

Perfil Neuro-Hormonal de Pacientes Reumáticos com Insuficiência Aórtica Crônica Importante

Neurohormonal Profile of Rheumatic Patients with Significant Chronic Aortic Regurgitation

Guilherme Sobreira Spina, Flávio Tarasoutchi, Roney Orismar Sampaio, Marcelo Luiz Campos Vieira, Célia Strunz, Francisco Rafael Laurindo, Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Os neuro-hormônios estão envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, mas pouco se sabe sobre seu comportamento na insuficiência aórtica crônica importante (IAo).

Objetivo: Analisar o comportamento desses mediadores na IAo.

Métodos: Analisamos 89 pacientes com IAo, com média etária de $33,6 \pm 11,5$ anos, 84,6% do sexo masculino, 60% assintomáticos, todos de etiologia reumática. Após avaliação clínica e ecocardiográfica, realizaram-se dosagens plasmáticas de fator de necrose tumoral (TNF), seus antagonistas receptores solúveis tipos I e II (sTNFRI e sTNFRII), interleucina-6 (IL-6), seu receptor solúvel, endotelina-1 e peptídeo natriurético tipo B (BNP). Doze indivíduos saudáveis serviram como controle.

Resultados: O valor médio de diâmetro diastólico (DD) do ventrículo esquerdo (VE) foi de $71,9 \pm 8,3$ mm, e o do diâmetro sistólico (DS) do VE, de $50,4 \pm 9,3$ mm. Os níveis de neuro-hormônios estavam elevados nos pacientes com IAo: TNF $92,65 \pm 110,24$ pg/ml vs. $1,67 \pm 1,21$ pg/ml nos controles, $p < 0,001$; IL-6 $7,17 \pm 7,78$ pg/ml vs. $0,81 \pm 0,38$ pg/ml nos controles, $p = 0,0001$; e TNFRI $894,75 \pm 348,87$ pg/ml vs. $521,42 \pm 395,13$ pg/ml, $p = 0,007$. Com exceção dos níveis de BNP, os pacientes sintomáticos e assintomáticos apresentaram perfil neuro-hormonal semelhante. Houve correlação entre TNFRII e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) ($r = -0,329$, $p = 0,038$) e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) ($r = -0,352$, $p = 0,027$). Os níveis de BNP estavam significativamente mais altos em pacientes sintomáticos, e apenas nestes foi possível correlação entre BNP e diâmetros ventriculares.

Conclusão: Pacientes com insuficiência aórtica crônica importante apresentam altos níveis neuro-hormônios, sem correlação com o status sintomático. Os níveis de TNFRII e BNP puderam ser correlacionados com diâmetros ventriculares, mas apenas este último com sintomas. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):150-156)

Palavras-chave: Insuficiência da valva aórtica, doenças reumáticas, cardiomegalia, hormônios neurohipofisários.

Summary

Background: Neurohormones are involved in the pathophysiology of heart failure, but little is known about its behavior in significant chronic aortic regurgitation (AR).

Objective: We aimed at analyzing the behavior of these mediators in AF.

Methods: We analyzed 89 patients with AF, whose mean age was 33.6 ± 11.5 years and of whom 84.6% were males, 60% asymptomatic, all with rheumatic etiology. After the clinical and echocardiographic assessment, plasma measurements of tumor necrosis factor (TNF), soluble TNF receptor types I and II (sTNFRI e sTNFRII), interleukin-6 (IL-6), its soluble receptor (sIL6R), endothelin-1 and B-type natriuretic peptide (BNP) were carried out; 12 healthy individuals were used as controls.

Results: The mean values of the left ventricle diastolic diameter (LVDD) were 71.9 ± 8.3 mm, whereas the mean values of the LV systolic diameter (LVSD) were 50.4 ± 9.3 mm. The neurohormonal levels were elevated in patients with AF (TNF 92.65 ± 110.24 pg/mL vs. 1.67 ± 1.21 pg/mL in controls, $p < 0.001$), (IL-6 7.17 ± 7.78 pg/mL vs. 0.81 ± 0.38 pg/mL in controls, $p = 0.0001$) and TNFRI (894.75 ± 348.87 pg/mL vs. 521.42 ± 395.13 pg/mL, $p = 0.007$). Except for the BNP levels, symptomatic and asymptomatic patients presented a similar neurohormonal profile. There was a correlation between TNFRII and LVDD ($r = -0.329$, $p = 0.038$) and LVSD ($r = -0.352$, $p = 0.027$). BNP levels were significantly higher in symptomatic patients and only in the latter it was possible to establish a correlation between BNP and ventricular diameters.

