respiração, que acontecem no período de vigília e também durante o sono¹².

A síndrome da apnéia do sono é caracterizada por pelo menos 10 a 15 períodos de apnéia e hipopnéia por hora durante o sono, associada a um dos sintomas como: roncos, dispnéia noturna, cefaléia matinal e sono excessivo durante o dia¹³. Existem duas formas de apresentação: a apnéia obstrutiva do sono e a apnéia central do sono.

Apnéia obstrutiva do sono

A apnéia obstrutiva e a hipopnéia são resultados do completo ou parcial colapso do estreitamento da faringe, aparecendo como uma das causas de insuficiência cardíaca, porém ainda há controvérsias sobre sua importância¹³. O esforço respiratório contra o colapso da faringe causa a redução abrupta da pressão intratorácica, aumentando a pressão transmural do ventrículo esquerdo (pós-carga). Ainda, o aumento do retorno venoso gerado por essa queda de pressão contribui para a distensão do ventrículo direito, diminuindo o enchimento do ventrículo esquerdo (pré-carga).

Durante a apnéia, a hipercapnia e a hipóxia são responsáveis pelo aumento da estimulação simpática, exacerbando ainda mais a já aumentada estimulação pela disfunção ventricular. Essa ativação promove ou exagera a vasoconstrição, o

aumento da resistência vascular periférica e pulmonar, o aumento da freqüência cardíaca e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsável pela retenção de sódio e água e piora da insuficiência cardíaca. Ao lado dessas alterações, a falência ventricular pode provocar necrose miocárdica e apoptose, predispondo arritmias e aumentando a mortalidade. Diferentemente de pacientes sem apnéia obstrutiva do sono, os distúrbios respiratórios durante o sono aumentam o consumo de oxigênio do miocárdio, acentuando ainda mais as alterações hemodinâmicas próprias da insuficiência cardíaca.

É preciso ainda considerar que os mecanismos neuro-hormonais estão envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca. Pacientes com apnéia obstrutiva do sono têm baixa disponibilidade de fator relaxante derivado do endotélio, precursor do óxido nítrico, importante agente vasodilatador. Durante o período de hipóxia, hormônios vasoconstritores são estimulados, como o fator de crescimento endotelial. Quanto maior o período de apnéia e o grau de hipóxia, maior a concentração desses hormônios no plasma, que podem promover o aumento da pressão arterial sistêmica. Essa estimulação aumentada, nos pacientes com apnéia obstrutiva do sono, está com freqüência associada à ausência do descenso noturno fisiológico da pressão arterial sistêmica em pacientes hipertensos, reconhecido como um fator de risco independente para a hipertrofia ventricular esquerda.

Os efeitos cardiovasculares da apnéia obstrutiva do sono não se limitam ao período noturno. O sistema nervoso simpático continua exacerbado durante o dia, contribuindo para a manutenção da hipertensão arterial sistêmica e das alterações descritas, mesmo após o término do período de hipóxia.

Quanto ao tratamento, ainda não há evidências de que medicações para a insuficiência cardíaca tenham influência na melhora da apnéia obstrutiva do sono e, ao contrário, não há grandes estudos que comprovem que o tratamento da apnéia obstrutiva do sono melhore a sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca. A principal intervenção para a apnéia obstrutiva do sono ainda é o uso de CPAP durante a noite para os pacientes sintomáticos (períodos de apnéia e hipopnéia maiores que 30 por hora durante o sono)¹⁴. Não há evidência de que o uso do CPAP para pacientes assintomáticos traga benefício.

Apnéia central do sono

É reconhecida clinicamente pela respiração de Cheyne-Stokes¹⁵. Esse tipo de distúrbio respiratório tem alta prevalência entre os pacientes com insuficiência cardíaca, e está associado a pior prog-

nóstico. Caracteriza-se por períodos de apnéia e hipopnéia de origem central, alternando-se com períodos de hiperventilação. Diferente da apnéia obstrutiva do sono, a apnéia central é consequência e não causa de insuficiência cardíaca, mas pode contribuir e muito para sua acentuação.

