

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Fisiopatologia do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca



Revisão do Estado da Arte do JACC

Maxim Itkin, MD,^a Stanley G. Rockson, MD,^b Daniel Burkhoff, MD, PHD^c

RESUMO

A remoção de líquido intersticial dos tecidos é realizada exclusivamente pelo sistema linfático. No contexto da insuficiência cardíaca congestiva, o edema tecidual só ocorre quando o sistema linfático falha ou é inundado pelo líquido que sai do espaço vascular através da parede dos capilares para dentro do espaço intersticial. Esse processo é motivado pelas forças de Starling, determinadas por pressões hidrostáticas e osmóticas e pelas permeabilidades capilares específicas de órgãos a proteínas de diferentes tamanhos. Nesta revisão, resumimos o conhecimento atual sobre a geração de linfa em diferentes órgãos, a mecânica pela qual a linfa é restituída à circulação e as consequências de um fluxo linfático inadequado. Revisamos os avanços recentes nas técnicas de imagem que permitiram novas abordagens diagnósticas, terapêuticas e de pesquisa para o sistema linfático. Por fim, revisamos como os esforços para aumentar o fluxo linfático demonstraram potencial como uma abordagem terapêutica viável para a insuficiência cardíaca refratária. (J Am Coll Cardiol 2021;78:278-90) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A acumulação anormal de líquido intersticial (edema) na periferia, nas vísceras abdominais e nos pulmões é uma característica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) avançada. Sabe-se que a ativação neuro-hormonal causa retenção de sal e água nos rins (aspectos importantes da síndrome cardiorenal [1]), resultando no aumento das pressões venosas ao longo do sistema circulatório, que, por sua vez, conduz o efluxo de líquido da vasculatura para dentro do interstício. Para combater o efluxo de líquido, o sistema linfático é responsável por limpar e restituir o líquido intersticial à vasculatura e, sob condições normais, manter a homeostase. No entanto,

estados de edema, incluindo a ICC, refletem a incapacidade do sistema linfático de remover o líquido intersticial a uma taxa compatível com a taxa de efluxo de água da vasculatura. Em estados avançados, vários fatores contribuem para a ocorrência de edema, que se torna uma condição autopropagável: 1) pressões venosas elevadas prejudicam a capacidade dos linfáticos de remover líquido do interstício; 2) o edema tecidual contribui para a disfunção dos órgãos-alvo, especialmente os rins; e 3) o edema renal contribui para a disfunção renal, resistência diurética e retenção de líquido (2). Embora a compreensão acerca da retenção de sal e água e suas consequências hemodinâmicas tenha sido foco



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCentro de Distúrbios Linfáticos, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Filadélfia, Pensilvânia, EUA; ^bDivisão de Medicina Cardiovascular, Stanford University School of Medicine, Stanford, Califórnia, EUA; e ^cFundação de Pesquisa Cardiovascular, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o *Author Center*.

Manuscrito recebido em 13 de junho de 2019; manuscrito revisado em 4 de maio de 2021 e aceito em 10 de maio de 2021.

DESTAQUES

- A ocorrência de edema em pacientes com insuficiência cardíaca reflete a falha do sistema linfático em remover o excesso de líquido dos tecidos.
- A contratilidade linfática e/ou as variações da anatomia linfática podem influenciar a apresentação clínica da insuficiência cardíaca.
- As novas modalidades de imagens podem facilitar as avaliações anatômica e fisiológica do sistema linfático.
- A modificação do fluxo linfático apresenta potencial como uma abordagem terapêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca.

de pesquisas por várias décadas, o papel do sistema linfático na patogênese e na propagação da ICC não é bem compreendido nem avaliado.

O objetivo desta revisão é resumir o conhecimento atual sobre os fatores que conduzem o efluxo de água para dentro do interstício em diferentes órgãos, os fatores que determinam a capacidade para efluxo linfático que remove o líquido do interstício, a organização do sistema linfático e as alterações na pós-carga hidráulica e na capacidade de transporte do sistema linfático durante o desenvolvimento de edema. Por fim, apresentamos evidências de que o sistema linfático é um alvo terapêutico potencial para a ICC.

ANATOMIA BÁSICA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO

A caracterização dos atributos e do papel do sistema linfático na ICC tem sido dificultada principalmente pela variabilidade da anatomia linfática e, até recentemente, pela incapacidade de se obter imagens e quantificar sua função no ambiente clínico. Os capilares linfáticos iniciais se aglutinam em coletores linfáticos revestidos de células musculares lisas, que se conectam aos linfonodos regionais. Os vasos linfáticos da parte inferior do corpo e dos órgãos abdominais fluem para dentro da cisterna do quilo, que, por sua vez, conecta-se ao ducto torácico (DT) que atravessa o mediastino (*Ilustração Central A*). O DT se conecta ao sistema venoso perto da junção da veia subclávia esquerda com a veia jugular interna, embora haja variabilidade significativa na anatomia. O ducto linfático direito recebe linfa de uma região anatômica menor: o braço direito, o lado direito da cabeça e o pulmão direito. Em condições normais, há ~8 L de transudato tecidual gerados por dia que compõem o fluxo linfático total do corpo, enquanto o fluxo do DT é estimado em ~1,5 L (~15%-20%) (*Ilustração*

Central B, Figura 1) (3). Assim, uma quantidade substancial de linfa é restituída ao sistema venoso através de comunicações linfovénosas proximais (4).

MECÂNICA DO FLUXO LINFÁTICO

Na maioria dos tecidos normais, a pressão hidrostática intersticial está abaixo da pressão atmosférica. Assim, necessita-se de energia para restituir a linfa ao sistema venoso de maior pressão (5). Estima-se que cerca de 90 mmHg de pressão motriz sejam necessárias para mover a linfa do pé de volta para as veias centrais (6). As forças que impulsionam a linfa nos vasos são geradas por: 1) fatores intrínsecos; e 2) fatores extrínsecos.

FATORES INTRÍNSECOS. A camada muscular dos vasos linfáticos contém um músculo liso não estriado que compartilha características bioquímicas e funcionais dos músculos lisos vasculares e dos miócitos cardíacos (7,8). A unidade funcional do vaso linfático é chamada linfangion, que representa o comprimento de um vaso subtendido por duas válvulas linfáticas adjacentes. De forma semelhante aos músculos cardíacos, a função de bombeamento de um linfangion é caracterizada pelas fases contráteis diastólica e sistólica; é regulada por pré-carga, pós-carga, frequência de contração e contratilidade, podendo ser caracterizada pelas curvas de pressão-volume do linfangion (*Ilustração Central C*). Dependendo das condições de carga, uma contração linfática pode gerar pressões que variam de 20 mmHg em posição reclinada a 120 mmHg em posição vertical (9). A fração de ejeção estimada de um linfangion normal varia de 67% a 80% (7,10).

