

Macrófagos Residentes Orquestrando o Ritmo Cardíaco

Resident Macrophages Orchestrating Heart Rate

Diego Santos Souza,¹ Tatiane de Oliveira Barreto,² Michael Nadson Santos Santana,¹ José Evaldo Rodrigues Menezes-Filho,¹ Jader Santos Cruz,² Carla Maria Lins de Vasconcelos¹

Universidade Federal de Sergipe – Fisiologia,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Bioquímica e Imunologia,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Introdução

O sistema de condução elétrica do coração é essencial para manter o ritmo e a função cardíaca normal. Isso ocorre devido à presença de células especializadas que geram impulsos elétricos que se propagam por todo o tecido cardíaco, de forma rápida e eficiente. Tal impulso inicia-se no nó sinoatrial (NSA) e se propaga sequencialmente à ativação dos átrios até o nó atrioventricular (NAV), posteriormente, sendo transmitido para os ventrículos passando por vias de condução especializadas. Os sinais elétricos são conduzidos de célula a célula através de um sistema próprio de controle da permeabilidade entre cardiomiócitos formado por proteínas denominadas conexinas, sendo que a conexina 43 é o tipo encontrado no coração e que está associada à formação das chamadas junções *gap*. Ao fornecer a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos, o NAV desempenha um papel essencial na dinâmica de contração cardíaca. Clinicamente, ao se observar o intervalo PR nas medidas eletrocardiográficas, podemos correlacionar o tempo de condução do impulso elétrico desde a sua geração no NSA até o retardo na região do NAV o que é denominada de "condução decremental".¹ Quando ocorre o prolongamento do intervalo PR ou um bloqueio AV, que atrasa excessivamente ou mesmo elimina a condução do impulso elétrico dos átrios para os ventrículos, pode resultar na deterioração hemodinâmica, síncope e morte, caso o paciente não seja submetido ao implante de marca-passo.²

Ao longo dos anos, diversos estudos descreveram os macrófagos como células de funções fagocíticas que atuam exclusivamente no sistema imune protegendo o organismo contra patógenos. Contudo, recentemente esse paradigma foi questionado principalmente quanto a origem dos macrófagos. Vários estudos têm fornecido evidências de que uma subpopulação de macrófagos, que se originaram a partir do desenvolvimento embrionário e que não são provenientes da circulação sanguínea, residem e proliferam em praticamente todos os tecidos corporais e, aparentemente, atuam de forma específica em cada órgão. Por exemplo, os

macrófagos residentes do tecido adiposo contribuem para a regulação da termogênese,³ a reciclagem do ferro no baço e no fígado,⁴ além de participar no processo de maturação sináptica no cérebro sadio.⁵ Tais atividades não-canônicas destacam a diversidade funcional dos macrófagos e enfatizam sua capacidade de executar tarefas específicas nos diversos tecidos, além da defesa do hospedeiro.⁶ No tecido cardíaco, os macrófagos são componentes intrínsecos do miocárdio em funcionamento normal, onde aparecem como células fusiformes intercaladas entre os cardiomiócitos, fibroblastos e as células endoteliais.⁷

Macrófagos e o batimento cardíaco

A função cardíaca depende do momento adequado de contração em várias regiões distintas, bem como da frequência cardíaca adequada.⁸ Hulsmans et al.⁹ observaram que camundongos que tinham sua fauna de macrófagos debilitada, possuíam bradicardia e batimentos irregulares. É sabido que a conexina-43 é predominante nos ventrículos em humanos e que a redução desta, promove bradicardia e bloqueio AV,⁸ sendo assim, ao observar as células especializadas em condução elétrica não muscular, descobriram que os macrófagos estão eletricamente acoplados aos cardiomiócitos e que esses macrófagos residentes no tecido cardíaco facilitam a condução elétrica através do NAV.

Tais células condutoras se intercalam com macrófagos que expressam a conexina-43 formando junções *gap* adicionais entre os cardiomiócitos (Figura 1). Os pesquisadores observaram que os animais que tiveram redução dos macrófagos residentes, além de apresentarem bradicardia, tiveram bloqueios AV de 2º e 3º grau (Figura 2),⁹ cuja causa em humanos é desconhecida.¹⁰ Outro ponto intrigante é que os macrófagos cardíacos possuem um potencial de membrana em repouso, em média de -35 mV e despolarizam em sincronia com os cardiomiócitos. Tal aspecto torna o potencial de membrana em repouso dos cardiomiócitos mais positivo e de acordo com a simulação computacional, aceleram tanto a despolarização quanto a repolarização.⁹ O papel cardioprotetor dos macrófagos residentes cardíacos pode ir além da modulação das propriedades eletrofisiológicas dos cardiomiócitos acoplados. A localização perivascular dos macrófagos cardíacos torna-os, singularmente, posicionados para interpretar sinais sistêmicos na corrente sanguínea.¹⁰

Palavras-chave

Macrófagos; Sistema de Condução Cardíaco; Frequência Cardíaca; Miócitos Cardíacos; Fibroblastos; Conexinas; Arritmias Cardíacas.