Os períodos de hiperventilação são decorrentes da estimulação de receptores pulmonares diante de congestão sistêmica. Após esse período, há um período de apnéia, decorrente de redução da PaCO₂ abaixo dos níveis responsáveis pela estimulação de outra ventilação espontânea, persistindo até que novamente ocorra a elevação da PaCO₂ capaz de provocar novo ciclo respiratório. Em pacientes com congestão e redução da complacência pulmonar, o aumento do esforço respiratório nos períodos de apnéia causa diminuição da pressão intratorácica e aumento da pressão do ventrículo esquerdo, como na apnéia obstrutiva do sono, com as mesmas consequências hemodinâmicas. Também aumenta a ativação do sistema nervoso simpático, a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca, aumentando o consumo de oxigênio pelo miocárdio e a falência ventricular esquerda.

A principal consequência da apnéia central do sono é o aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, tanto pela tradução da gravidade da doença como pelos efeitos adversos hemodinâmicos¹⁶. É um marcador importante para o desenvolvimento de arritmias, associado, dessa maneira, a aumento do risco de morte¹⁵.

Como a apnéia central do sono é uma manifestação da insuficiência cardíaca, seu tratamento consiste no ajuste medicamentoso dessa síndrome. A suplementação de oxigênio noturno é importante para o controle da hipóxia relacionada com a apnéia, diminuindo os níveis de noradrenalina.¹⁷ Em um estudo prospectivo de cinco dias, o uso de teofilina reduziu os sintomas da apnéia central do sono, mas não demonstrou benefício na melhora da fração de ejeção ventricular ou na qualidade de vida, além de ser uma medicação com potencial risco arritmogênico¹⁸.

O único tratamento disponível que promoveu melhora hemodinâmica foi o CPAP. Em pacientes com insuficiência cardíaca, esse equipamento aumenta a pressão diastólica final, diminui a pós-carga pelo aumento da pressão intratorácica e reduz a ativação simpática. O CPAP, por meio da diminuição do retorno venoso, promove diminuição da pré-carga, melhorando o trabalho cardíaco.

Distúrbios periódicos ou oscilatórios da respiração

Respiração periódica é definida como aumento e diminuição regular do volume total respiratório

em repouso no período de vigília, sem períodos de apnéia. Foi documentada em 64% dos pacientes com insuficiência cardíaca, e, quando presente, é identificada como fator de pior prognóstico para essa população¹⁹. É consequência da estimulação dos receptores J intrapulmonares pela elevação da pressão capilar pulmonar.

Vários são os mecanismos envolvidos nesse distúrbio respiratório: aumento da pressão de enchimento do átrio esquerdo, ativando receptores envolvidos na ventilação; congestão capilar pulmonar subclínica, estimulando os receptores J e alterando a resposta ventilatória; interações neuromusculares e neuro-hormonais, pela ativação dos músculos periféricos envolvidos na respiração; e baixa perfusão carotídea, decorrente de hipóxia ou baixo débito cardíaco.

Dentre todas, não há uma causa específica para a variação da respiração em pacientes com insuficiência cardíaca. Acredita-se que o aumento da pressão atrial esquerda seja o principal fator. Oscilações no tempo de enchimento e na pressão do átrio esquerdo estão relacionadas com a magnitude do envolvimento respiratório. Olson e colaboradores¹² tentaram comprovar essa hipótese, administrando nitroprussiato de sódio para pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV portadores de respiração periódica, fazendo com que a diminuição da pressão capilar pulmonar promovesse diminuição da oscilação ventilatória e conseqüente aumento do volume respiratório. Além disso, perceberam que a diminuição da pressão de enchimento do átrio esquerdo promoveu aumento no débito cardíaco, como era esperado.

Apesar do resultado positivo, poucos pacientes foram estudados e ainda não existem estudos randomizados nesse tema.

TIREÓIDE

Os hormônios tireoidianos exercem múltiplos efeitos no sistema cardiovascular, com consequências hemodinâmicas principalmente nos pacientes com insuficiência cardíaca. A tiroxina (T₄) e a triiodotironina (T₃) são os hormônios ativos da tireóide.