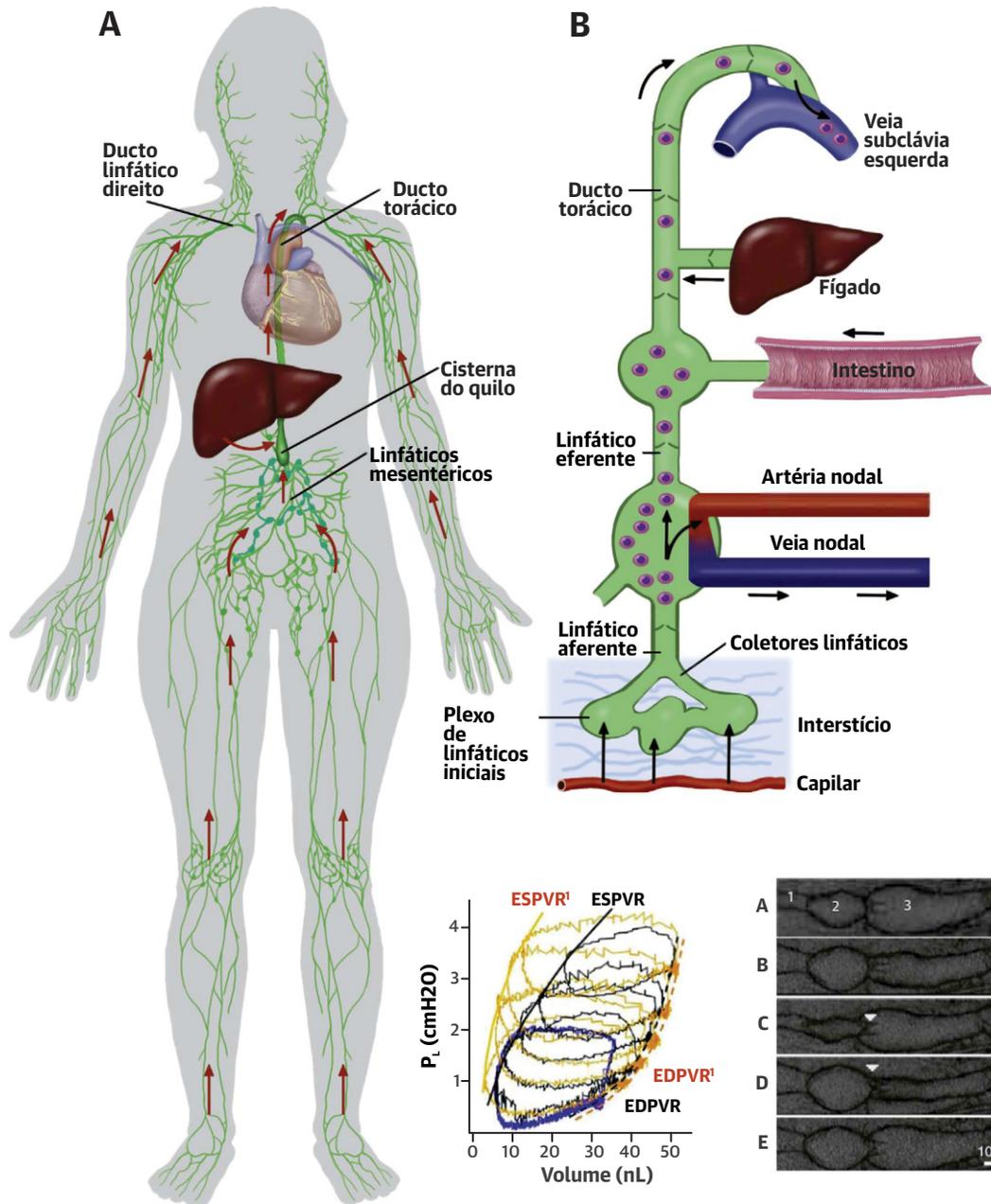
As válvulas linfáticas garantem que o fluxo linfático seja unidirecional. No entanto, a diferença de pressão necessária para fechar uma válvula linfática depende significativamente do diâmetro do vaso, variando de <1 cm de H₂O para diâmetros menores a vários cm de H₂O para diâmetros próximos do tamanho máximo (11). Isso é importante clinicamente, visto que os vasos linfáticos se dilatam na presença de ICC, com diâmetros mais de duas vezes maiores do que a média de 2,5 mm a 6,3 mm (12). Quando isso acontece, as válvulas se tornam menos competentes, potencialmente permitindo maior contrafluxo e reduzindo ainda mais a capacidade de remover o líquido intersticial (9).

FATORES EXTRÍNSECOS. O fluxo linfático é influenciado por peristaltismo intestinal, variações da pressão respiratória, massagem pelos músculos esqueléticos circundantes e pulsação dos vasos sanguíneos adjacentes. Schad et al. (13) descobriram que aumentos da pressão

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

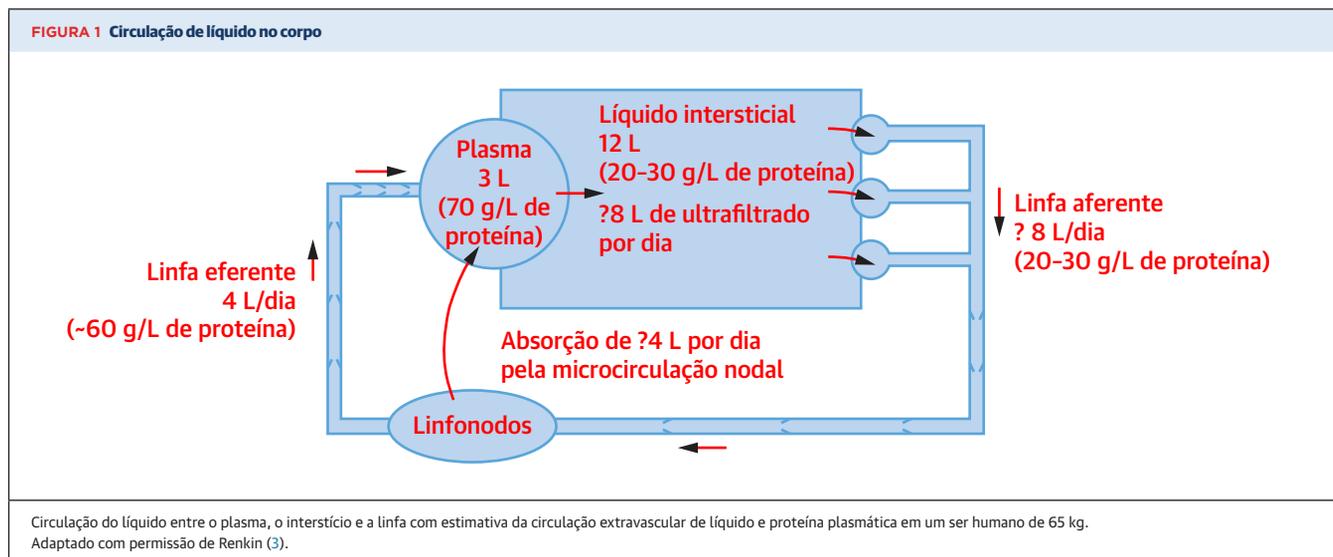
- BP** = bronquite plástica
- DCMRL** = *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance lymphangiography*/linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico
- DT** = ducto torácico
- EPP** = enteropatia perdedora de proteínas
- ICC** = insuficiência cardíaca crônica
- PVC** = pressão venosa central

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Organizações macroscópica e microscópica do sistema linfático



Itkin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(3):278-90.

