

Interleucina 1 β Correlaciona-se com MIBG e Parâmetros do Exercício, na Insuficiência Cardíaca?

Do Interleukin-1 β Levels Correlate with MIBG and Exercise Parameters in Heart Failure?

Leandro Rocha Messias, Maria Angela M. de Queiroz Carreira, Sandra Marina Miranda, Jader Cunha de Azevedo, Paula Cardoso Benayon, Ronaldo Campos Rodrigues, Elisabeth Maróstica, Evandro Tinoco Mesquita, Claudio Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Na insuficiência cardíaca, níveis de interleucina 1 β (IL 1 β) se associam com prognóstico. A atividade adrenérgica cardíaca avaliada através da cintilografia com metiodobenzilguanidina (I^{123} MIBG) e parâmetros do exercício são importantes preditores de prognóstico. A relação entre essas variáveis não está bem definida.

Objetivo: Avaliar associação entre níveis de IL 1 β com parâmetros do exercício e do I^{123} MIBG.

Métodos: Estudo observacional transversal, com avaliação de 25 pacientes consecutivos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor que 45%, através de: dosagem de IL 1 β ; parâmetros do I^{123} MIBG [relação coração/mediastino precoce e tardia, taxa de washout (WO)]; e teste ergométrico em esteira pelo protocolo de Rampa.

Resultados: Separados em dois grupos pelos níveis de IL 1 β (normal vs. elevado), o grupo com níveis aumentados apresentava menor reserva de duplo produto (RDP), menor capacidade funcional (CF) e recuperação mais lenta da frequência cardíaca no 1 $^{\circ}$ (RFC 1 $^{\circ}$) e 2 $^{\circ}$ minuto (RFC 2 $^{\circ}$), e maior WO. Na análise univariada, todas as variáveis se correlacionaram com a IL 1 β ; RDP: $r = 0,203$, $p = 0,024$; CF: $r = 0,181$, $p = 0,034$; RFC 1 $^{\circ}$: $r = 0,182$, $p = 0,034$; RFC 2 $^{\circ}$: $r = 0,204$, $p = 0,023$; WO: $r = 0,263$, $p = 0,009$. Na multivariada, apenas a WO permaneceu com correlação significativa ($r^2 = 0,263$, $p = 0,009$).

Conclusão: A hipertonia adrenérgica foi o principal determinante dos níveis de IL 1 β , demonstrando que a atividade simpática excessiva influencia a atividade inflamatória sistêmica. As variáveis do teste ergométrico não foram capazes de identificar pacientes com níveis elevados de IL 1 β . (Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):395-403)

Palavras-chave: Interleucina-1beta, Insuficiência Cardíaca, Teste Ergométrico, MIBG.

Abstract

Background: Interleukin 1 β (IL 1 β) levels are associated with prognosis in heart failure. The cardiac adrenergic activity as assessed by metaiodobenzylguanidine (I^{123} MIBG) scintigraphy along with exercise parameters are important predictors of prognosis. The relationship between these variables is not fully established.

Objective: To evaluate the association of IL 1 β levels with exercise and I^{123} MIBG parameters.

Methods: Evaluating 25 consecutive patients with heart failure and ejection fraction lower than 45% by means of: determination of IL 1 β levels; I^{123} MIBG parameters [early and late heart/mediastinum ratio, washout rate (WR)]; and treadmill exercise test using the ramp protocol.

Results: The patients were divided into two groups according to their IL 1 β levels (normal vs. increased). The group with increased levels showed lower reserve double product (RDP); lower functional capacity (FC); slower heart rate recovery at the first (HRR 1 $^{\circ}$) and second minute (HRR 2 $^{\circ}$); and higher WR. In the univariate analysis, all variables correlated with IL 1 β ; RDP: $r = 0.203$, $p = 0.024$; FC: $r = 0.181$, $p = 0.034$; HRR 1 $^{\circ}$: $r = 0.182$, $p = 0.034$; HRR 2 $^{\circ}$: $r = 0.204$, $p = 0.023$; WR: $r = 0.263$, $p = 0.009$. In the multivariate analysis, only WR maintained a significant correlation ($r^2 = 0.263$, $p = 0.009$).

Conclusion: Adrenergic overactivity was the main determinant of IL 1 β levels, thus demonstrating that an excessive sympathetic activity influences the systemic inflammatory response. Exercise test variables were not able to identify patients with high IL 1 β levels. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):395-403)

Keywords: Interleukin, Heart Failure; Exercise testing; MIBG.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Leandro Rocha Messias •

Rua Noronha Torrezaço, 46 - Apto 805, Santa Rosa, CEP 24240-182, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: lmessias@cardiol.br, leandromess@gmail.com

Artigo recebido em 12/04/12, revisado em 06/10/12, aceito em 27/11/12.

DOI: 10.5935/abc.20130056

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome neuroendócrina inflamatória associada à piora da capacidade funcional, à diminuição da qualidade de vida e ao aumento da morbimortalidade^{1,2}. Nessa síndrome, há uma ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e hiperestimulação adrenérgica, configurando um desequilíbrio neuro-humoral² que está diretamente relacionado à disfunção ventricular esquerda, independentemente da classe funcional³, correlacionando-se com um pior prognóstico⁴.