Aproximadamente 20% do T₃ é produzido na tireóide, enquanto toda a produção de T₄ é feita pela glândula. O restante do T₃ é produzido fora da glândula e é obtido por metabolização do T₄. É importante salientar que os miócitos do coração não fazem essa metabolização e não captam o T₄, pois possuem apenas receptores específicos para o T₃, sendo, portanto, esse o hormônio ativo que interfere no sistema cardiovascular.

Em experimentos com animais, o T₃ facilitou o transporte de íons como sódio, potássio e cálcio para dentro dos miócitos do coração, promovendo

do a contração miocárdica. Ainda, foi responsável pela expressão gênica de células estruturais do coração, contribuindo para o inotropismo e o cronotropismo cardíacos²⁰.

O T₃ aumenta o débito cardíaco pelo aumento do inotropismo e do cronotropismo, além de diminuir a resistência vascular periférica pelo relaxamento da camada muscular arterial por meio de seus receptores nos vasos sanguíneos.

Sendo assim, o hipertireoidismo cria um estado hiperdinâmico, aumentando o trabalho cardíaco e a frequência cardíaca, predispondo a taquicardias, e reduzindo a contratilidade ventricular. O hipotireoidismo está associado com a diminuição do volume ejetado e da contratilidade ventricular e com o aumento da resistência vascular periférica.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, alterações no metabolismo dos hormônios tireoidianos foram identificadas como fator de risco para progressão da disfunção ventricular e aumento da mortalidade²¹. A relação entre a função ventricular e a concentração de hormônios tireoidianos caracteriza a chamada “síndrome do T₃ baixo”, que corresponde à principal alteração das provas tireoidianas em pacientes hospitalizados. O achado de valores baixos de T₃ com TSH normal ou reduzido é conhecido como síndrome da doença não-tireoidiana. Em condições críticas, essa síndrome pode evoluir com queda dos níveis de T₄ total e elevadas taxas de mortalidade em 50% a 80% dos casos internados em unidades de terapia intensiva²².

Na insuficiência cardíaca avançada, baixos níveis de T₃ são encontrados na maioria dos estudos e estão associados com pior prognóstico. A identificação desses pacientes pode contribuir para a estratificação de risco durante a evolução.

O RIM E O CORAÇÃO

A interação entre o coração e o rim tem recebido cada vez mais atenção por parte dos pesquisadores. A presença de aterosclerose coronariana em pacientes em diálise crônica tem sido descrita²³. Entretanto, neste artigo será enfocada a função renal na insuficiência cardíaca.

A prevalência de disfunção renal na insuficiência cardíaca ocorre em cerca de 30% dos pacientes e tem sido relacionada a pior prognóstico²⁴. Alguns pesquisadores denominam essa situação de síndrome cardiorenal²⁵. Entretanto, disfunção renal é uma síndrome de várias causas, que dependem muito do momento da insuficiência cardíaca.

Em estágios iniciais da insuficiência cardíaca, a piora da função renal é de pequena intensidade (aumento de 0,3 mg/dl), e está relacionada a fatores de risco como diabetes melito e hipertensão arterial e com o uso de medicações como inibido-

res da enzima de conversão.

Em estágios mais avançados, a piora da função renal está associada ao uso excessivo de diuréticos ou à ocorrência de baixo débito cardíaco.

Freqüentemente a descompensação da insuficiência cardíaca apresenta-se como hipervolemia. De fato, a maioria dos pacientes apresenta pressão capilar pulmonar aumentada. Por vezes é necessário o uso de diurético de alça, de grande potência e em altas doses.

Nos pacientes com hipervolemia clínica, provavelmente a piora da função renal decorrente do baixo débito cardíaco é a mais freqüente. A situação clínica que desenha esse quadro é a de congestão pulmonar (dispnéia ao repouso, dispnéia paroxística noturna e ortopnéia), sistêmica (estase jugular, hepatomegalia, refluxo hepatojugular, ascite e edema de membros inferiores) e de baixo débito (má perfusão periférica, confusão mental, e aumento da uréia e da creatinina sérica)²⁶. Assim, o tratamento específico do aumento da uréia e da creatinina com suspensão de diuréticos, infusão de volume e suspensão de inibidores da enzima conversora da angiotensina e de bloqueadores dos receptores da angiotensina são pouco efetivos e não são adequados em situação de hipervolemia e de necessidade de vasodilatadores. A prioridade deve ser o aumento do débito cardíaco.