(A) Representação esquemática do sistema linfático. A maior parte da linfa é produzida abaixo do diafragma e posteriormente carregada através do ducto torácico para dentro da circulação venosa. **(B)** Representação esquemática da circulação de líquido entre o plasma, o interstício e a linfa. A maior parte da linfa é reabsorvida pelos linfonodos. O fígado e o intestino são os principais contribuidores para o fluxo no ducto torácico. Reproduzido com a permissão de Herring and Paterson (62). **(C)** Imagens microscópicas sucessivas mostrando a contração do linfangion. A válvula linfática (**setas**) resulta em fluxo unidirecional. Reproduzido com a permissão de von der Weid et al. (8). As curvas de pressão-volume do linfangion de diferentes pressões pré-carga demonstram uma relação pressão-volume diastólica final (*end-diastolic pressure-volume relationship*, EDPVR) constante, enquanto a relação pressão-volume sistólica final (*end-systolic pressure-volume relationship*, ESPVR) aferrida imediatamente após o aumento da pré-carga (**linha preta**) se converte ao longo do tempo em um estado de maior contratilidade em condições estáveis (**linha dourada**). Reproduzido com a permissão de Scallan et al. (7).



intratorácica durante a respiração podem reduzir o fluxo no DT em 37%. Nas extremidades, a contração dos músculos esqueléticos comprime os vasos linfáticos, impulsionando a linfa através deles. Estima-se que, em repouso, 2/3 do transporte linfático dos membros inferiores resultem do bombeamento ativo da rede de vasos coletores (a bomba intrínseca) e 1/3 seja causado pela compressão das contrações do músculo esquelético (14).

LINFÁTICOS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na ICC, há aumentos significativos de fluxo no DT (15), influenciados por dois fatores principais: 1) as pressões venosas elevadas promovem um fluxo excessivamente alto de água para dentro do espaço intersticial; e 2) a remoção do líquido intersticial e a sua restituição ao sistema venoso (incluindo fluxo através do DT) são impedidas pela pressão venosa central (PVC) elevada. Portanto, compreender os mecanismos que influenciam a produção e o fluxo da linfa é fundamental para entender o papel dos linfáticos na fisiopatologia geral da congestão de órgãos e tecidos específicos no contexto da insuficiência cardíaca.

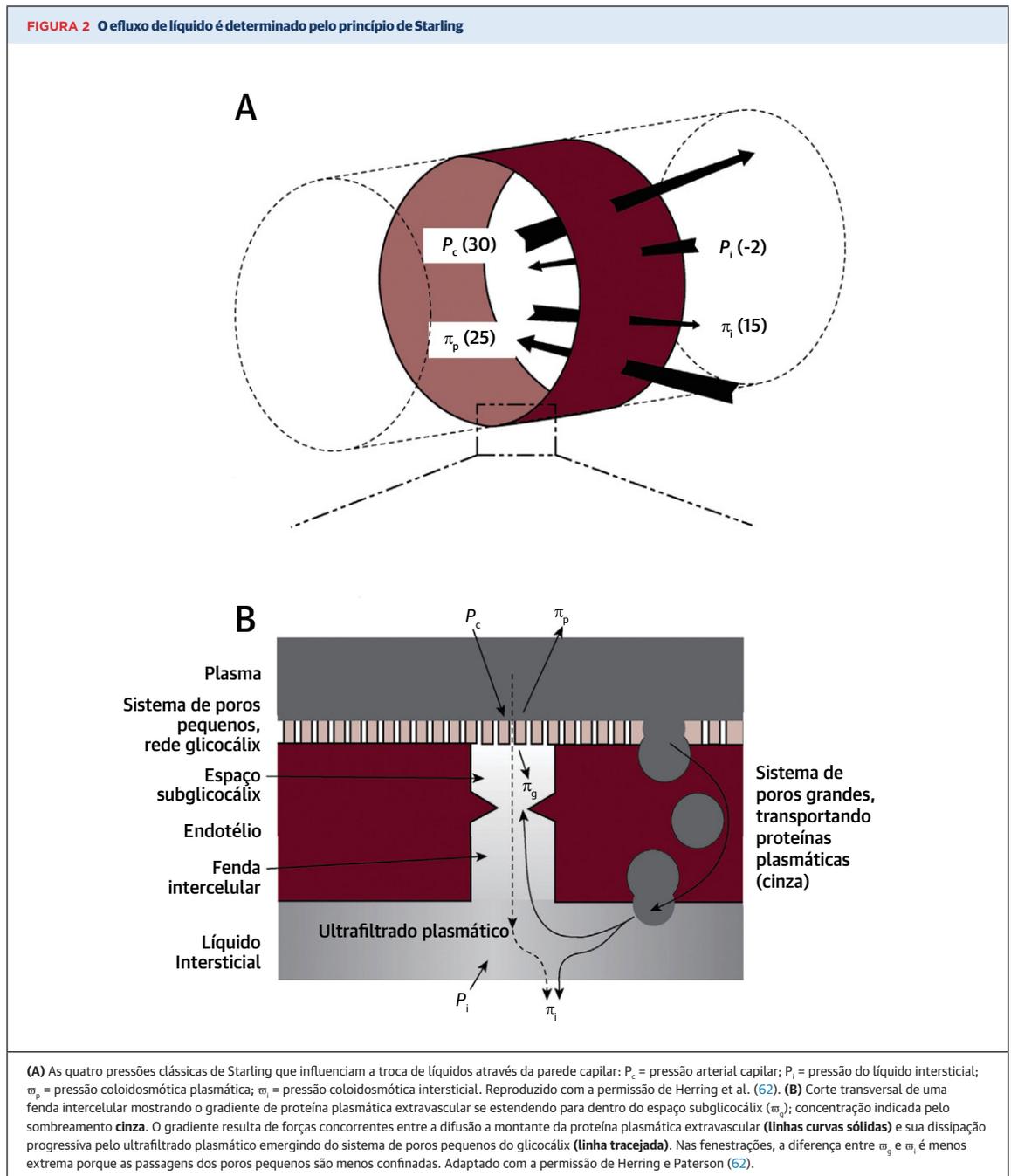
PRODUÇÃO DE LINFA: PRINCÍPIOS BÁSICOS

O mecanismo de produção da linfa envolve a transudação de líquido dos capilares para dentro do tecido e a coleta desse líquido pelos vasos linfáticos. A transudação de líquido dos capilares para dentro do tecido é determinada pelo equilíbrio entre as pressões oncótica e hidrostática entre os capilares e o espaço intersticial e pela condutividade proteica da parede capilar (de

acordo com o princípio de Starling) (16,17) (Figura 2). Esses princípios estão detalhados no [Material Suplementar](#). Em resumo, e especificamente relevante à insuficiência cardíaca, é importante reconhecer que as forças de Starling diferem de acordo com cada sistema de órgão. Em primeiro lugar, há variabilidade considerável nas pressões hidrostáticas capilares de diferentes órgãos. Por exemplo, em condições normais, a pressão hidrostática capilar no sinusóide hepático seria de ~5 mmHg, nos tecidos moles seria de ~35 mmHg e nos capilares pulmonares normais seria de ~10 mmHg. Em segundo lugar, para alcançar um equilíbrio de filtração positivo entre os capilares e o interstício, a pressão oncótica intersticial, a permeabilidade do endotélio capilar a proteínas e a concentração de proteína no interstício variam entre os diferentes órgãos (Figure 3). Como resultado, a composição e a taxa de fluxo da linfa (que espelham o ultrafiltrado intersticial) difere significativamente entre os órgãos. Portanto, a consideração de fatores específicos a órgãos que influenciam a geração da linfa é relevante para a compreensão dos sinais e sintomas relacionados à congestão tecidual em diferentes regiões do corpo que se manifestam na ICC.