Conclusion: Patients with significant chronic AF present high neurohormonal levels, with no correlation with the symptomatic status. The TNFRII and BNP levels could be correlated with ventricular diameters, but only the latter could be correlated with symptoms. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):143-149)

Key words: Aortic valve insufficiency; rheumatic diseases; cardiomegaly; pituitary hormones posterior.

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

Correspondência: Guilherme Sobreira Spina •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Unidade Clínica de Valvopatia, Cerqueira César, 05.403-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: guilherme.spina@incor.usp.br

Artigo recebido em 12/03/08; revisado recebido em 01/07/08; aceito em 01/07/08.;

Introdução

A insuficiência aórtica crônica importante (IAo) desenvolve uma das maiores respostas de hipertrofia miocárdica observadas nas doenças cardíacas, sendo um modelo clássico de remodelação ventricular. O paciente mantém-se assintomático por um longo período e, conforme o momento da história natural e do grau de hipertrofia, pode desenvolver quadro de insuficiência cardíaca (ICC) e/ou disfunção ventricular esquerda. Entretanto, os mecanismos responsáveis que norteiam essas evoluções permanecem desconhecidos¹.

Durante as duas últimas décadas¹, estudos clínicos se basearam primariamente nas dimensões do VE e na função sistólica por meio de ecodopplercardiograma e ventriculografia radioisotópica e hemodinâmica, como indicação do momento ideal para a troca da valva aórtica. Até hoje o momento ideal para interrupção da história natural é controversa.

Há evidências crescentes da necessidade de estudar as citocinas pró-inflamatórias que têm participação na descompensação cardíaca em várias etiologias de ICC²⁻⁴. São peptídeos de baixo peso molecular (de 15 a 30 kd), potentes e pleiotrópicos, secretados por uma variedade de células em resposta a diversos estímulos, inclusive estresse mecânico como ocorre na IAo. Além de potentes efeitos inotrópicos negativos, citocinas como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF) e a interleucina-6 (IL-6) mostraram ter um papel central na fisiopatologia da remodelação ventricular esquerda, em várias etiologias de ICC²⁻⁴.

Sobrecarga de pressão ao miocárdio e distensão das fibras miocárdicas são estímulos suficientes para provocar a secreção de TNF pelos miócitos cardíacos⁵, aumentando sua expressão gênica⁵ e deflagrando uma reação em cadeia que aumenta também os níveis de outras citocinas⁶. Os peptídeos natriuréticos, especialmente o peptídeo natriurético tipo B (BNP), são outros exemplos de proteínas, cuja secreção é estimulada por estresse mecânico ao miocárdio.

O aumento da resistência vascular periférica é evento-chave no desenvolvimento da insuficiência cardíaca, e a endotelina é dos mais potentes vasoconstritores presentes nessa doença⁷. Além de ação vasoconstritora, a endotelina também estimula a secreção de citocinas^{8,9} e tem papel importante no desenvolvimento de hipertrofia miocárdica.

Assim, o objetivo do presente estudo foi determinar na IAo o comportamento dos níveis séricos desses mediadores relacionados à resposta de hipertrofia miocárdica e sua correlação com sintomas e remodelação ventricular esquerda.

Métodos

Seleção de pacientes

A IAo foi definida de acordo com os critérios de Spagnuolo e cols.¹⁰. Esses critérios exigem um índice cardiotorácico >0,5, evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda, pressão de pulso maior que 80 mmHg e pressão arterial diastólica menor que 60 mmHg. Critérios de exclusão foram qualquer valvopatia que não a IAo, fibrilação atrial, qualquer doença inflamatória em atividade, insuficiência renal ou neoplasias. Como a totalidade dos pacientes era portador de febre reumática, antes da inclusão no protocolo

foram realizados exames de atividade inflamatória para excluir fase aguda desse tipo de febre. Também não foram incluídos pacientes com menos de 18 anos ou mais de 60 anos de idade. A etiologia reumática foi definida como paciente com história típica de febre reumática (FR) na infância ou achado ecocardiográfico compatível com FR. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e informado antes da participação no estudo.

Avaliação clínica

Todos os pacientes foram avaliados e examinados pelo mesmo observador antes da coleta do perfil neuro-hormonal. Pacientes sintomáticos foram definidos como aqueles que apresentavam insuficiência cardíaca, dor precordial ou síncope.