Para melhora do débito, pode-se usar ou drogas inotrópicas ou vasodilatadoras. Drogas vasodilatadoras endovenosas têm grande capacidade de aumentar o débito cardíaco e, conseqüentemente, de melhorar a função renal. A nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio têm sido recomendados e estão disponíveis na maioria dos serviços hospitalares; entretanto, o uso dessas drogas é limitado quando a hipotensão arterial está presente e como regra necessita de monitorização invasiva da pressão arterial e da pressão de artéria pulmonar. A nesequitada apresenta resultados satisfatórios para a melhora do débito cardíaco, contudo sua disponibilidade ainda é aguardada em nosso meio.

A droga mais acessível e com excelente resposta clínica é a dobutamina, com recuperação rápida da função renal, o que permite o uso intensivo de vasodilatadores orais. Entretanto, por causa de sua associação com o aumento da mortalidade, existe resistência a seu uso. Redução da mortalidade é obtida em nosso Serviço com a utilização de dobutamina para melhora do débito cardíaco, com conseqüente redução dos níveis de uréia e de creatinina. Quando isso ocorre, pode-se iniciar um esquema intensivo de vasodilatação oral com a associação de inibidor da enzima conversora da angiotensina, hidralazina e bloqueador do receptor de angiotensina. Além disso, com a função renal recuperada, o uso intensivo de diurético pode

controlar a congestão tanto pulmonar como sistêmica. Com o débito cardíaco e as pressões de enchimento estabilizadas, a dobutamina pode ser retirada.

A disfunção renal, portanto, é freqüente na insuficiência cardíaca e relacionada a pior prognóstico (Fig. 1). Sua abordagem depende da situação clínica que ocorreu. Em situações mais avançadas, a piora da função renal em geral indica baixo débito cardíaco. Nesse quadro, a melhora da função renal depende da melhora do débito cardíaco.

VASOPRESSINA

Na insuficiência cardíaca ocorre ativação do sistema neuro-hormonal, dentre eles do sistema arginina-vasopressina²⁷, que tem a função de secretar o hormônio antidiurético também conhecido como vasopressina. Esse hormônio é produzido pelo hipotálamo e transportado por axônios nervosos até a hipófise posterior, de onde é secretado para o sangue e liberado em resposta à hipovolemia e à hipernatremia²⁸, regulando a quantidade

de água corporal e o nível da pressão sanguínea. O controle da liberação da vasopressina é causado por estímulos osmóticos e não-osmóticos. Mudanças na osmolaridade plasmática são sentidas pelos osmorreceptores cerebrais, sendo um potente estímulo para a liberação de vasopressina. Estímulos não-osmóticos, como as mudanças na pressão arterial e na pressão intracardíaca, são sentidos por barorreceptores na aorta, na carótida e no rim e também causam a liberação de vasopressina. A ativação do sistema vasopressina em conjunto com a ativação do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona ajudam a preservar a pressão circulatória pela vasoconstrição e mantêm estável o volume circulatório pela retenção de água pelos rins. Fortes evidências indicam que o estímulo simpático também é muito importante para ativar a liberação da vasopressina²⁹. Dois tipos de receptores são estimulados pela vasopressina: receptores V2 e V1a. Os receptores V2, localizados no ducto coletor renal, quando são ativados estimulam a absorção de água