CONGESTÃO TECIDUAL DE ÓRGÃOS ESPECÍFICOS E RELAÇÃO COM A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

EDEMA DOS MEMBROS INFERIORES. Um dos primeiros sinais de congestão em pacientes com ICC é o edema dos membros inferiores. A PVC elevada causa aumento da pressão hidrostática capilar, que, por sua vez, aumenta a taxa de ultrafiltrado do tecido (a chamada “carga linfática”) (18). Com aumentos constantes



da pressão hidrostática capilar, os linfáticos acabam sobrecarregados, os vasos linfáticos se dilatam e as válvulas linfáticas se tornam cada vez mais incompetentes. Esses mecanismos resultam em edema das extremidades, o que reflete uma falha dos vasos linfáticos em corresponder adequadamente ao aumento da carga linfática (19). Esses conceitos foram corroborados pelos resultados do estudo *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Plethysmography for Interstitial Function*

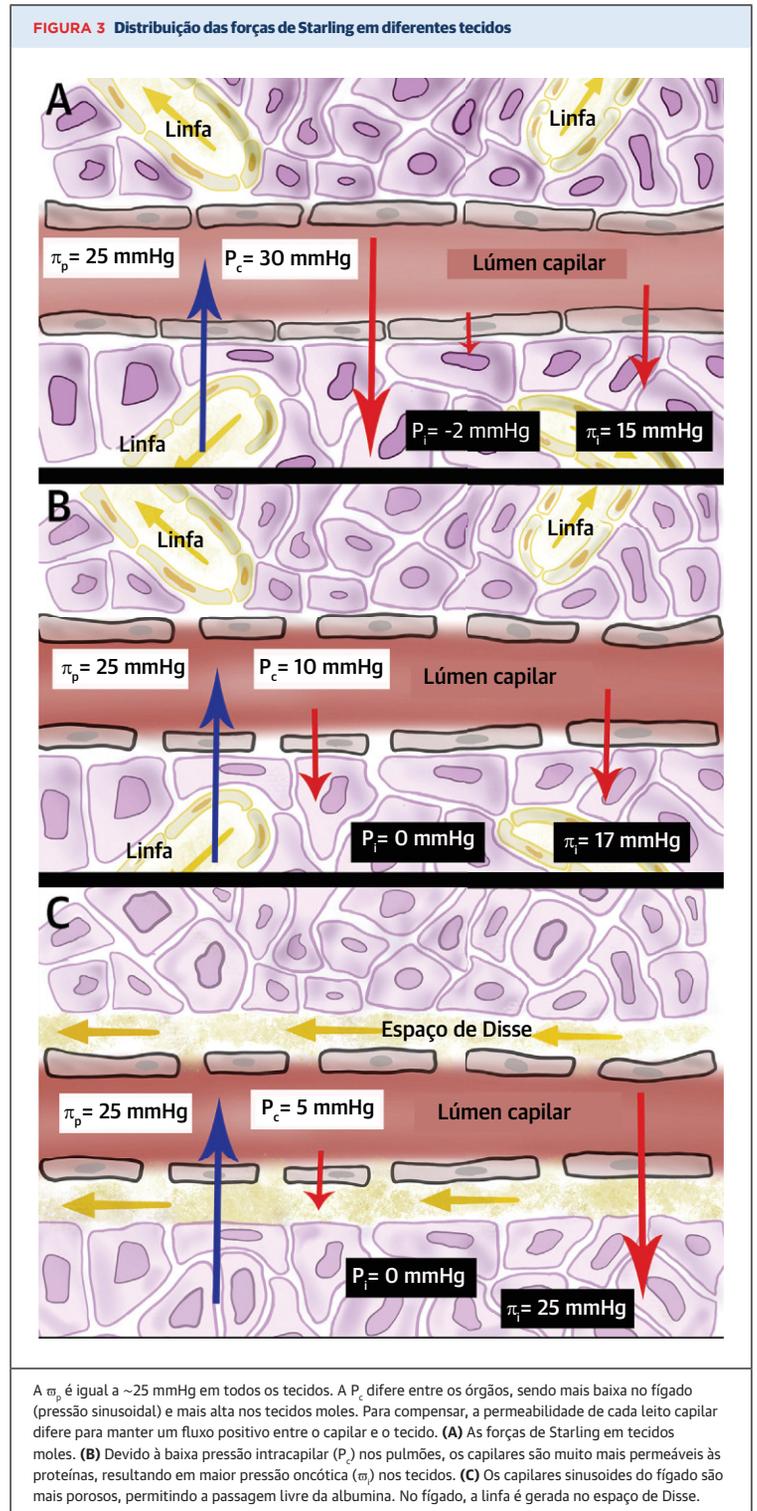
and Skin Biopsy/Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: pletismografia da função intersticial e biópsia de pele (HAPPIFY), publicado recentemente (20). Apesar da rarefação capilar e da área de superfície reduzida para a troca de líquidos, as vasculaturas linfáticas do antebraço e da panturrilha não foram capazes de acomodar um extravasamento de líquido maior, resultando em edema intersticial que reflete uma falta de “reserva” linfática.

CONGESTÃO HEPÁTICA. A PVC elevada resulta no aumento da produção de linfa pelo fígado devido à forma única como o fígado gera linfa no sinusóide hepático (Figura 4). Os sangues venosos arterial e portal se misturam no sinusóide e fluem em direção à veia hepática. O plasma é filtrado através da parede sinusoidal para dentro do espaço perissinusoidal de Disse. De lá, a linfa se move para o espaço periportal de Mall (um espaço entre o estroma do trato portal e os hepatócitos mais externos), segue para o interstício do trato portal e, finalmente, para os capilares linfáticos (21).