Perfil neuro-hormonal

O sangue foi colhido da veia antecubital em tubos com EDTA. Os tubos foram imediatamente imersos em gelo e imediatamente centrifugados a 1.500 rpm a 4°C por 15 minutos. O plasma foi separado e congelado a -80°C até análise. As dosagens de citocinas foram feitas por métodos comercialmente disponíveis. Para TNF, IL-6 e interleucina 1-beta, utilizou-se um ensaio automatizado quimioluminescente (Immulite, DPC, Estados Unidos). Para os receptores solúveis de TNF tipos I e II (TNFRI e TNFRII), receptor solúvel de IL-6 e antagonista do receptor de IL-1, utilizou-se ELISA tradicional de placa (Quantikine, RD Systems, Estados Unidos). A endotelina-1 foi medida por um método específico enzimático (Parameter, RD Systems, Estados Unidos). O BNP foi medido por imunoensaio específico (Advia Centaur BNP, Bayer diagnostics, Alemanha).

Ecocardiografia

Ecocardiogramas foram obtidos no máximo 2 semanas após a inclusão dos pacientes no estudo. Mensuraram-se o diâmetro diastólico (DD) do ventrículo esquerdo (VE), o diâmetro sistólico (DS) do VE e a fração de ejeção do VE (FEVE). A tabela 1 mostra as variáveis gerais e ecocardiográficas para os pacientes do estudo. A intensidade da IAo foi definida semiquantitativamente, determinando-se o comprimento e a largura do jato no Doppler colorido.

Os valores de corte para análise de diâmetros e função foram definidos previamente. Utilizamos os valores definidos pelos *guidelines* da *American Heart Association* (AHA) como "dilatação ventricular esquerda importante"¹¹ – esses valores de corte para análise foram: DDVE > 75 mm, DSVE > 55 mm e FEVE < 0,50.

Análise estatística

Os dados são expressos como média ± desvio padrão. Para comparação de médias entre dois grupos independentes, foi utilizado o teste t de Student. Quando a normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para a análise de três grupos diferentes, foi utilizada a análise de variância (ANOVA). Quando a normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas pelo teste de Dunn. O coeficiente

Tabela 1 – Dados clínicos e ecocardiográficos de pacientes sintomáticos e assintomáticos com IAo

	Assintomáticos n = 54	Sintomáticos n = 35	p
Idade (anos)	32,57±10,49	35,41± 12,96	0,253
Altura (cm)	170,01±9,52	169,44± 8,21	0,772
Peso (kg)	71,55± 13,45	68,31±9,83	0,197
Septo (mm)	10,18±1,34	10,36±1,85	0,626
Parede posterior (mm)	10,11±1,31	10,25±1,69	0,679
DDVE (mm)	70,01±7,60	74,61±8,98	0,01
DSVE (mm)	47,74±6,77	54,80±10,86	0,001
Aorta (mm)	38,29±4,92	38,83±5,95	0,642
Átrio esquerdo (mm)	39,37±4,92	40,69±5,39	0,232
Fração de ejeção	0,67±0,06	0,58±0,13	0,0005
Massa (g)	226,4±58,75	243,66±88,84	0,348
Relação volume/massa (ml/g)	0,89±0,15	1,02±0,35	0,059

DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

de correlação de Pearson foi utilizado para determinar as correlações entre neuro-hormônios e medidas de diâmetro e função de VE. Foi também utilizada transformação logarítmica dos níveis de neuro-hormônios para obter a normalização dos dados. Adotou-se $p < 0,05$ como nível de significância estatística.

Resultados

Grupo de pacientes

Oitenta e nove pacientes ambulatoriais consecutivos cumpriram os critérios de inclusão no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, sendo 54 (60%) assintomáticos e 35 (40%) sintomáticos. A média etária foi de 33,6±11,5 anos, 84,6% do sexo masculino, todos de etiologia reumática. Na avaliação clínica, 60% estavam assintomáticos e foram orientados para o uso exclusivo de penicilina G benzatina a cada 21 dias, para profilaxia secundária para FR. Os pacientes sintomáticos, enquanto aguardavam tratamento cirúrgico, foram medicados com digital, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Como os IECA podem modificar níveis séricos de citocinas, estes foram suspensos 7 dias antes da coleta das amostras de sangue. O grupo-controle foi constituído de 12 voluntários sadios, com média etária de 30±9,5 anos.