A atividade e a inervação simpática cardíaca podem ser avaliadas pela cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (¹²³MIBG)^{5,6}. A imagem precoce representa a integridade dos terminais nervosos pré-sinápticos, e a densidade dos betarreceptores. A captação neuronal pré-sináptica contribui para a imagem tardia, combinando informações da função neural, incluindo captação, liberação e estocagem da noradrenalina nas vesículas pré-sinápticas. A taxa de *washout* é um parâmetro que avalia o grau de atividade simpática⁶. Pacientes com IC podem apresentar: reduzida captação do radiotraçador devido à perda de neurônios simpáticos e/ou distúrbios na captação primária de noradrenalina; e aumento da taxa de *washout*, refletindo o transbordamento de noradrenalina para a corrente sanguínea^{5,7}.

Na IC, os níveis intracardíacos e periféricos das citocinas inflamatórias estão aumentados, e o aumento dos seus níveis séricos é proporcional à piora clínica e à gravidade da doença, contribuindo também para a disfunção endotelial, estresse oxidativo, indução da anemia, edema pulmonar e perda de massa muscular⁸⁻¹⁰. Dentre as citocinas elevadas na IC, está a interleucina 1β (IL 1β), que deprime a contratilidade cardíaca e está envolvida na apoptose miocárdica, hipertrofia e arritmogênese^{9,11}.

Dentre as indicações do teste ergométrico na IC, estão: avaliar presença de sintomas e a terapêutica; detectar a presença de isquemia; e determinar a capacidade funcional¹². A capacidade funcional e a frequência cardíaca de recuperação (RFC) no pós-esforço são alguns dos parâmetros avaliados reconhecidos como preditores de prognóstico^{13,14}.

Até o momento, não está claro se a IL 1β correlaciona-se com parâmetros da inervação adrenérgica e/ou com parâmetros do exercício. Portanto, o objetivo do nosso estudo é avaliar a associação entre os níveis de IL 1β com parâmetros do teste ergométrico e da cintilografia com ¹²³MIBG em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional, transversal, selecionando 25 pacientes consecutivos atendidos no ambulatório especializado em IC. Os pacientes selecionados apresentavam fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 45% mensurada através da ecocardiografia pela técnica de Simpson. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam: fibrilação atrial, diabetes, dispositivo de estimulação ventricular, endocrinopatias, doença de Parkinson, estado gripal e com doenças inflamatórias crônicas; além de mulheres grávidas ou em período de amamentação.

Pacientes com classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) I e II foram selecionados para observar qual o perfil inflamatório e adrenérgico nesse grupo e, consequentemente, verificar se tais parâmetros influenciariam nas variáveis do exercício. Todos se encontravam em tratamento com doses otimizadas dos medicamentos padrão para IC, e não foi suspensa nenhuma medicação para realização do estudo. Os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando em fazer parte do estudo. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Instituição, sob o número 011/09.

Para classificação etiológica da IC, utilizamos os seguintes critérios: isquêmica (história de infarto agudo do miocárdio, presença de zona inativa no eletrocardiograma, ou cineangiocoronariografia evidenciando lesão de troco de coronária esquerda maior ou igual a 50%, ou lesão maior ou igual a 70% em um dos três sistemas principais – descendente anterior, circunflexa e coronária direita)¹⁵, hipertensiva (história de hipertensão e ausência de critérios para etiologia isquêmica) e outras (pacientes que não foram classificados nem como etiologia isquêmica, nem como hipertensiva, por exemplo: miocardiopatia dilatada idiopática, pós-miocardite, *peripartum*).

Para a realização da cintilografia miocárdica com ¹²³MIBG, foi necessário submeter o paciente a um preparo prévio para proteção da tireoide com 10 ml de xarope iodeto de potássio, administrado 48 h antes do exame. No dia da cintilografia, os pacientes foram orientados a não fazer uso de bebidas contendo cafeína (café, chá preto, refrigerantes, chocolate), e a realizar um jejum de duas horas. As imagens planares foram realizadas utilizando-se uma dose de 5 mCi de MIBG marcada com ¹²³. A medida semiquantitativa de captação miocárdica do ¹²³MIBG foi obtida pelo cálculo da relação coração/mediastino (C/M), para as imagens precoces (30 minutos após injeção do radiotraçador), tardias (4 horas após injeção), além do cálculo da taxa de *washout* através da fórmula $\{[(C/M \text{ precoce} - C/M \text{ tardia}) / (C/M \text{ precoce})] \times 100\}$ ⁵.

Todos os exames foram realizados em câmara de cintilação tipo *Anger* tomográfica digital (*Single Photon Emission Computed Tomography*) da marca *Siemens*, modelo *E-Cam* de detector duplo, com colimador de baixa energia e alta resolução.