Correspondência: Jader Santos Cruz •

Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, 4º andar, Avenida Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: jcruz@icb.ufmg.br

Artigo recebido em 26/06/2018, revisado em 15/10/2018, aceito em 14/11/2018

Macrófagos e doenças cardiovasculares

Monnerat et al.,¹¹ demonstraram que a inflamação causada pelo diabetes tipo I faz com que os macrófagos residentes secretem interleucina 1 β (IL-1 β), atuando de forma parácrina,

Ponto de Vista

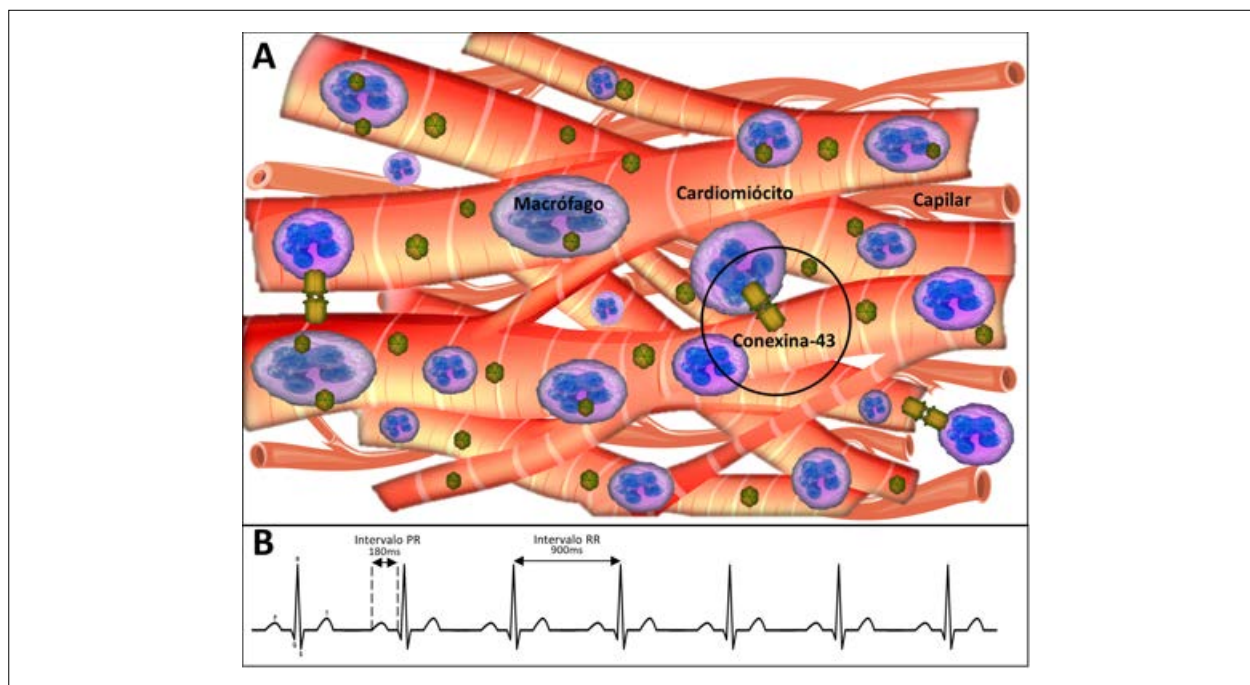


Figura 1 – Condição normal dos acoplamentos macrófagos-cardiomiócitos. Comunicações entre os cardiomiócitos e os macrófagos através da conexina 43(A) promovendo o ritmo cardíaco normal (B).