Os pacientes assintomáticos e sintomáticos não diferiram em altura, idade e peso. Os pacientes sintomáticos tinham diâmetros ventriculares maiores e uma fração de ejeção mais baixa, mas ainda dentro de limites da normalidade. A tabela 1 resume os dados demográficos e ecocardiográficos para os pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Níveis séricos de neuro-hormônios

Os pacientes com IAo apresentaram níveis de TNF, IL-6 e TNFRI significativamente maiores que o grupo-controle. Os pacientes sintomáticos e assintomáticos exibiam níveis semelhantes de neuro-hormônios, com exceção do BNP, que

se mostrou significativamente mais elevado nos pacientes sintomáticos. Todos os 89 pacientes tinham níveis de interleucina 1-beta indetectáveis (< 5 pg/ml).

Os níveis séricos de neuro-hormônios nos pacientes assintomáticos e sintomáticos estão resumidos na tabela 2.

Observamos níveis de TNFRII significativamente menores naqueles pacientes com “dilatação ventricular importante”, segundo os critérios da AHA⁹ (DDVE > 75 mm, DSVE > 55 mm e fração de ejeção menor – FEVE $< 0,50$) (tab. 3). O BNP foi maior nos pacientes com diâmetros ventriculares maiores e menor fração de ejeção (tab. 3).

Houve correlação significativa entre níveis de TNFRII e DDVE ($r = -0,329$, $p = 0,038$) e DSVE ($r = -0,352$, $p = 0,027$), com decréscimo dos níveis de TNFRII com o aumento dos diâmetros ventriculares (fig. 1). Houve correlação do BNP com diâmetros ventriculares apenas em pacientes sintomáticos (fig. 2).

Não observamos correlação de TNF, TNFRI, IL-6, IL6R, IL-1RA e endotelina (tab. 3) com diâmetros ou FEVE.

Discussão

Perfil geral de citocinas

O aumento dos diâmetros ventriculares é mecanismo essencial para adaptação do ventrículo esquerdo à sobrecarga de volume-pressão observada na IAo, permitindo a acomodação do grande volume regurgitante com manutenção no nível normal da pressão diastólica final do VE. Mediadores como IL-6 e TNF são fundamentais no processo de hipertrofia miocárdica^{12,13}, o que pode justificar, mesmo na fase assintomática da IAo, as altas concentrações observadas desses mediadores. As citocinas parecem contribuir para a hipertrofia excêntrica e dilatação ventricular^{5,6,14-16} que auxiliam o miocárdio a lidar com a grande sobrecarga hemodinâmica presente na IAo.

Nossos pacientes apresentaram níveis elevados de neuro-hormônios (médias: TNF - 92,6±110,2 pg/ml, TNFRI

Artigo Original

Tabela 2 – Perfil neuro-hormonal em pacientes sintomáticos e assintomáticos com IAo

	Insuficiência aórtica		Controles
	Assintomáticos	Sintomáticos	
TNF-alfa (pg/ml) ¹	86,9±85,2	103,5±141,4	1,7±1,2*
TNFR1 (pg/ml) ¹	906,8±299,6	881,4±404,4	521,4±395,1*
TNFR2 (pg/ml) ³	1868,7±530,5	1891,7±675,9	n/d
IL-6 (pg/ml) ²	6,5±7,4	8,3±8,4	0,9±0,4*
IL-6R (ng/ml) ³	33,5±12,5	34,5±6,8	n/d
IL1-RA (pg/ml) ³	134,1±230,2	19,8±60,1	n/d
ET-1 (pg/ml) ³	7,1±5,1	7,6±8,3	n/d
BNP (pg.ml) ³ †	31,2±37,4	164,5±274,7	n/d

TNF - Fator de necrose tumoral-alfa; TNFR1 - receptor solúvel de TNF tipo I; TNFR2 - receptor solúvel de TNF tipo II; IL-6 - interleucina-6; IL6R - receptor solúvel de interleucina-6; IL1-RA - antagonista do receptor de interleucina-1; ET-1 - endotelina-1; BNP - peptídeo natriurético tipo B; n/d - grupo-controle não-disponível; * - $p < 0,05$, pacientes com IAo (sintomáticos e assintomáticos) vs. controles; † - $p < 0,05$ pacientes com IAo, sintomáticos vs. assintomáticos; ¹ Teste de Kruskal-Wallis; ² ANOVA; ³ Teste de Mann-Whitney.