Não foram suspensas medicações utilizadas para o tratamento da insuficiência cardíaca e nenhum paciente do estudo fazia uso de outras medicações que poderiam influenciar nos resultados do ¹²³MIBG, como antidepressivos tricíclicos, reserpina, guanetidina, fenilefedrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, antipsicótico e bloqueadores dos canais de cálcio.

Os pacientes foram orientados no dia do teste ergométrico a não fazer uso de bebidas contendo cafeína, não fumar, fazer uma refeição leve no máximo três horas antes (não comparecer em jejum), não praticar exercícios físicos extenuantes, nem ingerir bebida alcoólica no dia e na véspera do exame, além de manter o uso regular de suas medicações. Foram realizados dois testes. O teste ergométrico foi sintoma-limitado (*software* ErgoPC 13 versão 2.2), em esteira da marca *Imbramed*, devidamente calibrada conforme orientações do fabricante. O primeiro foi realizado com protocolo de Naughton, para treinar o paciente e melhor adaptá-lo à esteira.

Após um intervalo de 7 a 10 dias, foi marcado o segundo exame utilizando o protocolo individualizado de RAMP, iniciando com a velocidade de 1,6 Km/h, sem inclinação. A velocidade e a inclinação foram programadas para atingir o VO_2 estimado do primeiro exame em 10 minutos no segundo exame. Nenhum paciente realizou o exame em menos de 8 minutos de exercício. As variáveis estudadas foram obtidas no segundo exame.

Foram avaliados o comportamento da pressão arterial durante o esforço, da frequência cardíaca durante o esforço e na recuperação, e a capacidade funcional estimada. A medida da frequência cardíaca foi feita através do intervalo RR do traçado do ECG através do próprio software. A medida da pressão arterial foi realizada por método indireto com utilização de esfigmomanômetro com coluna de mercúrio, devidamente calibrado, aferido no braço esquerdo do pacientes em posição ortostática. A capacidade funcional foi estimada pelo próprio software através do número de METs atingido. Para determinação da exaustão máxima, utilizamos a escala de BORG modificado¹⁶, e só participaram do estudo os pacientes que terminaram o exame por exaustão máxima (BORG 10).

O protocolo de recuperação foi uniforme a todos os pacientes: 2 minutos em recuperação ativa (velocidade 1,6 km/h; sem inclinação) e 4 minutos em recuperação passiva, em posição ortostática na esteira. O valor da frequência cardíaca de recuperação (RFC) foi determinado subtraindo o valor absoluto da frequência cardíaca no pico do esforço pelo valor absoluto da frequência cardíaca no primeiro e no segundo minuto da recuperação.

Antes da realização do teste ergométrico, foi colhida uma amostra de sangue através de punção de veia antecubital à direita após garroteamento do braço direito. Após assepsia adequada do sítio de punção com álcool a 70%, foram colhidos 10 ml de sangue utilizando uma seringa de 20 ml e agulha 25x8 e distribuídos em dois frascos contendo EDTA. A mostra foi centrifugada a 100 rpm, e o plasma foi separado das células para então realizar a dosagem plasmática da IL 1 β . Foi utilizado o kit *Quantikine Immunoassay R&D Systems, Inc, Minneapolis, USA*, que consiste em um ELISA, em fase sólida de duração de 3,5 – 4,5 h. Esse ensaio emprega uma técnica quantitativa de imunoenensaio *sandwich* e as dosagens foram feitas conforme orientação do fabricante. O valor de referência utilizado como normal foi menor que 4,0 pg/ml.

Para análise estatística foi utilizado o software SPSS versão 15. Os valores foram expressos em percentual, mediana e amplitude interquartil. Para avaliação das variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado. Para avaliação das variáveis quantitativas foi utilizado o teste *U* de Mann-Whitney devido à distribuição não paramétrica dos dados. Foram utilizadas análise univariada e multivariada para avaliar a correlação entre as variáveis analisadas, com a IL 1 β . Foi considerado com significância estatística o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Os pacientes foram avaliados pelo grau de atividade inflamatória, dividindo nossa mostra em dois grupos: Grupo 1 (G1): IL 1 β < 4,0 pg/ml (não inflamado); e Grupo 2

(G2): IL 1 β \geq 4,0 pg/ml (inflamado). As características gerais dos grupos estão demonstradas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas na idade, sexo, índice de massa corporal, presença de hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e na fração de ejeção ventricular. A etiologia hipertensiva foi a mais prevalente (Grupo 1: 7 (70%) pacientes apresentavam etiologia hipertensiva, e Grupo 2; 10 (66,7%) pacientes). O restante do Grupo 1 apresentava a seguinte etiologia: um (10%) paciente era isquêmico e dois (20%) classificados como não isquêmicos e não hipertensivos, sendo um periparto e uma idiopática. No Grupo 2; dois (13,3%) eram isquêmicos, enquanto três (20%) apresentavam outra etiologia (um periparto e dois idiopáticas). Não houve também diferenças significativas na etiologia da insuficiência cardíaca, assim como nas medicações utilizadas e na classe funcional do NYHA.