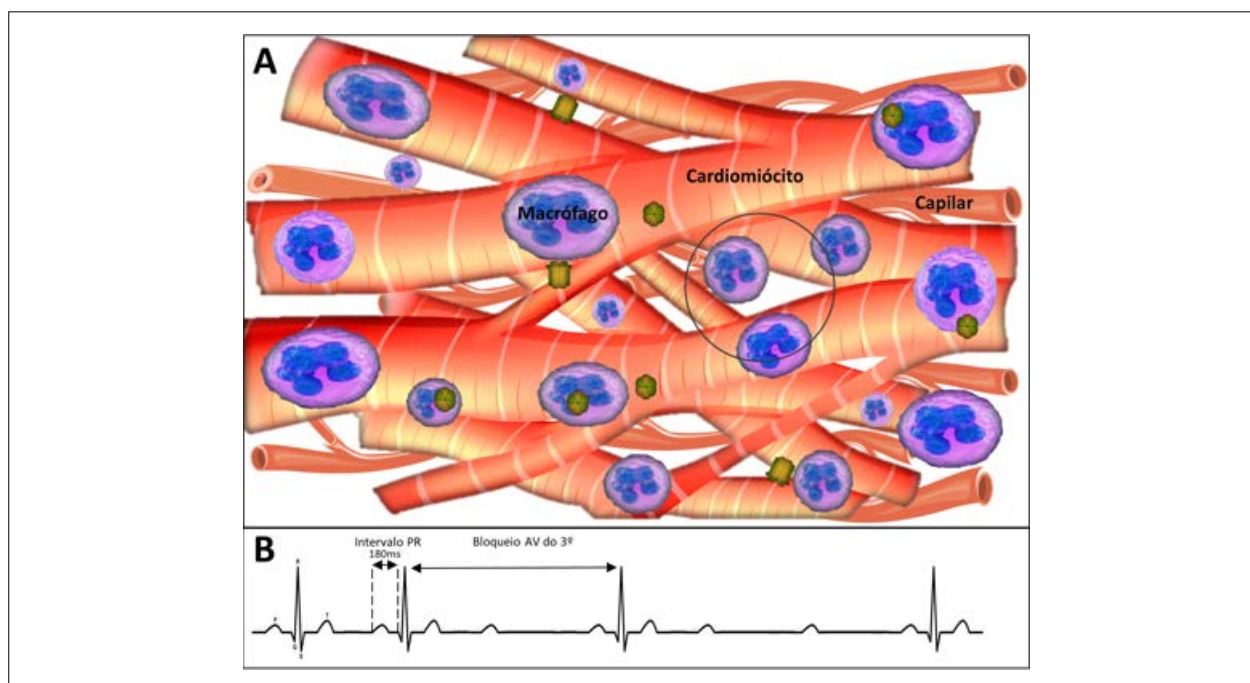


Figura 2 – Redução na expressão das conexinas. O acoplamento entre os macrófagos e os cardiomiócitos está diminuído devido a redução da expressão da conexina 43 (A) promovendo patologias de condução elétrica (bloqueio atrioventricular do 3º - B).

umentando o estresse oxidativo nas células da redondeza e desestabilizando a atividade elétrica dos cardiomiócitos de maneira a produzir arritmias ventriculares letais. Além disso, lesões ateroscleróticas são atualmente entendidas como indutoras de processos inflamatórios importantes, que abrangem componentes dos sistemas imunes inato e adquirido. Dados clínicos demonstraram que o aumento na contagem de leucócitos, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e da IL-1 β apresentavam risco de eventos cardiovasculares mais graves.

De fato, a IL-6 é altamente regulada localmente durante o processo de oclusão coronariana em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.¹²⁻¹⁴

Então, um possível viés é aquele em que os macrófagos contribuem para as complicações arrítmicas de doenças infecciosas, aterosclerótica e na septicemia, em que suas respostas inflamatórias podem interferir no seu papel na modulação da condução elétrica do cardiomiócito.^{11,12,15} Pesquisas demonstraram que a sepsé está associada ao aumento do risco de doença coronariana aguda e fatal, porém a sua causa ainda é incerta, sendo que a prevenção aguda da doença coronariana pode ser uma consideração importante nos cuidados pós-sepsé.^{16,17}

Apesar dos avanços significativos na prevenção e tratamento, as doenças cardiovasculares (DCVs) continuam sendo a causa mais comum de morte em todo o mundo. De fato, a insuficiência cardíaca grave é mais prevalente do que o câncer.¹⁸ Vários estudos tem demonstrado que a hipertrofia cardíaca patológica e a fibrose na insuficiência cardíaca são acompanhadas por uma resposta inflamatória sistêmica, infiltração e ativação de células do sistema imune.¹⁹ Diante disso, as imunoterapias para DCVs estão em plena ascensão.