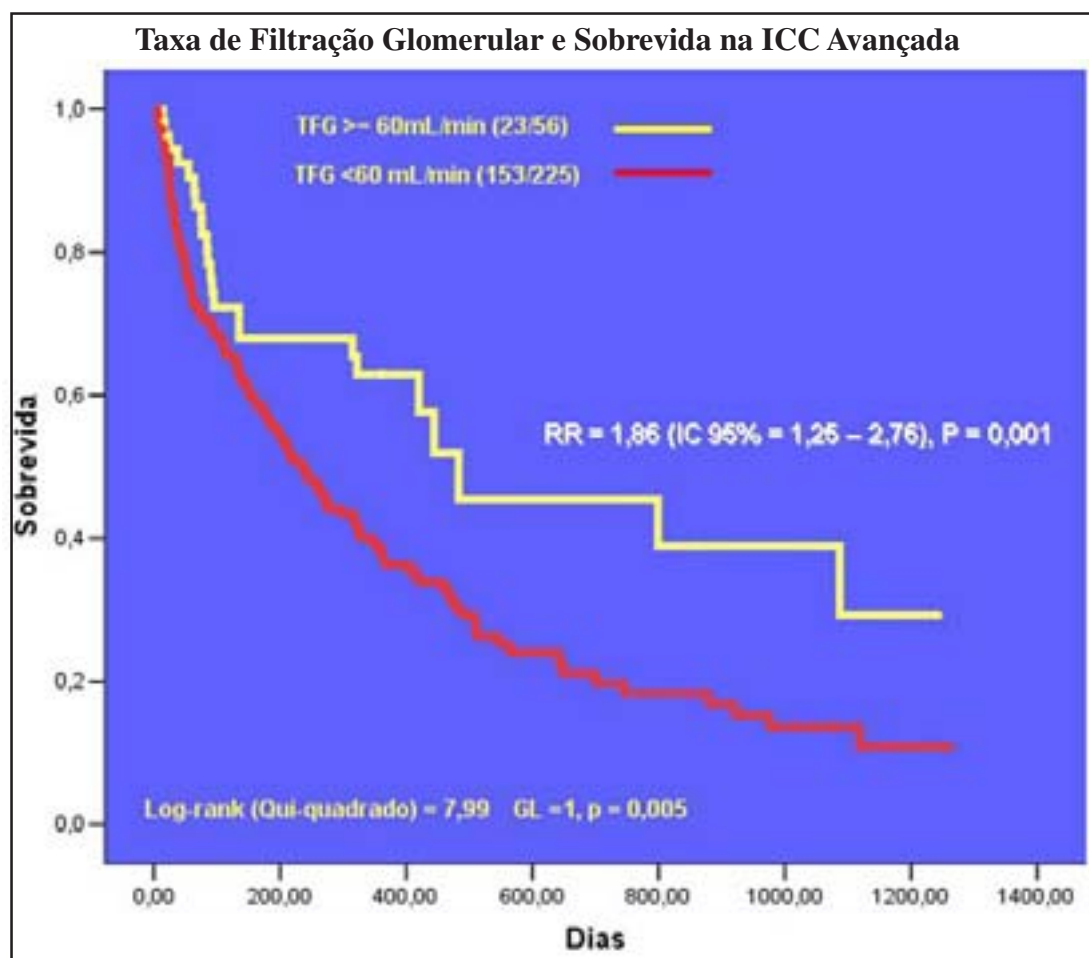


Figura 1. Pacientes com redução do “clearance” de creatinina apresentam pior evolução que aqueles com função renal preservada.

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TFG = taxa de filtração glomerular.