O endotélio hepático consiste em uma única camada de células, carece de membrana basal e tem grandes fenestrações (de até 180 nm, em comparação a 6-12 nm em capilares não sinusoidais), o que permite que a albumina atravesse livremente para o espaço de Disse (22) (Figura 3C). Por conseguinte, a linfa hepática tem o maior teor de proteína (90% do plasma) entre os órgãos (23). Para manter um gradiente de filtração positivo, as pressões hidrostáticas sinusoidais são normalmente muito baixas: ~5 mmHg. Quando a pressão da veia hepática está elevada, placas crivadas endoteliais se fundem e criam fenestrações maiores, resultando em permeabilidade ainda maior do endotélio sinusoidal (24) e aumentos consideráveis de produção linfática no fígado (25). À medida que essas anormalidades evoluem, a vasculatura linfática do fígado pode se apresentar sobrecarregada na ICC, resultando em ascite com alta concentração de proteínas (geralmente > 2,5 g/dL) (26). Assim, o desenvolvimento de ascite reflete a falha do sistema linfático em acomodar um efluxo capilar hepático maior.

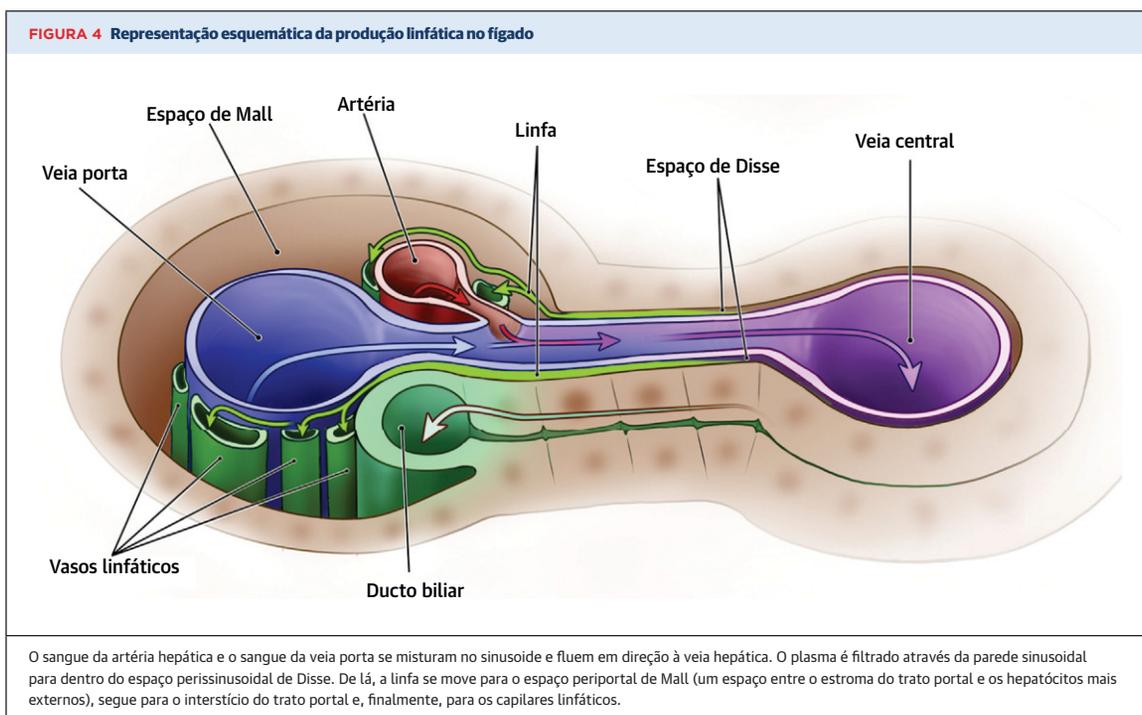
CONGESTÃO PULMONAR. Anatomicamente, os vasos linfáticos pulmonares começam nos alvéolos (27). A pressão capilar pulmonar (a principal força responsável pelo efluxo de líquidos dos capilares pulmonares) (Figura 3B) apresenta um valor entre as pressões arterial pulmonar (~20 mmHg) e venosa pulmonar médias, normalmente de ~10-13 mmHg. O aumento da pressão capilar pulmonar acima de um limiar determinado pela pressão oncótica intravascular (normalmente ~25 mmHg) resulta em edema pulmonar (28).

O fluxo basal no sistema linfático pulmonar é de uma média de 130 ml/24 h (29). O aumento da pressão venosa pulmonar, como ocorre na ICC, aumenta o efluxo de líquido dos capilares (30), aumenta o fluxo linfático do pulmão e diminui a concentração de albumina intersticial, reduzindo a pressão oncótica para 25% da pressão do plasma (31,32). Esse processo age como um mecanismo de proteção (“lavagem”) para desacelerar a filtração de líquidos quando a pressão capilar pulmonar aumenta. É importante ressaltar que adaptações linfáticas pulmonares (isto é, dilatação) ocorrem na



ICC para aumentar a capacidade de remoção do líquido intersticial (33).

CONGESTÃO INTESTINAL. O sistema linfático intestinal é um dos principais contribuidores para o fluxo do



DT. Uma função singular do sistema linfático intestinal é a sua participação na absorção de gorduras dietéticas na forma de quilomíons. De modo geral, a taxa e a composição do fluxo na linfa intestinal (quilo) são influenciados por quatro fatores: 1) o princípio de Starling; 2) a absorção de gordura pelo intestino; 3) a pressão intraluminal; e 4) a motilidade intestinal (34,35). O efeito da congestão venosa no sistema linfático intestinal não tem sido muito estudado. No entanto, é provável que seja semelhante aos efeitos observados nos tecidos moles, mas mediado através do fígado congestionado e da hipertensão portal.

CONGESTÃO RENAL. A linfa renal é derivada tanto da reabsorção tubular quanto do filtrado capilar (36). No entanto, diferentemente dos outros órgãos, os rins apresentam três rotas de saída de líquidos: as veias, a uretra (ou seja, a urina) e os linfáticos. A obstrução da veia renal aumenta a pressão e o fluxo da linfa renal (37). Em contrapartida, a ligadura dos linfáticos renais resulta em aumento do fluxo da urina (38). Assim, o sistema linfático fornece uma “válvula de segurança” que protege os rins contra as pressões intrarrenais elevadas que ocorrem no contexto da hipertensão venosa ou obstrução urinária. Ainda assim, o aumento da pressão de saída do sistema linfático resulta em dilatação linfática e incompetência das válvulas, possivelmente contribuindo para um maior comprometimento da drenagem linfática (39). Corroborando esse conceito, Witte et al. (40) relataram aumento do débito urinário

em pacientes com insuficiência cardíaca após drenagem externa do DT, o que sugere que a redução da congestão linfática renal melhora a função renal.

