

## Choque cardiogênico e inflamação

HUGO TANNUS FURTADO DE MENDONÇA FILHO

Hospital Pró-Cardíaco e Hospital Instituto Nacional do Cancer

Nas últimas décadas, algumas tentativas de classificação do choque circulatório visaram correlação etiológica, propondo auxílio na abordagem terapêutica. É evidente o avanço a partir da monitoração hemodinâmica invasiva quanto ao entendimento do comportamento circulatório e respiratório destes pacientes, embora seja hoje questionável a efetividade deste método quanto a impacto sobre resultados. Assim, determinados “perfis hemodinâmicos” foram utilizados durante anos no diagnóstico diferencial de choque (hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo e distributivo ou séptico). Com o progressivo entendimento dos mecanismos envolvidos na deflagração e propagação do processo inflamatório sistêmico, esta conveniente classificação dos síndromes de choque circulatório vem tendo seu significado clínico questionado, especialmente quando evolui para a disfunção orgânica múltipla. Por exemplo, se um paciente desenvolve choque no curso de Infarto

Agudo do Miocárdico é previsível a detecção de baixos valores de débito cardíaco, elevadas pressões de enchimento cavitário (pressões venosa central e pós oclusão de artéria pulmonar) e altas resistências vasculares. Entretanto, em algum momento de sua evolução é possível notar gradativa alteração no sentido do choque distributivo, com redução no volume circulante efetivo, elevação expressiva do débito cardíaco e queda nas pressões de enchimento e nos valores de resistência vascular. Esta condição “hiperdinâmica\*” é frequentemente associada a expressão clínica e laboratorial de inflamação sistêmica como febre, leucocitose, elevados níveis elevados de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação. Embora em certos pacientes primariamente cardiogênicos seja possível recuperar microorganismos a partir de espécimens orgânicos e esclarecer diagnóstico de infecção, outros demonstram culturas persistentemente negativas.

Segundo conceitos atuais <sup>28</sup>, tais pacientes cumprem nesta fase critérios diagnósticos de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica tendo no quadro cardiológico agudo seu deflagrador. Recentemente, Parrillo propõe uma classificação que contempla interrelações entre diversas formas de choque, um modelo que reflete melhor os cenários clínicos reais <sup>16</sup>.

Embora a evolução para choque a partir de IAM seja reconhecidamente multifatorial, acumulam-se evidências do envolvimento do estresse oxidativo e mediadores inflamatórios neste processo <sup>1</sup>. Como esta área vem sob intensa exploração investigacional, é comum encontrarem-se experimentos com resultados aparentemente conflitantes e o caminho para seu entendimento nem sempre tem curso linear. Na intenção de auxiliar ao cardiologista clínico interessado no tema, selecionamos alguns pontos que podem servir como estímulo ao aprofundamento neste campo de estudos em franca expansão.

## NEUTRÓFILOS E MOLÉCULAS DE ADESÃO

Frequentemente há elevação na contagem de neutrófilos associada a infarto agudo do miocárdio <sup>2</sup>. Embora não esteja bem estabelecida a relação causa e efeito, há alguns anos leucócitos são reconhecidos como importantes potencializadores do dano isquêmico miocitário, contribuindo com obstrução microvascular e geração de metabólitos citotóxicos <sup>3</sup>. De um lado o neutrófilo atua como causador do dano miocárdico, mediando alterações vasculares coronarianas e subsequente sofrimento celular - e sua contagem em sangue periférico correlaciona-se à intensidade deste processo. Por outro lado, a neutrofilia ocorre como conseqüência, em resposta à necrose miocárdica, como um potente estímulo de reação de fase aguda que é associado a resposta inflamatória local e sistêmica <sup>4</sup>, à gravidade da doença coronariana, reinfarcto e mortalidade intrahospitalar <sup>5</sup>. Há evidências claras da infiltração do miocárdio isquêmico por neutrófilos, um componente central na chamada resposta inflamatória pós-IAM. Uma vez ativados os neutrófilos alteram a sua forma e aderem ao endotélio vascular elevando a resistência e limitando a dilatação de arteríolas coronarianas e, eventualmente, causando isquemia adicional <sup>6</sup>. Ainda, neutrófilos sob isquemia-reperusão liberam radicais livres derivados de oxigênio que são tóxicos ao miócito <sup>7</sup>. Interagindo com células inflamatórias residentes, os neutrófilos promovem a liberação de enzimas lisossômicas e metabólitos do ácido aracdônico, o que pode resultar em elevação da