Nos parâmetros da cintilografia, não houve diferença significativa na relação coração/mediastino (C/M) precoce (G1: 1,76 (1,48 – 1,96) vs. G2 : 1,76 (1,64 – 1,99), $p = 0,579$) e na C/M tardia (G1: 1,76 (1,48 – 1,96) vs. G2 : 1,65 (1,5 – 1,83), $p = 0,437$). Porém, houve diferença significativa na taxa de *washout* (G1: 20,5 (12 – 26,1)% vs. G2 : 31 (23,5 – 36,3)%, $p = 0,003$), demonstrando que o grupo de pacientes com pior perfil inflamatório também apresentava estado de hipertonia adrenérgica em repouso.

Durante o teste ergométrico, o grupo 2 apresentou uma menor variação da pressão arterial sistólica intraesforço, menor reserva de duplo produto, menor capacidade funcional e uma recuperação mais lenta da RFC no 1^o e no 2^o minutos, conforme a Tabela 2.

Como se supôs que outras variáveis poderiam influenciar nos resultados, foi realizada uma análise uni e multivariada para determinar quais variáveis eram mais correlacionadas com a IL 1 β (variável dependente). Na Tabela 3, observa-se: na análise univariada, a taxa de *washout* do I¹²³ MIBG, reserva de duplo produto, capacidade funcional e o RFC no 1^o e no 2^o minuto foram as variáveis que se associaram com a IL 1 β ; na análise multivariada, apenas a taxa de *washout* do I¹²³ MIBG foi a variável que realmente se correlacionou com os níveis séricos de IL 1 β .

O Gráfico 1 ilustra a correlação entre a IL 1 β com a taxa de *washout* do I¹²³ MIBG.

Discussão

Em nosso estudo, após análise multivariada, foi observado que a IL 1 β correlacionou-se com taxa de *washout* do I¹²³ MIBG (marcador de hipertonia adrenérgica). Pode-se supor que a atividade adrenérgica em repouso influenciou nos níveis séricos desse marcador. Dessa forma, a cintilografia miocárdica com I¹²³ MIBG foi superior ao teste ergométrico convencional para detectar pacientes com IC e pior perfil inflamatório.

Existem várias hipóteses para explicar o mecanismo fisiopatológico do aumento das citocinas na IC. A hipótese do mecanismo central propõe que um evento, seja ele agudo ou crônico, como isquemia miocárdica, resultando em uma queda do débito cardíaco e/ou aumentando as pressões de enchimento, ocasionaria um aumento do estresse da parede ventricular, ativando barorreceptores intraventriculares e

Tabela 1- Comparação dos grupos separados pelos valores da IL 1 β

Variável	G1 (normal) IL 1 β < 4,0 pg/ml	G2 (inflamado) IL 1 β \geq 4,0 pg/ml	p
N	10	15	
Idade (anos)	52,5 (44 – 58,75)	60 (45 – 66)	0,255
Sexo (F/M)	5/5	4/11	0,243
IMC (Kg/m ²)	26 (24,05 – 28,97)	27,47 (23,6 – 32,8)	0,739
HAS	80%	80%	0,996
Dislipidemia	50%	60%	0,629
Tabagismo	30%	20%	0,574
Etiologia			0,886
Isquêmica	10%	13,3%	
Hipertensiva	70%	66,7%	
Outras	20%	20%	
FEVE (%)	34 (29,75 – 44,25)	36 (29 – 39)	0,358
Betabloqueador	100%	100%	1
IECA/ARA II	60%	73,3%	0,667
Espirinolactona	100%	93,3%	0,414
Diurético	90%	93,3%	0,768
Digital	50%	46,7%	0,873
Hidralazina	20%	0	0,077
Nitrato	20%	6,7%	0,325
AAS	20%	26,7%	0,708
Estatina	50%	60%	0,629
NYHA			0,607
I	70%	66,7%	
II	30%	33,3%	
IL 1 β	0,87 (0,72 – 3,57)	4,64 (4,35 – 5,14)	0,0001

As variáveis numéricas estão expressas em mediana e amplitude interquartil; as categóricas, em número ou percentual. G1: grupo 1; G2: grupo 2; IL 1 β : interleucina 1 beta; pg/ml: picogramas por mililitros; N: número; F: sexo feminino; M: sexo masculino; IMC: índice de massa corporal; Kg/m²: quilograma por metro quadrado; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina II; ARA II; antagonista do receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico; NYHA: classe funcional da *New York Heart Association*.

estimulando a atividade simpática¹⁷. Essa atividade simpática cardíaca aumentada, associada à lesão miocárdica, seria o fator deflagrador para produção miocárdica das citocinas¹⁸. Uma vez produzida, essas citocinas irão ativar macrófagos e monócitos locais deflagrando o processo inflamatório local. Posteriormente, as citocinas são liberadas na corrente sanguínea, ativando macrófagos e monócitos periféricos e aumentando a produção sistêmica destas substâncias. Esse aumento sistêmico, além de novamente estimular a produção cardíaca de citocinas, também deprime a função miocárdica. E por mecanismo direto (atuando na base de controle central), ou indireto (depressão miocárdica), irá perpetuar o estado hiperadrenérgico característico da insuficiência cardíaca, que também é um fator estimulante para a resposta inflamatória, gerando um ciclo vicioso de retroalimentação positiva¹⁹.