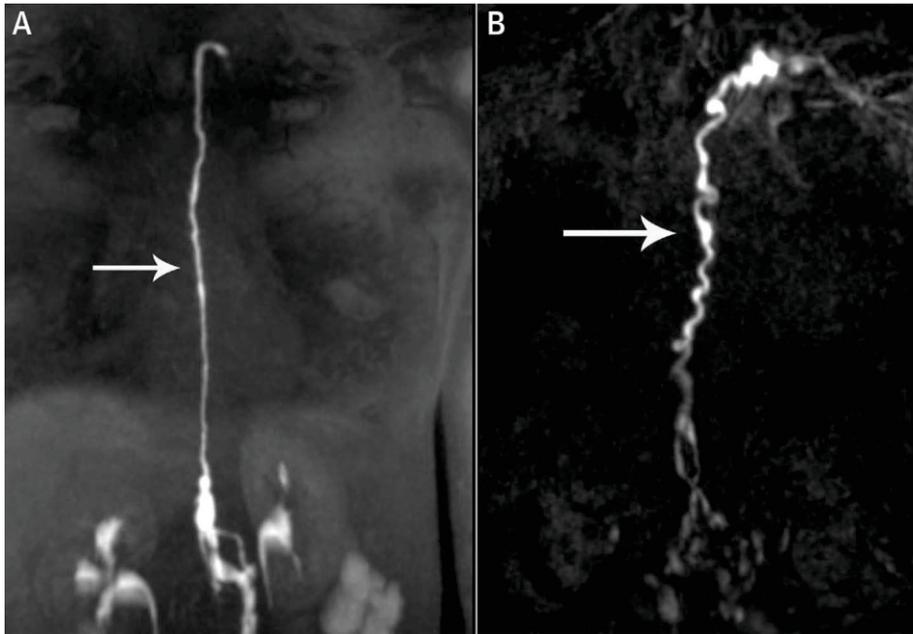
CONGESTÃO MIOCÁRDICA. Em condições normais, o fluxo linfático cardíaco varia bastante em função de alterações na frequência e na contratilidade cardíacas. De fato, a contração ventricular promove o fluxo linfático do subendocárdico em direção aos vasos linfáticos epicárdicos e adiante para os ductos coletores maiores (41).

O aumento do líquido intersticial (edema miocárdico) interfere nas funções miocárdicas diastólica e sistólica, podendo, assim, contribuir para a piora da insuficiência cardíaca à medida que a PVC aumenta (42). Embora estudos experimentais tenham demonstrado claramente o papel potencial da saída anormal de linfa do miocárdio e seu efeito prejudicial na função do VE, suas contribuições para a deterioração da função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou ICC permanecem inexploradas.

NOVAS TÉCNICAS DE IMAGEM DO SISTEMA LINFÁTICO

Apesar de grandes avanços na compreensão da fisiologia linfática na ICC e em outras condições patológicas, a tradução para a prática clínica tem sido dificultada pela incapacidade relativa de se obter imagens do sistema linfático em ambientes clínicos, causada

FIGURA 5 Linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico (DCMRL)

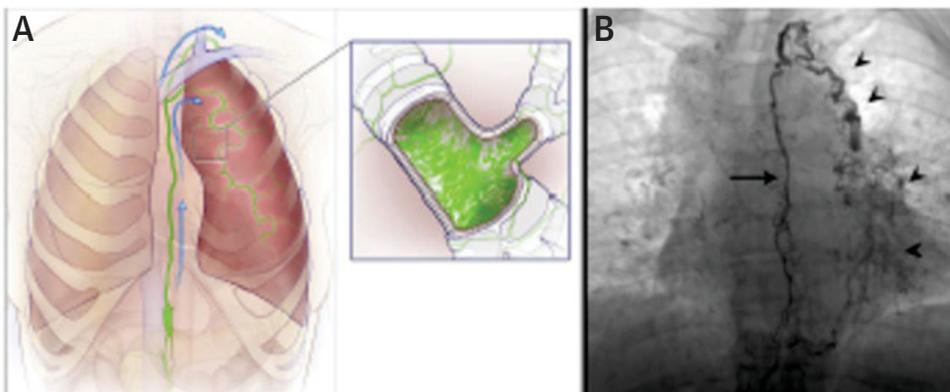


(A) DCMRL mostrando um ducto torácico normal (seta). (B) DCMRL mostrando um ducto torácico dilatado e tortuoso em um paciente com insuficiência cardíaca congestiva (seta).

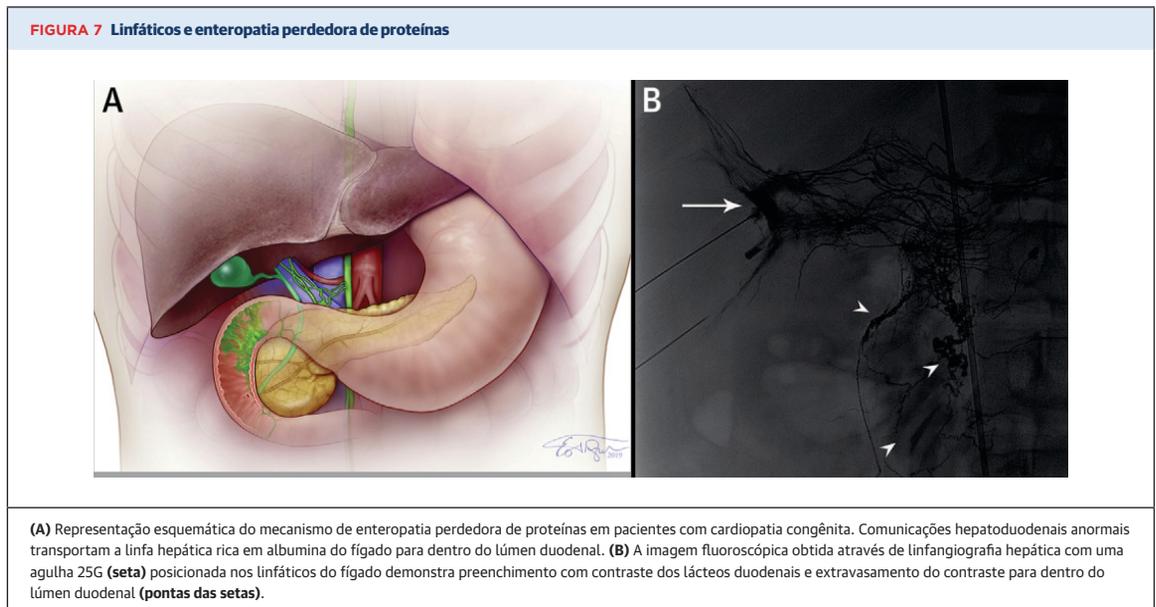
pela dificuldade de introduzir agentes de contraste no sistema linfático. Historicamente, a linfangiografia podal e a linfocintilografia eram as únicas modalidades disponíveis para se obter imagens do sistema linfático. No entanto, ambas apresentam desvantagens

técnicas e diagnósticas significativas. Recentemente, desenvolveu-se a técnica de linfangiografia intranodal. Envolve a injeção intranodal de contraste iodado à base de óleo (Lipiodol) guiada por ultrassom. Essa técnica tem sido utilizada principalmente para a