resistência arterial coronariana. Alguns autores argumentam que estas reações poderiam causar arritmias de reperusão e disfunção contrátil pós-isquêmica - "myocardial stunning" <sup>8</sup>. Kyne e cols. demonstraram que a presença de neutrofilia (> 65%) nas primeiras 12 horas do início dos sintomas coronarianos é fortemente associada ao desenvolvimento de choque cardiogênico nos 4 dias seguintes. Este efeito não foi influenciado pelo tratamento com inibidores de enzima conversora ou mesmo pela idade dos pacientes. Os autores sugerem inclusive a adoção de estratégias de reperusão e suporte circulatório mais agressivas, visando redução de risco de falência cardíaca no grupo de pacientes apresentando neutrofilia relativa <sup>9</sup>. Entretanto, num modelo experimental de isquemia-reperusão não houve atenuação da disfunção ventricular em cães sob profunda neutropenia <sup>10</sup>.

Avançando no entendimento destes mecanismos fisiopatológico, Jolly e cols. <sup>11</sup> e Curtis <sup>12</sup> puderam demonstrar redução na área de infarto após inibição da adesão de neutrófilos. Neste sentido vem sendo estudado o papel de moléculas de adesão intercelular (ICAM) cujo papel vem sendo descrita em diferentes condições patológicas <sup>15</sup>.

Em modelos de isquemia-reperusão miocárdica, Yamazaki pôde demonstrar não apenas sua expressão mas também a limitação do tamanho do infarto após tratamento com anticorpos monoclonais <sup>13</sup>. Shyu e cols. confirmaram o importante papel da ICAM-1 no processo de interação leucócito-endotelial durante síndrome coronariana aguda <sup>14</sup>.

A resposta microvascular tem demonstrado estar alterada no choque cardiogênico. Estudo em humanos demonstraram reduzido fluxo sanguíneo durante fase de hiperemia reativanos pacientes sob choque cardiogênico quando comparados a grupo controle. Este mesmo estudo evidenciou redução na deformabilidade de eritrócitos mas não observaram-se alterações na expressão neutrofilica de CD11/CD18 ou nos níveis séricos de ICAM-1 <sup>17</sup>.

## PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

Experimentos "in vivo" têm possibilitado o aprofundamento do conhecimento da resposta hepática à ressuscitação em choque circulatório. Estudos com DNA complementar em modelo experimental de choque cardiogênico têm permitido a determinação da seqüência de nucleotídeos de genes envolvidos na resposta de fase aguda. As chamadas proteínas de fase aguda consistem na contribuição

hepática à manutenção da homeostase em plano sistêmico, neutralizando o potencial destrutivo de proteases de neutrófilos. “Heat-shock proteins”, por sua vez, parecem envolvidas na manutenção da homeostase num plano intracelular. A interação da expressão de ambos os grupos de genes parece determinar o processo de restabelecimento homeostático orgânico<sup>16</sup>.

## IMPORTÂNCIA POTENCIAL DA TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA

O fenômeno da translocação bacteriana – ou ao menos a exposição de endotoxina – pode desempenhar papel central na ativação imunológica observada em pacientes sob choque cardiogênico. O fenômeno parece causado pela congestão da parede e alteração da sua permeabilidade intestinal, na presença de isquemia<sup>19</sup>. É comum o surgimento de febre na ausência de culturas positivas em sobreviventes de choque cardiogênico após 12h de evolução. Nestes pacientes, nota-se elevação significativa nos níveis séricos de procalcitonina (atualmente aceito como marcador de sepse) e proteína C-reativa (indicador de resposta inflamatória)<sup>20</sup>. Adicionalmente, os níveis de proteína C-reativa elevados nas 6 primeiras horas do infarto do miocárdio correlacionaram-se com piores evoluções inclusive após angioplastia primária<sup>28</sup>. Observou-se ainda estreita correlação entre os níveis de procalcitonina e intensidade de febre, níveis de FNT- $\alpha$  e PCR-t.