- 894,7±348,8 pg/ml, TNFR2 - 1879±596,1 pg/ml, IL-6 -7,1±7,7 e endotelina de 7,3±6,8pg/ml), mesmo na fase assintomática, em níveis semelhantes aos de ICC não-valvar. Estudos demonstraram que níveis tão elevados quanto estes, como IL-6 > 6,97 pg/ml¹⁷, TNF > 7,8 pg/ml, TNFR1 > 1.124 pg/ml, TNFR2 > 2.913 pg/ml¹⁷ e endotelina > 5 pg/ml¹⁸, estão associados a pior prognóstico em pacientes com ICC de origem não-valvar (miocardiopatia isquêmica ou dilatada idiopática). Na ICC de origem não-valvar, pacientes assintomáticos têm baixos níveis de citocinas, que aumentam conforme a piora na classe funcional do paciente¹⁷, fenômeno que não observamos na IAo. O significado prognóstico desses níveis em pacientes com IAo ainda não foi estudado.

Comportamento dos receptores de TNF

O comportamento do TNFR2 na IAo pode embasar interessantes hipóteses envolvendo o TNF e suas ações benéficas e deletérias ao coração. Quando o TNF se liga a seus receptores de membrana, a parte extracelular desses receptores se destaca da célula e passa a circular no plasma como receptor solúvel¹⁹. Temos, assim, duas formas de receptores de TNF: os solúveis e os de membrana. Os

Tabela 3 – Perfil neuro-hormonal de pacientes com IAo, divididos conforme parâmetros de diâmetros e função derivados dos *guidelines* da AHA⁸

	DSVE			DDVE		
	<55 mm n = 66	≥55 mm n = 23	p	<75 mm n = 56	≥75 mm n = 33	p
TNF (pg/ml) ¹	95,3±116,6	88,6±91,9	ns	95,6±122,9	87,6±85,9	ns
TNFR1 (pg/ml) ¹	914,8±379,5	861,8±311,8	ns	913,7±391,5	875,7±309,4	ns
TNFR2 (pg/ml) ³	2010,1±668,7	1608,7±327,1	0,03	2085,7±708,1	1673,6±372,4	0,02
IL-6 (pg/ml) ²	7,0±7,4	7,7±9,1	ns	7,1±7,1	7,3±8,9	ns
IL-6R (ng/ml) ³	35,5±11,9	31,8±5,2	ns	35,1±12,5	32,8±6,9	ns
IL1-RA (pg/ml) ³	74,8±182,3	94,3±185,4	ns	55,3±186,5	106,2±172,5	ns
ET-1 (pg/ml) ³	7,7±5,6	7,1±8,1	ns	7,7±6,1	6,8±7,4	ns
BNP (pg.ml) ³	62,7±164,8	237,1±264,9	0,001	27,1±34,4	159,3±254,2	0,001

	Fração de ejeção		
	≥0,50 n = 75	<0,50 n = 14	p
TNF (pg/ml) ¹	88,7±110,7	113,8±109,1	ns
TNFR1 (pg/ml) ¹	922,2±373,5	800,3±238,9	ns
TNFR2 (pg/ml) ³	1959,3±519,5	1605,2±328,9	0,04
IL-6 (pg/ml) ²	7,4±7,9	6,1±7,4	ns
IL-6R (ng/ml) ³	34,9±11,1	30,8±3,7	ns
IL1-RA (pg/ml) ³	79,3±186,8	81,4±161,1	ns
ET-1 (pg/ml) ³	6,8±5,6	8,7±10,0	ns
BNP (pg.ml) ³	67,1±158,6	310,2±304,2	0,006

TNF - fator de necrose tumoral-alfa; TNFR1 - receptor solúvel de TNF tipo I; TNFR2 - receptor solúvel de TNF tipo II; IL-6 - interleucina-6; IL6R - receptor solúvel de interleucina-6; IL1-RA - antagonista do receptor de interleucina-1; ET-1 - endotelina-1; BNP - peptídeo natriurético tipo B; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; ¹ Teste de Kruskal-Wallis; ² ANOVA; ³ Teste de Mann-Whitney.