FIGURA 6 Linfáticos e bronquite plástica

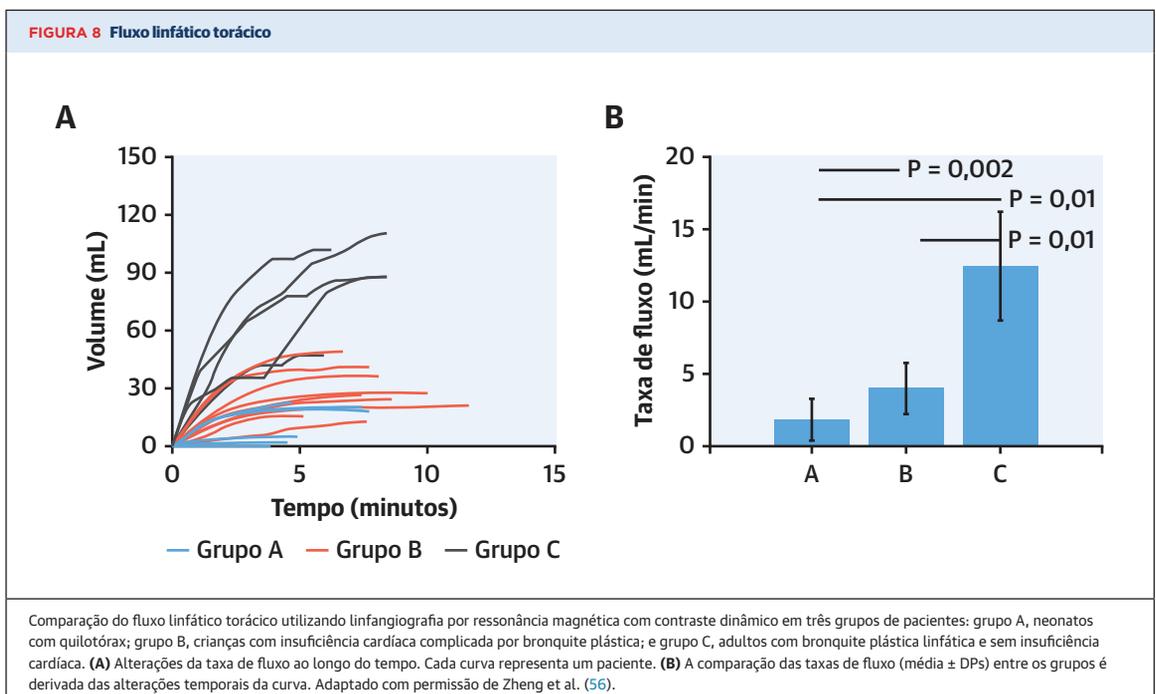


(A) Representação esquemática do mecanismo da bronquite plástica em pacientes com cardiopatia congênita. O fluxo linfático pulmonar anormal é originado na parte distal do ducto torácico e se estende para dentro do parênquima do pulmão. (B) A imagem fluoroscópica da injeção de contraste através do cateter no ducto torácico (seta) demonstra fluxo linfático pulmonar anormal para dentro do parênquima pulmonar (pontas das setas).



orientação de procedimentos linfáticos minimamente invasivos (43). A linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico/*dynamic contrast enhanced magnetic resonance lymphangiography* (DCMRL) foi desenvolvida como uma modificação da linfangiografia intranodal. É realizada de maneira semelhante, injetando contraste à base de gadolínio em um linfonodo da virilha, enquanto se obtém

imagens em série utilizando sequências de angiografia por ressonância magnética (RM) (Figura 5) (44). A resolução significativamente aprimorada do tecido na RM e a baixa viscosidade dos agentes de contraste de gadolínio em comparação ao contraste iodado à base de óleo permitem uma distribuição mais rápida e distal do contraste no sistema linfático, permitindo novas oportunidades diagnósticas.



As imagens do sistema linfático hepático são obtidas posicionando uma agulha de pequeno diâmetro perto dos ramos da veia porta, com guia por ultrassom, seguido de injeção de contraste iodado solúvel em água. Inicialmente, essa técnica permitia a obtenção de imagens para a investigação de linforreia hepática pós-cirúrgica e enteropatia perdedora de proteínas (EPP) em pacientes com cardiopatia congênita (45).

IMAGENS DO SISTEMA LINFÁTICO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. As novas técnicas de obtenção de imagens têm o potencial de produzir novas informações sobre a contribuição linfática para o edema tecidual na insuficiência cardíaca. Em especial, essas abordagens podem ajudar a elucidar a correlação altamente variável entre os parâmetros hemodinâmicos, como as pressões venosa central e capilar pulmonar, e as manifestações clínicas de edemas pulmonar e periférico e ascite. É possível que essa variabilidade seja explicada, pelo menos em parte, por variações na anatomia linfática, bem como pela variabilidade de respostas da microcirculação a pressões venosas elevadas. Isso significa que os pacientes podem estar anatomicamente predispostos a lidar com mais ou menos fluxo linfático, o que pode afetar a gravidade do quadro clínico de insuficiência cardíaca.

Esse conceito foi corroborado por achados recentes em pacientes com cardiopatias congênitas complicadas por bronquite plástica (BP), quilotórax pós-cirúrgico e EPP (46,47).

A BP é uma complicação devastadora em pacientes com cardiopatia congênita que se manifesta através da formação de moldes com textura emborrachada nas vias aéreas, resultando em comprometimento pulmonar grave (48). A DCMRL levou à descoberta de que, nesses pacientes, a fisiopatologia da BP é a presença de fluxo linfático pulmonar anormal do DT para dentro do parênquima pulmonar (47,49,50). A embolização percutânea com cola dos condutos desse fluxo linfático anormal resultou na resolução da BP (Figura 6) (47).

A EPP é outra complicação em pacientes com cardiopatia congestiva, caracterizada pela perda de proteínas no intestino e resultando em baixos níveis de albumina no sangue. A apresentação clínica da EPP inclui anasarca grave, ascite e deficiência imunológica. Os mecanismos exatos que levam à EPP não são bem compreendidos. No entanto, devido à presença de linfangiectasia intestinal, sugeriu-se que as congestões linfática e venosa são aspectos centrais da fisiopatologia da EPP. A linfangiografia hepática desses pacientes demonstrou um vazamento da linfa do fígado para o trato intestinal através de ligações hepatoduodenais anormais (46) (Figura 7). A embolização distal com cola por abordagem endovascular dessas vias resultou na resolução dos sintomas em alguns pacientes com EPP.

É possível que existam outras variações da anatomia linfática responsáveis pela variedade de apresentações clínicas pouco compreendidas da ICC. Rabinowitz et al. (53) recentemente descreveram comunicações linfáticas hepatobronquiais anormais em pacientes com BP. A observação do aumento da produção linfática hepática em pacientes com congestão hepática levou os pesquisadores a sugerirem que a causa da ascite é o vazamento ou gotejamento da linfa do fígado para dentro da cavidade peritoneal (54). Assim, a DCMRL parece promissora no avanço da compreensão do papel dos linfáticos na ICC. De fato, imagens pesadas em T2 dos líquidos demonstraram alterações profundas no sistema linfático em pacientes com ICC (55).