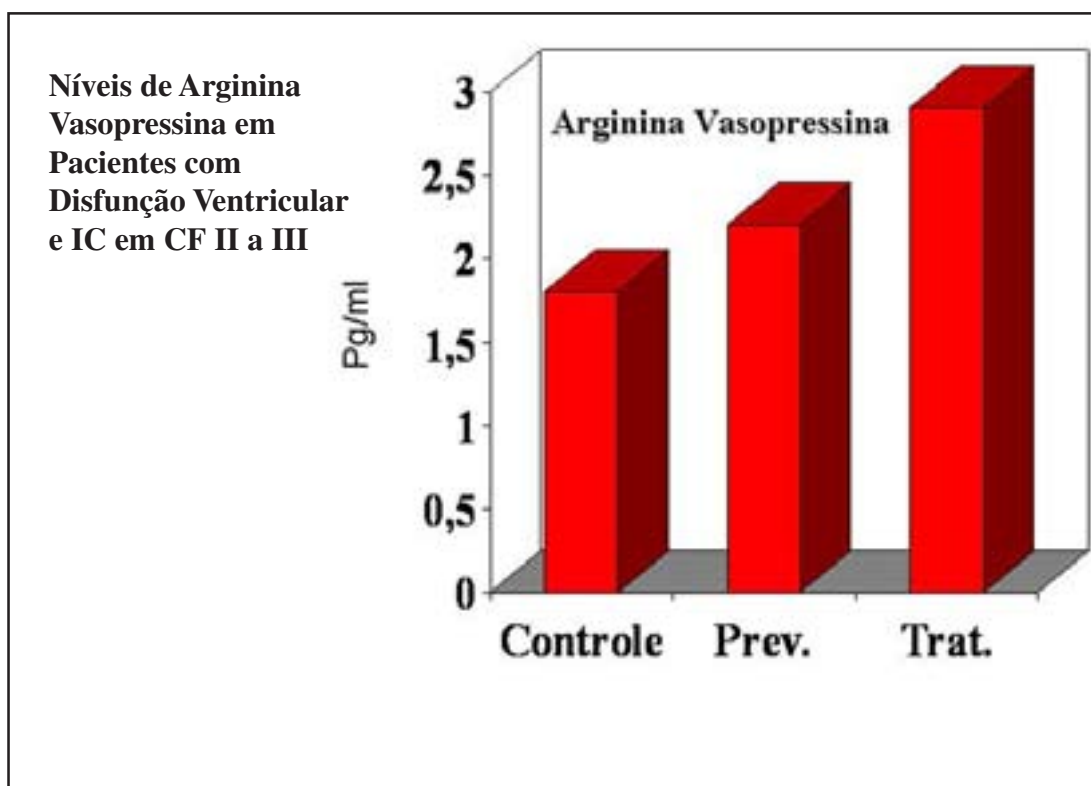


Figura 2. Quanto maior o nível de vasopressina, pior o prognóstico dos portadores de insuficiência cardíaca.³¹

IC = insuficiência cardíaca; CF = classe funcional; Prev.= prevenção; Trat. = tratamento.

livre, aumentando o volume intravascular, o que causa hiponatremia dilucional³⁰. Os receptores V1a, localizados no músculo liso vascular e no miocárdio, quando são ativados causam vasoconstrição e hipertrofia das células miocárdicas e potencialmente levam a efeito inotrópico negativo. A vasopressina, ao estimular os receptores V1a, também aumenta a resistência vascular periférica, a pós-carga e a vasoconstrição coronariana, o que pode causar isquemia miocárdica²⁹.

Nos pacientes com disfunção ventricular, o baixo débito cardíaco irá sensibilizar os barorreceptores ativando a liberação de vasopressina; portanto, nesses pacientes com insuficiência cardíaca, o nível plasmático de vasopressina está elevado³¹, sendo proporcional à gravidade (Fig. 2) da doença e preditor de maior mortalidade^{27, 32}.

Os medicamentos que demonstraram maior impacto na redução da mortalidade em insuficiência cardíaca têm em comum a característica de bloquear o eixo neuro-humoral, mais especificamente o sistema simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Atualmente alguns grupos de pesquisa têm desenvolvido novas drogas que antagonizam o sistema da vasopressina, dentre elas: tolvaptan e lixivaptam, antagonistas seletivos dos

receptores V2, e conivaptan, antagonista dos receptores V1a e V2. O tolvaptan, o antagonista da vasopressina mais estudado na insuficiência cardíaca, ao bloquear o receptor V2 no rim aumenta significativamente a produção de urina diluída, causa perda ponderal, diminui a osmolaridade urinária e aumenta o sódio sérico. Entretanto, o uso do tolvaptan não alterou a mortalidade e a re-hospitalização a longo prazo quando comparado ao placebo, mas a curto prazo melhora a dispnéia, levando a maior perda de peso e reduzindo a necessidade de furosemida, além de não piorar a função renal. Apesar de não ter impacto na mortalidade a longo prazo, os inibidores da vasopressina (tolvaptan) tornam-se atrativos na fase aguda da descompensação para controle dos sintomas³³⁻³⁵.