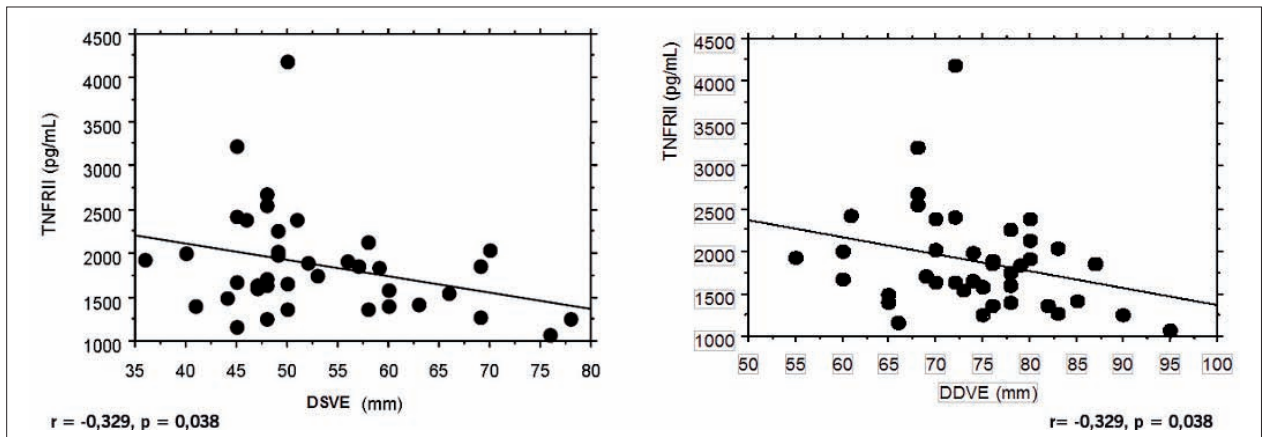


Fig. 1 - Relação entre diâmetro diastólico do VE (DDVE), diâmetro sistólico do VE (DSVE) e níveis de receptor solúvel de TNF tipo II (TNFRII): Houve correlação significativa entre níveis de TNFRII e DDVE ($r = -0,329, p = 0,038$) e DSVE ($r = -0,329, p = 0,038$).