Acreditamos que esse seja o mecanismo fisiopatológico responsável pela correlação entre taxa de *washout* do I¹²³ MIBG com a IL 1 β , demonstrada em nosso estudo.

Outra hipótese para explicar a atividade inflamatória na IC é o mecanismo periférico, na qual o músculo hipoperfundido em consequência ao baixo débito cardíaco ativa a produção de citocinas por monócitos periféricos, ocasionando mais depressão da função ventricular, piorando ainda mais a perfusão periférica¹⁹. E por último, a hipótese do mecanismo intestinal: a hipóxia mesentérica associada ao edema de alça intestinal ocasionaria translocação de bactérias e/ou de suas endotoxinas do intestino para a corrente sanguínea, ativando e perpetuando a resposta inflamatória sistêmica²⁰.

No coração, a IL 1 β deprime a contratilidade miocárdica dose dependente e está envolvida na apoptose miocárdica, hipertrofia de miócitos e arritmogênese^{9,18}. Após o episódio de infarto agudo do miocárdio, a IL 1 β regula a resposta inflamatória sendo um dos fatores responsáveis pelo remodelamento ventricular²¹.

Artigo Original

Tabela 2 - Comparação dos grupos durante o teste de esforço, separados pelos valores da IL 1 β

Variável	G1 (normal) IL 1 β < 4,0 pg/ml	G2 (inflamado) IL 1 β \geq 4,0 pg/ml	p
PAS IN (mmHg)	114 (103,5 – 131,5)	122 (96 – 132)	0,637
PAD IN (mmHg)	79 (72 – 90,5)	78 (70 – 82)	0,241
FC IN (bpm)	73 (70 – 75,75)	76 (68 – 83)	0,636
PAS P (mmHg)	172 (154 – 207)	160 (140 – 188)	0,202
FC P (bpm)	135 (122,5 – 150)	122 (107 – 137)	0,149
PAS PIN (mmHg)	61 (43,5 – 71)	42 (32 – 58)	0,04
IRC (%)	62,4 (55,57 – 80,67)	56,38 (45,45 – 73,86)	0,12
DP máx (mmHg.bpm)	26361 (18201-28212)	18800 (16940-24320)	0,096
RDP (mmHg.bpm)	17908 (11106-18942)	10570 (7854-14744)	0,015
CF (METs)	8,23 (5,85 – 9,53)	5,95 (3,32 – 7,55)	0,035
RFC 1 min (bpm)	21,5 (17 – 28,5)	11 (7 – 19)	0,019
RFC 2 min (bpm)	31 (28,5 – 37,75)	21 (12 – 35)	0,028

PAS IN: pressão arterial sistólica antes de iniciar o exame; mmHg: milímetros de mercúrio; PAD IN: pressão arterial diastólica antes de iniciar o exame; FC IN: frequência cardíaca antes de iniciar o exame; bpm: batimentos por minuto; PAS P: pressão arterial sistólica no pico do esforço; FC P: frequência cardíaca no pico do esforço; IRC: índice de reserva cronotrópico; DP: duplo produto; máx: máximo; RDP: reserva de duplo produto; CF: capacidade funcional; RFC 1: variação da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação comparado com o pico do esforço; min: minuto; RFC 2: variação da frequência cardíaca no segundo minuto da recuperação comparado com o pico do esforço; PAS PIN = variação da pressão arterial sistólica durante o esforço.

Tabela 3 - Análises uni e multivariada das variáveis analisados tendo a IL 1 β como variável dependente

Análise	Univariada r	p	Multivariada r ² : 0,263	p
Idade	0,033	0,384		0,201
Sexo	0,057	0,252		0,227
IMC	0,023	0,469		0,094
Dislipidemia	0,01	0,639		0,36
Tabagismo	0,013	0,585		0,277
Etiologia	0,001	0,890		0,311
FEVE	0,045	0,311		0,83
IECA/ARA II	0,02	0,504		0,255
Espironolactona	0,028	0,426		0,199
AAS	0,006	0,716		0,288
Estatina	0,021	0,488		0,223
C/M precoce	0,013	0,593		0,564
C/M tardia	0,032	0,39		0,843
WO	0,263	0,009		0,009
PAS PIN	0,139	0,066		0,562
Reserva de DP	0,203	0,024		0,212
CF	0,181	0,034		0,335
RFC 1 min	0,182	0,034		0,228
RFC 2 min	0,204	0,023		0,211

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina II; ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico; C/M: relação coração mediastino; WO: taxa de washout; DP: duplo produto; CF: capacidade funcional; RFC 1: variação da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação comparado com o pico do esforço; min: minuto; RFC 2: variação da frequência cardíaca no segundo minuto da recuperação comparado com o pico do esforço; PAS PIN = variação da pressão arterial sistólica durante o esforço.