A primeira imunoterapia cardiovascular desenvolvida foi para o tratamento da hipercolesterolemia e seus resultados positivos abriram caminho para a avaliação clínica de uma imunoterapia anti-inflamatória direcionada à IL-1 β . CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) demonstrou que injeções subcutâneas

de canakinumab (ACZ885), um anticorpo monoclonal humano que neutraliza seletivamente IL-1 β , diminuíram significativamente os níveis de biomarcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes após infarto agudo do miocárdio, reduzindo o risco cardiovascular em pacientes com ataque cardíaco prévio e aterosclerose inflamatória.²⁰ Um outro estudo utilizando CANTOS reforça essa idéia e fornece fortes evidências de que a modulação da via de sinalização da IL-6, que tem sua produção induzida pela IL-1 β , se associa a taxas reduzidas de alterações cardiovasculares e das taxas de mortalidade.¹³

Certamente, mais estudos devem ser realizados para sanarmos as dúvidas quanto a real participação dos macrófagos residentes nas doenças cardíacas. Se alterações na função dos macrófagos estiverem ligadas a essas condições clínicas, a imunoterapia com reprogramação de macrófagos *in situ* poderia ser uma forma viável de estratégia terapêutica que poderia ser aplicada para garantir o batimento cardíaco normal em pacientes com arritmia.^{20,21} Contudo, o que sabemos até o momento é que os macrófagos residentes atuam como “maestros”, orquestrando o ritmo cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza DS, Barreto TO, Cruz JS; Redação do manuscrito: Souza DS, Barreto TO, Santana MNS, Menezes-Filho JER, Cruz JS, Vasconcelos CML

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CNPq e CAPES.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):1–23.
2. Olshansky B. Does First Degree AV Block Have Importance in Patients Considered for Cardiac Resynchronization Therapy?: Giving It the Third Degree*. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):827–9.
3. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature.*;480(7375):104–8.
4. Theurl I, Hilgendorf I, Nairz M, Tymoszyk P, Haschka D, Asshoff M, et al. On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver. *Nat Med.* 2016;22(8):945–51.
5. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science.* 2011;333(6048):1456–8.
6. Davis MJ, Tsang TM, Qiu Y, Dayrit JK, Freij JB, Huffnagle GB, et al. Macrophage M1/M2 Polarization Dynamically Adapts to Changes in Cytokine Microenvironments in *Cryptococcus neoformans* Infection. *mBio* [Internet]. [citado 20 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684832/>
7. Pinto AR, Paolicelli R, Salimova E, Gosopic J, Slonimsky E, Bilbao-Cortes D, et al. An Abundant Tissue Macrophage Population in the Adult Murine Heart with a Distinct Alternatively-Activated Macrophage Profile. *PLOS ONE.* 2012;7(5):e36814.

8. Vozzi C, Dupont E, Coppens SR, Yeh HI, Severs NJ. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *J Mol Cell Cardiol*. maio de 1999;31(5):991–1003.
9. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, Aguirre AD, King KR, Hanley A, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*. 2017;169(3):510–22.e20.
10. Rosenthal N. A guardian of the heartbeat. *N Engl J Med*. 2017; 377(1):84–6.
11. Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, Hochman-Mendez C, Brasil G, Bassani RA, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun*. 2016;7:13344.
12. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):pii-e005077.
13. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499–507.
14. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1782–91.
15. Cruz JS, Machado FS, Ropert C, Roman-Campos D. Molecular mechanisms of cardiac electromechanical remodeling during Chagas disease: Role of TNF and TGF- β . *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):81–91.
16. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation*. 2007;116(7):793–802.
17. Wang HE, Moore JX, Donnelly JP, Levitan EB, Safford MM. Risk of Acute Coronary Heart Disease After Sepsis Hospitalization in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):29–36.
18. Zannad F. Rising incidence of heart failure demands action. *Lancet*. 2018;391(10120):518–9.
19. Patel B, Bansal SS, Ismahil MA, Hamid T, Rokosh G, Mack M, et al. CCR2+ Monocyte-Derived Infiltrating Macrophages Are Required for Adverse Cardiac Remodeling During Pressure Overload. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(2):230–44.
20. Zupančič E, Fayad ZA, Mulder WJM. Cardiovascular Immunotherapy and the Role of Imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):e167–71.
21. Martini E, Stirparo GG, Kallikourdis M. Immunotherapy for cardiovascular disease. *J Leukoc Biol*. 2018;103(3):493–500.