## INTERLEUCINAS

Fator de Necrose Tumoral é uma citocina proinflamatória que causa disfunção ventricular e edema pulmonar em humanos<sup>21</sup>. FNT- $\alpha$  ativa neutrófilos e monócitos a síntese de interleucinas 1, 6 e 8 que relacionam-se a expressão de ICAM-1 em cardiomiócitos, promovendo interação de neutrófilos transmigrados. Em consequência, há liberação de substâncias como enzimas proteolíticas e radicais livres derivados de oxigênio<sup>22</sup>. Além disto, FNT- $\alpha$  causa lesão endotelial vascular, pode iniciar vias procoagulantes e induzir apoptose de células endoteliais coronarianas<sup>23</sup>. Li e cols demonstraram que a liberação precoce de FNT- $\alpha$  no curso do IAM possivelmente contribui para evolução para insuficiência ventricular e que o bloqueio deste fator com anticorpo monoclonal tem efeito cardioprotetor, especialmente no paciente em insuficiência cardíaca pós-IAM<sup>24</sup>. Receptores solúveis de FNT- $\alpha$  também têm níveis elevados em 1.5 a 3.0 vezes em portadores

de insuficiência cardíaca em estágio terminal.

Estes resultados tinham sido observados por De Werra<sup>25</sup> que observou níveis elevados de receptores para FNT- $\alpha$  e Interleucina 6 (IL-6) em portadores de choque cardiogênico em relação a controle. Este estudo não observou alterações nos níveis séricos de FNT- $\alpha$ , procalcitonina ou relação nitrito/nitrato em pacientes sob choque cardiogênico concluindo que a elevação nos níveis séricos de citocinas seria relacionada a inflamação e não ao choque propriamente dito.

É importante assinalar que a neutralização de FNT- $\alpha$  anticorpo monoclonal pode melhorar a função ventricular pós-isquemia, indicando importante papel desta citocina nesta condição<sup>26</sup> e sugerindo interessante ponto de intervenção a ser investigado. Os monócitos de pacientes sob choque cardiogênico sem infecção associada demonstram expressiva redução na produção de Fator de Necrose Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) sob diferentes estímulos quando comparados a controle, sem alterar-se a contagem monocitária ou a expressão de CD 14<sup>18</sup>.

Óxido Nítrico é um reconhecido mediador de diversas funções biológicas incluindo regulação do tônus vascular. Estudos em humanos demonstraram que a síntese hepática de óxido nítrico é induzida por citocinas. Recentemente<sup>27</sup> foi avaliada a eficácia na inibição da síntese de óxido nítrico no tratamento do choque cardiogênico. Pacientes apresentando choque cardiogênico, refratários a reperfusão coronária e suporte circulatório convencional (contrapulsação aórtica, vasopressores, ressuscitação hídrica e ventilação mecânica) foram submetidos a tratamento com L-NMMA, um inibidor da enzima óxido nítrico-sintetase. Após administração, observaram-se elevação nos níveis de pressão arterial média e diurese sem alterar consistentemente o débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão pós-oclusão de artéria pulmonar. Os efeitos sobre PAM e diurese sustentaram-se nas 24 horas após infusão de L-NMMA e não foram detectados efeitos adversos atribuídos a seu uso.