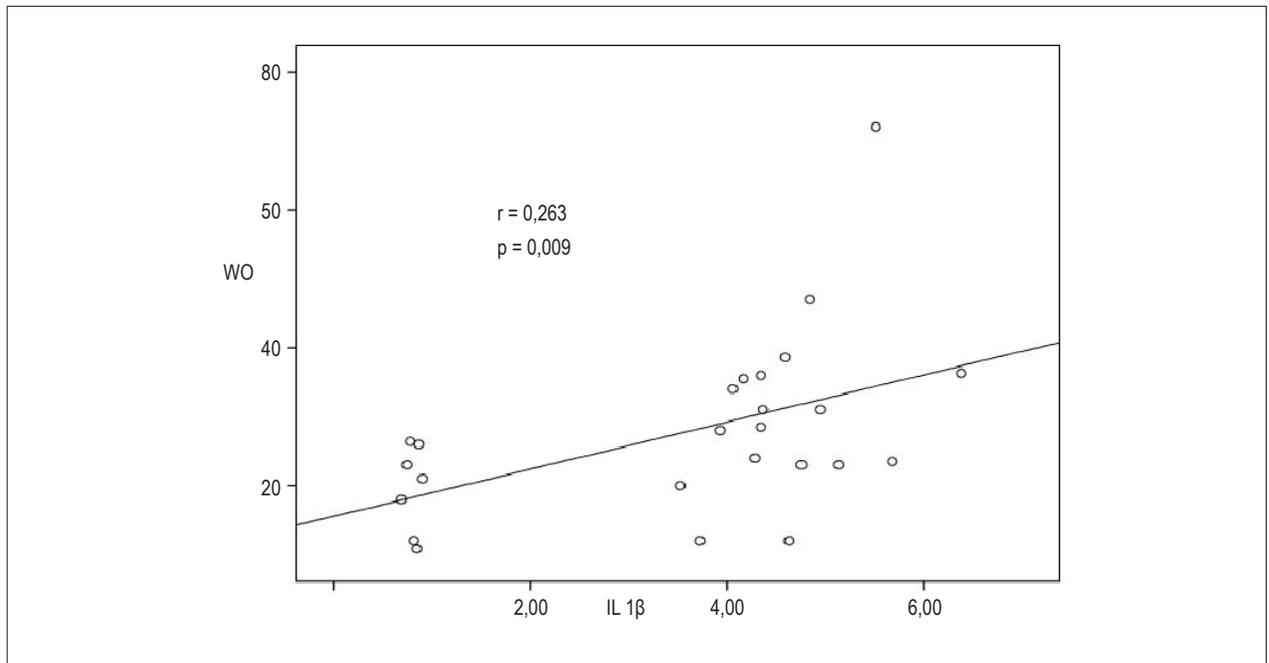


Gráfico 1: Gráfico da correlação entre interleucina 1 β com a taxa de *washout* do 123 MIBG. IL 1: interleucina 1 β ; WO: taxa de *washout*.

Em um estudo recentemente completado utilizando pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST, Abbate e cols.²² observaram efeitos favoráveis do bloqueio do receptor da IL 1 β com anakinra, administrada por 14 dias, sobre o remodelamento ventricular observado aos 90 dias pós-infarto. Van Tassel e cols.²³ demonstraram que níveis aumentados de IL 1 β em pacientes com IC contribuem para uma pior tolerância ao exercício, e o bloqueio do seu receptor, utilizando anakinra, melhorou o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) com melhor eficiência ventilatória, avaliada pelo VE/VCO_2 slope. Em nosso estudo, podemos observar que pacientes com níveis elevados de IL 1 β também apresentavam pior capacidade funcional.

A taxa de *washout* é considerada um marcador de atividade simpática, de forma que uma hiperatividade simpática é caracterizada por *washout* alto e baixa captação miocárdica de 123 MIBG²⁴, podendo refletir de forma mais acurada a cinética das catecolaminas atribuídas à atividade adrenérgica, porque é independente da quantidade de neurônios adrenérgicos, medindo a capacidade miocárdica de recaptar MIBG²⁵.

Ogita e cols.²⁶ estudaram o poder prognóstico da taxa de *washout* para prever morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. O valor de 27% foi bom preditor de prognóstico, pois o grupo de pacientes com valor acima deste corte apresentou maiores taxas de mortalidade, maior índice de readmissão hospitalar e piora clínica da IC. Carriol e cols.²⁷ também demonstraram que pacientes com taxa de *washout* maior que 27% apresentaram maiores índices de morte súbita. Em nosso estudo, verificamos que pacientes do grupo inflamado apresentavam taxa de *washout* maior que 27%, ou seja, em concordância com os achados descritos^{26,27}; este grupo tem maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos. No estudo ADMIRE-HF²⁸, a taxa de *washout* também

foi associada a risco aumentado de eventos cardíacos, porém não foi superior à relação coração/mediastino (C/M) tardia.