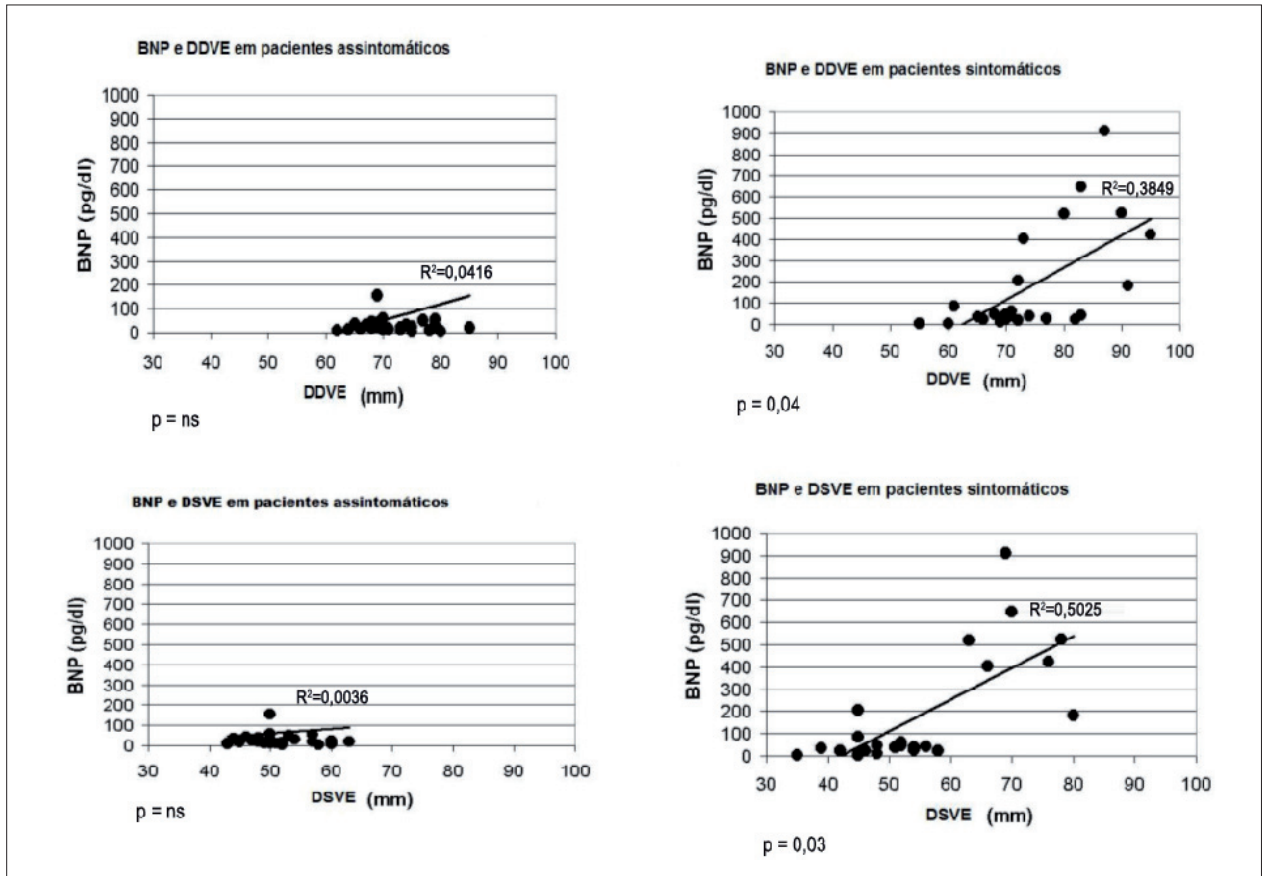


Fig. 2 - Relação de diâmetro diastólico do VE (DDVE) e diâmetro sistólico do VE (DSVE) com níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP).

receptores solúveis funcionam como um tampão para o TNF circulante, neutralizando concentrações excessivas e aumentando a meia-vida desse mediador¹⁹.

Na IAo encontramos constantemente altos níveis de TNF, mas um significativo declínio das concentrações de TNFRII nos pacientes com IAo com maiores diâmetros

ventriculares e disfunção de VE (fig. 1 e tab. 3). A ligação do TNF a seu receptor de alta afinidade, o TNFRII, deflagra respostas citoprotetoras e antiapoptóticas²⁰, levando em geral à hipertrofia miocárdica²¹. Além disso, quando na forma solúvel, o TNFRII liga-se aos trímeros de TNF, contribuindo para neutralizar suas ações deletérias²². Esse efeito levou a

uso clínico do TNFRII em sua forma solúvel, conhecido como etarnecepte em doenças em que a participação do TNF é central, como a artrite reumatóide²³.

Esses achados sugerem que, nos estágios mais avançados da IAo, o TNF se liga preferencialmente aos receptores TNFRI (que leva a apoptose e respostas miocardiotoxicas), diminuindo sua ligação ao TNFRII, o que diminuiria sua concentração plasmática. Uma outra hipótese é que o declínio na concentração de TNFRII na fase avançada, com maior dilatação ventricular da IAo, faz que as altas concentrações de TNF sejam neutralizadas adequadamente e contribuam para a progressiva dilatação do VE e piora da função miocárdica²⁴.

Os altos níveis de endotelina-1 na IAo reforçam o conceito de que o paciente, na fase assintomática da IAo, se vale de mecanismos compensatórios, que geralmente estão presentes apenas nas fases mais avançadas da insuficiência cardíaca de etiologia não-valvar.

Em conjunto, esses dados reforçam a percepção de que pacientes com IAo têm um perfil neuro-hormonal diferente de outras etiologias de insuficiência cardíaca.

Neuro-hormônios medidos na IAo estavam aumentados, independentemente dos sintomas do paciente, ao contrário das valvopatias até agora estudadas, como a insuficiência mitral^{5,6}, estenose aórtica⁶ e estenose mitral²⁵, nas quais níveis séricos de neuro-hormônios estavam próximos aos valores normais nos pacientes assintomáticos e aumentaram na presença dos sintomas.

Na insuficiência mitral, Oral e cols.⁵ demonstraram níveis de TNFRI, TNFRII e IL-6 semelhantes aos encontrados em nosso estudo, porém o nível de TNF em concentrações muito mais baixas (TNF de $3,59 \pm 1,81$ pg/ml, no estudo de Oral e cols.⁵, vs. $92,6 \pm 110,2$ pg/ml, em nosso estudo). Nesse estudo, os níveis de TNFRII aumentavam conforme o aumento dos diâmetros ventriculares, ao contrário do nosso achado no qual a concentração de TNFRII diminuía com o aumento dos diâmetros ventriculares (fig. 1). Na estenose aórtica, observou-se comportamento neuro-hormonal semelhante, com concentrações crescentes com aumento de diâmetros e piora de função ventricular⁵. Essas diferenças podem ser justificadas pela sobrecarga de volume-pressão na IAo, diferentemente da sobrecarga de volume pura que sofre menor estresse mecânico sobre a fibra miocárdica.

