



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Redução da inflamação sistémica após terapêutica de ressincronização cardíaca: uma nova forma de resposta?



## Reduction of systemic inflammation after cardiac resynchronization therapy: A new form of response?

Natália António<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Disponível na Internet a 5 de março de 2018

A insuficiência cardíaca crónica (ICC) é a via final comum de várias patologias cardíacas. Apesar da relevante evolução verificada no seu tratamento ao longo dos últimos anos, essa complexa síndrome clínica continua a associar-se a mau prognóstico<sup>1,2</sup>.

A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) é atualmente uma opção bem estabelecida no tratamento da ICC, que permite alcançar melhoria clínica significativa, remodelagem ventricular reversa e ainda redução da mortalidade, em doentes selecionados<sup>2-4</sup>. No entanto, com base nos critérios de seleção atuais, uma proporção importante de doentes com ICC não responde positivamente à TRC<sup>5</sup>. Seria, portanto, importante identificar novos preditores que permitissem uma melhor seleção dos potenciais respondedores a essa terapêutica.

Apesar de a fisiopatologia da ICC permanecer mal compreendida, a estimulação neuro-hormonal e a ativação imunológica têm sido implicadas no desenvolvimento e progressão dessa doença sistémica<sup>6,7</sup>.

Há evidência crescente do aumento dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias nos doentes com ICC e essa resposta inflamatória tem implicações prognósticas negativas. A proteína C reativa (PCR) tem sido amplamente estudada, apresentando níveis elevados nos doentes com ICC comparativamente com controlos saudáveis<sup>8</sup>. Por outro lado, nos doentes com ICC, níveis elevados de PCR associam-se a pior prognóstico<sup>8</sup>.

No entanto, o impacto da TRC na evolução do *status* inflamatório sistémico associado à ICC tem sido pouco investigado e a escassa informação existente é controversa. Portanto, a pertinência do estudo agora publicado é inquestionável<sup>9</sup>.

Trata-se de um estudo de coorte, prospetivo, que envolveu 115 doentes com insuficiência cardíaca avançada de diferentes etiologias e indicação para CRT. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a evolução da resposta inflamatória (traduzida pelo BNP e PCR) após TRC. Teve ainda como objetivo secundário verificar a associação entre a variação dos parâmetros inflamatórios e a resposta funcional e ecocardiográfica à TRC. Os autores definiram como respondedores funcionais doentes com um aumento mínimo de 10% no consumo máximo de O<sub>2</sub> e para a definição de respondedor ecocardiográfico consideraram a clássica

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.06.017>

Correio eletrónico: [natalia.antonio@gmail.com](mailto:natalia.antonio@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.01.004>

0870-2551/© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

redução de pelo menos 15% no volume telessistólico do ventrículo esquerdo, decorridos seis meses da TRC.

Este estudo traz-nos resultados inovadores e interessantes relativamente ao comportamento da resposta inflamatória em doentes submetidos a TRC. Globalmente, a TRC associou-se a uma importante redução dos níveis plasmáticos de BNP e de PCR, sugerindo que a par do benefício na evolução da ICC a TRC também pode contribuir (direta ou indiretamente) para uma redução da inflamação sistémica.

Alguns estudos prévios avaliaram o impacto da TRC na resposta inflamatória sistémica associada à ICC, verificando uma redução significativa de vários mediadores inflamatórios<sup>10-13</sup>. Em alguns desses estudos, essa redução dos parâmetros inflamatórios apenas se verificou nos respondedores à TRC<sup>14,15</sup>. Contudo, também há na literatura alguns trabalhos em que o efeito da TRC nos marcadores inflamatórios foi neutro, mesmo no grupo dos respondedores<sup>16,17</sup>.

Os autores do estudo agora publicado verificaram que as respostas funcional e ecocardiográfica à TRC não se correlacionavam e que, curiosamente, apenas os respondedores funcionais apresentavam redução significativa dos parâmetros inflamatórios após TRC. De acordo com esses resultados inovadores, a melhoria do *status* inflamatório pode ocorrer em resposta à melhoria funcional da ICC, mesmo na ausência de remodelagem ventricular reversa.

Apesar das limitações inerentes ao facto de o estudo em comentário se referir a uma população heterogénea em termos de etiologia da ICC, o que pode justificar distintas formas de ativação imune, este teve a vantagem de incluir uma população com excelente otimização da terapêutica farmacológica da ICC e com características clínicas muito homogéneas entre respondedores e não respondedores, quer pela definição ecocardiográfica quer pela funcional.

Longe de dominarmos os mecanismos do efeito da TRC na resposta inflamatória sistémica associada à ICC, muitas são ainda as questões pendentes a merecer investigação futura. Se a TRC reduz o *status* inflamatório dos doentes com ICC, quais os mecanismos subjacentes a essa melhoria? E que impacto prognóstico poderá ter essa potencial redução da inflamação sistémica? Por outro lado, será que a inflamação sistémica pode condicionar a resposta funcional à TRC? Poderão também os mecanismos imunes influenciar a capacidade da TRC induzir remodelagem ventricular reversa?

As incertezas relativamente ao impacto da TRC na inflamação sistémica persistem. No entanto, temos evidência crescente a consubstanciar a hipótese promissora de uma nova forma de resposta à TRC – a redução do *status* inflamatório associado à ICC.

## Conflito de interesses

A autora declara não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Murray DR, Freeman GL. Proinflammatory cytokines: predictors of a failing heart? *Circulation*. 2003;107:1460–2.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141:381–90.
- Viveiros Monteiro A, Martins Oliveira M. Time to left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: Better late than never. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:161–7.
- Cheuk-Man Y, John G, Gabe BB. Usefulness of tissue doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;100:1263–70.
- Yndestad A, Damås JK, Geir Eiken H, et al. Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2002;54:175–82.
- Seixas-Cambão M, Leite-Moreira AF. Pathophysiology of chronic heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:439–71.
- Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005;112:1428–34.
- Almeida-Morais L, Abreu A, Oliveira M, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on inflammatory biomarkers and cardiac remodeling: The paradox of functional and echocardiographic response. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:105–13.
- Brouwers C, Versteeg H, Meine M, et al. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy. *Brain Behav Immun*. 2014;40:211–8.
- Lappégard KT, Bjørnstad H. Anti-inflammatory effect of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:753–8.
- Osmancik P, Herman D, Stros P, et al. Changes and prognostic impact of apoptotic and inflammatory cytokines in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*. 2013;124:190–8.
- Theodorakis GN, Flevari P, Kroupis C, et al. Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:255–61.
- Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail*. 2007;13:207–10.
- Shinohara T, Takahashi N, Saito S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac sympathetic nervous dysfunction and serum C-reactive protein level. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:1225–30.
- Tarquini R, Guerra CT, Porciani MC, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure. *Cardiol J*. 2009;16:545–52.
- Boriani G, Regoli F, Saporito D, et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides*. 2006;27:1776–86.