Segundo o estudo de Patrianakos e cols.²⁹, níveis de citocinas inflamatórias, incluindo a IL 1 β , encontravam-se aumentados em pacientes com miocardiopatia dilatada e disfunção diastólica (padrão restritivo), sendo associado com decréscimo da capacidade funcional. Concluíram que a disfunção diastólica pode contribuir para o aumento dos níveis de citocinas e na redução da capacidade funcional. Em nosso estudo, não avaliamos a função diastólica, porém o grupo de pacientes com pior perfil inflamatório também foi o grupo que obteve pior capacidade funcional estimada. Parthenakis e cols.³⁰, estudando pacientes com IC, demonstraram que o aumento dos níveis séricos de citocinas inflamatórias está relacionado com redução da inervação simpática cardíaca. Demonstraram que existia uma relação entre captação miocárdica de 123 MIBG, fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL 1 β , parâmetros da função do ventrículo esquerdo e o VO_2 máximo. Concluíram que alterações da inervação simpática cardíaca têm correlação significativa com os níveis de citocinas, suportando a hipótese de que uma atividade adrenérgica cardíaca alterada e suas consequências cardiovasculares levam a uma perda do efeito inibitório sobre a produção de citocinas inflamatórias, o que contribui para a elevação dos seus níveis plasmáticos.

Turpeinen e cols.⁵, estudando outra coorte de IC, avaliaram a correlação entre alterações da inervação simpática cardíaca, inflamação e atividade neuro-humoral. Concluíram que alterações na inervação adrenérgica cardíaca ocasionariam um aumento dos níveis de citocinas, e estes níveis aumentados, por sua vez, contribuiriam para perpetuar a disfunção autonômica cardíaca. Em nosso estudo, demonstramos que há uma associação entre taxa de *washout* e IL 1 β (análise multivariada), IL 1 β e frequência cardíaca de recuperação (RFC) no 1º e no

2º minutos pós-esforço (univariada), o que nos faz presumir que a hiperatividade adrenérgica em repouso foi o fator contribuinte para a disfunção parassimpática no pós-esforço, conforme já demonstramos em outro estudo³¹.

Nosso grupo de pesquisa³² avaliou a relação entre taxa de *washout* e as variáveis do teste ergométrico convencional, em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida, e demonstrou que o grupo de pacientes com taxa de *washout* aumentada apresentava uma menor resposta inotrópica e cronotrópica durante o esforço, e uma menor capacidade funcional. Por regressão linear, a pressão arterial sistólica no pico do esforço e a capacidade funcional em METs foram as variáveis que melhor se correlacionaram com a taxa de *washout*.

Essa mesma associação entre atividade adrenérgica e inflamação foi descrita em outras doenças, conforme demonstrado no estudo de Diakakis e cols.³³, que avaliaram pacientes com intolerância à glicose, demonstrando que uma inervação simpática cardíaca alterada e uma atividade adrenérgica aumentada estão correlacionadas com um pior perfil inflamatório, podendo ser consideradas como um marcador precoce de aterosclerose. Avaliando pacientes diabéticos, Shinohara e cols.³⁴ descreveram a associação entre níveis elevados de IL 6 com prejuízo na relação coração/mediastino tardia e aumento na taxa de *washout* do I¹²³ MIBG. Os autores referem que o mecanismo responsável pela hiperatividade adrenérgica relacionada ao aumento dos níveis de IL6 é a estimulação β_2 -adrenérgica, e o aumento da resistência insulínica. A resistência insulínica é um dos fatores responsáveis pela neuropatia autonômica no diabetes tipo 2. Assim sendo, a estimulação β_2 -adrenérgica levaria à hiperatividade simpática, elevando os níveis de IL6, e, por sua vez, a elevação desta citocina pioraria a resistência insulínica, ocasionando mais disfunção autonômica cardíaca³⁴.

As variáveis estudadas durante o teste ergométrico não foram capazes de identificar nossa coorte de insuficiência cardíaca com pior perfil inflamatório. Após realizarmos análise multivariada, verificamos que o grande fator que influenciou nossos achados foi a taxa de *washout* do I¹²³ MIBG. A reserva de duplo produto, capacidade funcional estimada e a RFC no 1º e no 2º minutos da recuperação foram associadas a IL 1 β , porém já demonstramos em estudos anteriores^{31,32} que a taxa de *washout* se correlaciona com estas variáveis. A variável que não avaliamos foi a variabilidade RR intraesforço, variável que avalia a ação de ambos os componentes do sistema nervoso autonômico sobre o nodo sinusal³⁵. Porém, já foi descrito que existe correlação entre taxa de *washout* e variabilidade RR³⁶.

Acreditamos que a IC é uma síndrome grave, complexa, e que o aprofundamento no entendimento da sua fisiopatologia é fundamental para uma melhor estratégia terapêutica. Na busca por marcadores de risco, desponta em nosso meio a cintilografia miocárdica com I¹²³ MIBG, um método relativamente novo, pouco usado, porém bastante útil na estratificação de risco desses pacientes. A associação de seus parâmetros com marcadores inflamatórios e parâmetros do exercício demonstra a importância do sistema nervoso autonômico na fisiopatologia da IC.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi o número reduzido de pacientes. Porém, através de um estudo-piloto com

16 pacientes, foi realizado um cálculo amostral e o número de total de 10 pacientes por grupo seria necessário para identificar 33,8% de diferença entre as médias da taxa de *washout*, para um erro α de 5% e um erro β de 80%.