Comportamento do BNP

O BNP apresentou comportamento interessante, valores normais em pacientes assintomáticos, mesmo com diâmetros ventriculares bem acima do normal (29% com DDVE > 75 mm, e 12% DSVE > 55 mm). Desse modo, podemos conjecturar que na IAo apenas o aumento do diâmetro VE não

é estímulo suficiente para elevação dos níveis de BNP.

Podemos, portanto, conjecturar que a participação da presença de sintomas na IAo é causada principalmente pelo aumento na pressão diastólica final de VE¹, por meio do aumento da tensão diastólica da parede. Dessa forma, o BNP pode ser um marcador interessante de progressão da história natural em pacientes com IAo e diâmetros ventriculares bastante aumentados (fig. 2).

Essa teoria é corroborada por estudos de IAo de etiologia não-reumática em que o BNP mostrou comportamento semelhante ao nosso estudo: BNP elevados apenas em presença de sintomas²⁶. Entretanto, diferentemente do resultado obtido em nosso estudo, alguns autores²⁷ observaram também correlação do BNP com os diâmetros e função ventricular em todos os pacientes, não só os sintomáticos.

Trabalhos com outra metodologia de dosagem de BNP, a dosagem de NT-pro BNP, demonstraram que valores maiores de BNP estão associados a pior prognóstico em pacientes com IAo²⁷.

Um aspecto limitante é tratar-se de estudo transversal. Por esse motivo, não pudemos investigar eventuais implicações prognósticas desses mediadores. Continuaremos a acompanhar essa coorte de pacientes para que possamos no futuro investigar as implicações prognósticas de nossas pesquisas.

Em suma, pacientes com IAo têm um perfil neuro-hormonal peculiar, com altos níveis de mediadores desde a fase assintomática. O TNFRII correlacionou-se com os diâmetros ventriculares e a FEVE. Somente os pacientes sintomáticos apresentaram correlação entre os níveis de BNP e os diâmetros ventriculares e FEVE. Esses dados aumentam nosso conhecimento do processo de remodelação ventricular presente na IAo e propõem novos mecanismos fisiopatológicos a serem investigados nessa doença.

Agradecimentos

Estudo apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Auxílio-pesquisa nº 00/09472-2.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Guilherme Sobreira Spina pelo InCor-Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LE, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(8):1316-24.
2. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation.* 1998; 97: 1375-81.
3. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJJ, Michael LH, Didenko VV, Homsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998; 97: 1382-91.
4. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Iemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res.* 1997; 81: 627-35.
5. Oral A, Sivasubramanian N, Dyke DB, Mehta RH, Grossman PM, Briesmiester K, et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation.* 2003; 107: 831-7.
6. 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; 36: 208-12.
7. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Lüscher TF. Endothelin Receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1493-505.
8. Agui T, Xin X, Cai Y, Sakai T, Matsumoto K. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. *Blood.* 1994; 84: 2531-8.
9. Hofman FM, Chen P, Jeyaseelan R, Incardona F, Fisher M, Zidovetzki R. Endothelin-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells. *Blood.* 1998; 92: 3064-72.
10. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle E, Pasternak B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation: criteria predictive of death, congestive heart failure and angina in young patients. *Circulation.* 1971; 44: 368-80.
11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Fascon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/AHA. *Circulation.* 2006; 114: 84-231.
12. Haehling S, Jankowska EW, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99: 18-28.
13. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004; 45: 183-93.
14. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1996; 93: 704-11.
15. 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.
16. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of heart failure. *Circulation.* 1995; 92 (6): 1479-86.
17. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Darvos C, Kempers M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060-7.
18. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Katotka H, Carayon A, Maistre G, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18: 254-8.
19. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1978-84.
20. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and these endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 964-71.
21. Nakano M, Knowlton AA, Dibbs Z, Mann DL. Tumor necrosis factor confers resistance to injury induced by hypoxic injury in the adult mammalian cardiac myocyte. *Circulation.* 1998; 97: 1392-400.
22. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med.* 1992; 175: 323-9.
23. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004; 30 (2): 311-28.
24. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993; 92: 2303-12.
25. Chang CJ, Hsu LA, Chiang CW, Ko YS, See LC, Shen YC, et al. Percutaneous transvenous mitral valvulotomy normalizes elevated circulating levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in mitral stenosis with heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (8): 1018-20.
26. Eimer MJ, Ekery DL, Rigolin VH, Bonow RO, Carnethon MR, Cotts WG. Elevated B-type natriuretic peptide in asymptomatic men with chronic aortic regurgitation and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 676-8.
27. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol.* 2008; 127 (3): 321-7.