Nos últimos anos, houve concretos avanços na abordagem de síndromes coronarianas agudas. Como causa de óbito, arritmias cardíacas tardias (após 48h) vem sendo controladas efetivamente. Nos últimos anos, o conceito de unidade de dor torácica agregou consistência ao processo de estratificação de risco e maximização da sensibilidade no rastreamento da doença coronária. Além disto vem disseminando estratégias visando precoce restabelecimento de fluxo coronariano. Quanto aos pacientes que evoluem com

choque cardiogênico, centros cardiológicos terciários disponibilizam avançada tecnologia para suporte circulatório e aumento na relação entre oferta e consumo miocárdico de oxigênio. Como produto destes avanços, a disfunção orgânica múltipla tem sido frequentemente implicada como causa direta de óbito.

Paralelamente à abordagem hemodinâmica tradicional, a cardiologia avança rapidamente no conhecimento imunológico. Há neste momento, claras evidências do envolvimento do processo inflamatório na origem do choque cardiogênico e em sua evolução para disfunção orgânica múltipla. Algumas substâncias com propriedades imunomoduladoras ou envolvidas no processo de coagulação vem apresentando resultados animadores em estudos publicados no último ano, especificamente em portadores de sepse. Estes conceitos indicam novos desafios da cardiologia, provavelmente envolvendo tecnologia imunofarmacológica, para os quais deveremos prepararmo-nos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhalla AR, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:506-14-Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1997; 95:778-81).
2. Libman E. The importance of blood examinations in the recognition of thrombosis of coronary arteries and its sequelae. *Am Heart J* 1925; 1:121-3.
3. Shimid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and no-reflow phenomenon in the microcirculation. *FASEB J* 1987; 46:2397-2401.
4. Entman ML, Micheal L, Rosen R et al. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991; 5:2529-37.
5. Freidman GD, Klatsky A, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290:1275-8.
6. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease en death: the NHANES 1 Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1993; 125:855-63.
7. Sheridan FM, Dauber IM, McMurty IF et al. Role of leukocytes in coronary vascular endothelial injury due to ischemia and reperfusion. *Circulation* 1991; 69:1566-74.
8. Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1241-51.
9. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; 76:1713-19.
10. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E et al. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 139(1):94-100.
11. O'Neill PG, Charlat ML, Michael LH et al. Influence of neutrophil depletion on myocardial function and flow after reversible ischemia. *Am J Physiol* 1989; 256:H341-51.
12. Jolly SR, Kane WJ, Hook BG et al. Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: effect of duration of occlusion. *Am Heart J* 1986; 112:682-90.
13. Curtis WE, Gilnov AM, Wilson IC et al. Inhibition of neutrophil adhesion reduces myocardial infarct size. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1069-73.
14. Yamazaki T, Seko Y, Tamatani T et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in rat heart with ischemia/reperfusion and limitation of infarct size by treatment with antibodies against cell adhesion molecules. *Am J Pathol* 1993; 143:410-18.
15. Shyu K, Chang H, Lin C et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Chest* 1999; 109(6):1627-30.
16. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14:506-12.
17. Parrillo JE. Approach to the patient with shock. In Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21<sup>st</sup> ed. 2000, WB Saunders Company.
18. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Racow EC et al. Microvascular response inpatients with cardiogenic shock. *Crit Care Medicine* 2000; 28(5):1290-4.
19. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28(1):232.
20. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, et al. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999; 72(1):3-10.
21. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al.: High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-18.
22. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321:280-7).
23. Entman ML, Smith CW Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 1994; 28:1301-11).
24. Li DY, Weng S, Yang BC et al. Angiotensin II augments anoxia-reoxygenation-mediated

- apoptosis of cultured human coronary endothelial cells: modulation by AT1 receptor antagonist losartan. *Circulation* 1997; 96(suppl 1): I – 418.
25. Li D, Zhao L, Liu M et al. Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137(6):1145-52.
  26. Aorre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alfa and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
  27. de Werra, Zanetti G, Jaccard C et al. CD14 expression on monocytes and TNF alpha production in patients with septic shock, cardiogenic shock or bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25(4):607-13.
  28. Gurevitch J, Frolkis I, Yucas Y et al. Anti-tumor necrosis factor-alfa improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1554-61.
  29. Cotter G, Kaluski E, Blatt A et al. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 2000; 101(12):1358-61.
  30. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hour after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140(2):324-8.