Outra limitação foi a impossibilidade de realizarmos teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) para aferir que os pacientes realizaram teste máximo, entretanto, conforme descrito anteriormente, só participaram do estudo os pacientes que terminaram o teste por exaustão (nota 10 na escala de percepção de cansaço de BORG modificado). Sabemos que a capacidade funcional estimada tem uma alta margem de erro, ainda assim, acreditamos que seja um parâmetro importante na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca, porque se correlaciona diretamente com o VO₂ máximo³⁷ e com parâmetros do I¹²³ MIBG³¹.

Não foi realizado o TCPE, pois não dispúnhamos deste equipamento em nossa instituição, na época da realização do presente estudo. Entretanto, a avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca pode ser feito com o teste ergométrico convencional e não requer complexas metodologias para análise.

Conclusão

O estado de hipertonia adrenérgica, diagnosticado através da taxa de *washout* do I¹²³ MIBG, foi o principal determinante dos níveis de IL 1 β , demonstrando que a atividade simpática excessiva tem influência na atividade inflamatória sistêmica, e a inflamação também exerce efeito na disfunção autonômica cardíaca. As variáveis do teste ergométrico não foram capazes de identificar os pacientes com níveis elevados de IL 1 β .

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Messias LR, Carreira MAMQ, Mesquita ET, Mesquita CT; Obtenção de dados: Messias LR, Carreira MAMQ, Miranda SM, Azevedo JC, Benayon PC, Rodrigues RC, Mesquita CT; Análise e interpretação dos dados: Messias LR, Carreira MAMQ, Azevedo JC, Maróstica E, Mesquita ET, Mesquita CT; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Messias LR, Mesquita CT.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ e CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Leandro Rocha Messias pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
2. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, 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(5):1724-9.
3. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MC, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1410-20.
4. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-6.
5. Turpeinen AK, Vanninen E, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Sipilä P, et al. Cardiac sympathetic activity is associated with inflammation and neurohumoral activation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29(6):414-9.
6. Agostini D, Carrio I, Verberne HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(4):555-9.
7. Ji SY, Travin MI. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(4):655-66.
8. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, 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(5):1587-93.
9. Von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):549-60.
10. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):119-29.
11. Candia AM, Villacorta H Jr, Mesquita ET. Ativação imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):183-90, 201-8.
12. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl 1):1-26.
13. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):641-8.
14. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):166-73.
15. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guideline for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1756-824.
16. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified BORG scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(3):277-82.
17. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-85.
18. Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90(4):464-70.
19. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2148-59.
20. Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):609-14.
21. Han RO, Ray PE, Baughman KL, Feldman AM. Detection of interleukin and interleukin-receptor mRNA in human heart by polymerase chain reaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;181(2):520-3.
22. Abbate A, Kontos MG, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GG, Van Tassel BW, Robati R, et al; VCU-ART Investigators. Interleukin 1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction. (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol.* 2010;105(10):1371-7.
23. Van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, Mezzaroma E, Azam T, Seropian IM, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One.* 2012;7(3):e33438.
24. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen A, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1147-59.
25. Yuama R, Yuasa F, Hikosaka M, Mimura J, Kawamura A, Hatada K, et al. Iodine 123-metaiodobenzylguanidine imaging reflect generalized sympathetic activation in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(1):34-9.
26. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac ¹²³I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart.* 2001;86(6):656-60.
27. Carrió I, Cowie MC, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):92-100.
28. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the prospective ADMIRE-HF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(20):2212-21.
29. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Papadimitriou EA, Diakakis GF, Tzerakis PG, Nikitovic D, et al. Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(6):735-43.
30. Parthenakis FI, Patrianakos A, Prassopoulos V, Papadimitriou E, Nikitovic D, Karkavitsas NS, et al. Relation of cardiac sympathetic innervation to proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1190-4.
31. Messias LR, de Queiroz Carreira MA, Miranda SM, de Azevedo JC, Gava IA, Rodrigues RC, et al. Ativação adrenérgica alterada se associa à recuperação anormal da frequência cardíaca? *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):398-405.
32. Messias LR, Carreira MA, Miranda SM, Azevedo JC, Gava IA, Rodrigues RC, et al. Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):370-6.
33. Diakakis GF, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Koukouraki SI, Stathaki MI, Karkavitsas NS, et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with impaired glucose tolerance: relationship to subclinical inflammation. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(3):172-7.
34. Shinohara T, Takahashi N, Yufu K, Anan F, Kakuma T, Hara M, et al. Role of interleukin-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(9):1616-23.

Artigo Original

-
35. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic Nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):342-62.
36. Simula S, Vanninen E, Hedman A, Lehto S, Kuikka J, Hartikainen J. Myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine washout and heart rate variability in asymptomatic subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(1):8-13.
37. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(6):439-45.