Como exposto, a fisiopatologia da insuficiência cardíaca é complexa e envolve, além das alterações cardíacas, as alterações sistêmicas. Essas alterações sistêmicas reconhecidamente contribuem para o agravamento da insuficiência cardíaca; entretanto, o controle dessas alterações não tem sido acompanhado de redução da mortalidade dos pacientes. Mas estudos são necessários para determinar o real papel das complexas alterações sistêmicas na fisiopatologia da insuficiência cardíaca.

SYSTEMIC DEVELOPMENT OF HEART FAILURE

CARLOS HENRIQUE DEL CARLO
MARCELO EID OCHIAI
JULIANO NOVAES CARDOSO
MARCELO VILLAÇA LIMA
ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO

The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system activation are the main neurohormonal adaptations, aiming to the maintenance of tissue perfusion in patients with heart failure. Parallel to neurohormonal activation, the ventricular remodeling contributes to the progression of ventricular dysfunction. However, heart failure is not only a disease associated with exaggerate activation of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic systems. There are other organic systems that participate in the development of this syndrome. Heart failure is associated with an unbalance in the expression of inflammatory mediators, as nitric oxide and the pro-inflammatory cytokines. The enhanced expression of these peptides has a toxic effect on the myocardium, which contributes with the progression of this disease when ventricular dysfunction is present, besides the relationship with the severity of heart failure and poor prognosis. Respiratory changes are frequent in heart failure patients. The sleep apnea syndrome leads to increased neurohormonal activation and progression of heart failure. The thyroid hormones have multiple effects in the cardiovascular system, which are associated with the progression of ventricular dysfunction and poor survival. Renal dysfunction is frequent in heart failure and it is related with the worsening of ventricular function. The activation of arginine vasopressin system in heart failure secretes the antidiuretic hormone (vasopressine), which stimulates the V2 (leading to dilutional hyponatremia) and V1a receptors (leading to vasoconstriction, hypertrophy of myocardial cells and negative inotropic effect). The pathophysiology of heart failure is complex and involves multiple neurohormonal, systemic and immunologic changes, which contributes to the progression of this disease.

Key words: cytokines, vasopressin, renal dysfunction, obstructive sleep apnea.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:222-31)
RSCESP (72594)-1663

REFERÊNCIAS

1. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail.* 1996 Sep;2(3):243-9.
2. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41.
3. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1201-6.
4. Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jul;36(1):208-12.
5. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circu-*

- lation. 2003;107:1486-91.
6. Bryant D, Becker L, Richardson J, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998;97:1375-81.
 7. Franco F, Thomas GD, Giroir B, et al. Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1999;99:448-54.
 8. 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.
 9. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:391.
 10. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1587-93.
 11. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, et al. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J*. 2002;23:70-8.
 12. Olson TP, Frantz RP, Snyder EM, et al. Effects of acute changes in pulmonary wedge pressure on periodic breathing at rest in heart failure patients. *Am Heart J*. 2007;153:104e1-104e7.
 13. Bradley TD, Floras JS, Phil D. Sleep apnea and heart failure part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1671-8.
 14. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:1435-40.
 15. Bradley TD, Floras JS, Phil D. Sleep apnea and heart failure part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-6.
 16. Mared L, Cline C, Erhardt L, et al. Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalized for heart failure. *Respir Res*. 2004;5:14.
 17. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, et al. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J*. 1998;19:922-8.
 18. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:562-7.
 19. Mortara A, Sleight P, Pinna G D, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation*. 1997;96:246-52.
 20. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid*. 2002;12(6):511-5.
 21. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid*. 1997;7(1):125-32.
 22. Peeters RP. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-11.
 23. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003 Apr;325(4):163-7.
 24. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85:1110-3.
 25. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of co-morbid renal insufficiency. *Am J Med*. 2006;119(12A):S17-S25.
 26. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287:628-40.
 27. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.
 28. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol*. 2003;58:1-17.
 29. Orlandi C, Zimmer CA, Gheorghide M. Role of vasopressin antagonists in the management of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2005;2:131-9.
 30. Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:538-43.
 31. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-9.
 32. Rouleau JL, Packer M, Moye L, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in pa-

- tients with anacute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:583-91.
33. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of Tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled study. *JAMA.* 2004;291:1963-71.
34. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA.* 2007;297:1319-31.
35. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. *JAMA.* 2007;297:1332-43.