A aquisição de imagens com resolução temporal durante os primeiros 10 a 15 minutos após a injeção do contraste durante a DCMRL também produz informações dinâmicas para o cálculo do fluxo linfático (Figura 8) (56). Com mais avanços e testes em uma variedade de cenários clínicos, esse método poderia produzir informações sobre a contribuição da patologia linfática para a apresentação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

INTERVENÇÕES LINFÁTICAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A observação de que o DT é aumentado e carrega um fluxo maior em pacientes com ICC levou vários pesquisadores a levantarem a hipótese de que a drenagem inadequada do DT contribui para a congestão do tecido intersticial e do líquido dos órgãos. Isso levou à proposta de que a descompressão do DT poderia ser uma abordagem viável para o tratamento da insuficiência cardíaca. Diversos estudos pré-clínicos (57,58) e clínicos corroboram esse conceito (40,59-61). Esses estudos não apenas compararam as taxas de fluxo entre condições normais e de insuficiência cardíaca, mas também exploraram os efeitos hemodinâmicos e clínicos da drenagem externa do DT. Em primeiro lugar, foi demonstrado que, em comparação a condições normais, o fluxo do TD é aproximadamente 8 vezes maior em pacientes com insuficiência cardíaca (1 mL/min vs. 8 mL/min) (40), confirmando o aumento considerável de geração de linfa na insuficiência cardíaca descompensada. Além disso, tanto em animais quanto em pacientes com insuficiência cardíaca, a drenagem externa do DT resultou em efeitos benéficos, como diminuição das pressões venosas central e pulmonar, diminuição dos derrames pulmonares, melhora da função renal e perda significativa de peso. Curiosamente, a concentração total de proteínas do líquido do DT foi mais baixa em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (46% do plasma) do que

compensada (70% do plasma) e em controles normais (72% do plasma), indicando que há um excesso de remoção de água livre pelos linfáticos no estado descompensado.

Conforme observado, os estudos anteriores envolveram a drenagem externa do DT. Mais recentemente, Hraska (61) realizou anastomose cirúrgica do DT com o apêndice atrial esquerdo em crianças com fisiologia de Fontan que apresentavam EPP e BP, condições conhecidas por serem causadas pela congestão linfática. Foi relatada melhora significativa dos sintomas na maioria desses pacientes, provando, assim, que a descompressão interna do sistema linfático congestionado tem o potencial de aliviar os sintomas de congestão linfática.

CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Embora progressos significativos tenham sido feitos no tratamento da ICC, vários desafios permanecem, conforme evidenciado pelas altas taxas de hospitalizações por insuficiência cardíaca e reinternações a curto prazo, especialmente por congestão (2). O papel da circulação capilar de órgãos específicos, as dinâmicas do fluxo de proteína e água para o espaço intersticial e o papel do sistema linfático em manter a homeostase dos líquidos dentro do interstício receberam pouca atenção no contexto da insuficiência cardíaca. Nesse sentido, o papel central do sistema linfático é enfatizado pelas investigações fisiológicas mais recentes que destacam o papel obrigatório da circulação linfática na manutenção da homeostase do líquido tecidual por meio da eliminação do excesso de líquido intersticial.

Assim, levanta-se a hipótese de que o edema dos tecidos moles e dos órgãos que ocorre no contexto da ICC resulta da incapacidade do sistema linfático em remover o excesso de líquido que entra no espaço intersticial. Podemos, ainda, levantar a hipótese de que as alterações na permeabilidade capilar também podem contribuir para a superprodução de ultrafiltrado tecidual. Muitos outros fatores podem contribuir para a insuficiência do sistema linfático no contexto da ICC, como reduções na contratilidade dos vasos linfáticos e incompetência da válvula linfática, que podem prejudicar a capacidade de transporte de líquido linfático. Conforme observado anteriormente, o estudo HAPPIFY, publicado recentemente, avaliou a disfunção do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e demonstrou defeitos estruturais, moleculares e funcionais significativos que podem contribuir para a redução da reserva linfática

na insuficiência cardíaca (20). Uma escassez de vasos linfáticos para drenar certos órgãos ou comunicações anormais entre os sistemas linfático e venoso também podem ser responsáveis pela redução da drenagem. Variações na anatomia linfática também podem contribuir para os padrões anormais de fluxo linfático em determinados órgãos vitais em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, em analogia ao que é observado nas apresentações de PPE e BP em pacientes com cardiopatia congênita (47,50). O desenvolvimento recente de novas técnicas para a obtenção de imagens do sistema linfático, especialmente a DCMRL, produziu informações sobre essas variações.

O edema intersticial causado pelo aumento do fluxo de ultrafiltrado nos tecidos e a drenagem inadequada pelos linfáticos resulta em disfunção do órgão-alvo, exacerbando ainda mais o quadro clínico de ICC. Clinicamente, esses efeitos prejudiciais são proeminentes principalmente nos pulmões, no fígado, nos intestinos e nos rins. A congestão renal é particularmente importante, visto que o agravamento da disfunção renal em pacientes com pressões venosas elevadas leva a reduções adicionais da taxa de filtração glomerular, resistência diurética e maior retenção de líquidos. A descompressão renal pode ser alcançada através da redução da pressão da veia renal por meios mecânicos, como a descompressão direta do sistema linfático ou o aumento do fluxo do DT. De forma comparável, benefícios específicos a órgãos podem ser alcançados através do aumento da drenagem linfática.

Esforços para o desenvolvimento de ferramentas clínicas que avaliem a produção de líquido intersticial e a função do sistema linfático, bem como o desenvolvimento de meios para modificar a função linfática, têm o potencial de elucidar ainda mais a patogênese da insuficiência cardíaca e facilitar o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Itkin recebeu apoio de pesquisa e realizava atividades de palestrante para o Guerbet Group. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Maxim Itkin, Radiology Department, 1 Silverstein, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19004, USA. E-mail: Itkinmax@gmail.com. Twitter: [@itkinmax](https://twitter.com/itkinmax), [@burkhoffmd](https://twitter.com/burkhoffmd).

REFERÊNCIAS

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16):e840-78.
2. Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(10):641-55.
3. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol* 1986;250 5 Pt 2:H706-10.
4. Threefoot SA. Gross and microscopic anatomy of the lymphatic vessels and lymphaticovenous communications. *Cancer Chemother Rep* 1968;5(1):21-20.
5. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 1971;51(3):527-63.
6. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73(1):1-78.
7. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol* 2016;594(20):5749-68.
8. von der Weid PY, Zawieja DC. Lymphatic smooth muscle: the motor unit of lymph drainage. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(7):1147-53.
9. Olszewski WL, Engeset A. Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol* 1980;239(6):H775-83.
10. Benoit JN, Zawieja DC, Goodman AH, Granger HJ. Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to acute edemagenic stress. *Am J Physiol* 1989;257 Pt 2: H2059-69.
11. Davis MJ, Rahbar E, Gashev AA, Zawieja DC, Moore JE Jr. Determinants of valve gating in collecting lymphatic vessels from rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(1):H48-60.
12. Seeger M, Bewig B, Günther R, et al. Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. *Radiology* 2009;252(3):897-904.
13. Schad H, Brechtelsbauer H. Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflügers Arch* 1977;371(3):25-31.
14. Engeset A, Olszewski W, Jaeger PM, Sokolowski J, Theodorsen L. Twenty-four hour variation in flow and composition of leg lymph in normal men. *Acta Physiol Scand* 1977;99(2):140-8.
15. Starling EH. The Influence of mechanical factors on lymph production. *J Physiol* 1894;16(3-4):224-67.
16. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312-26.
17. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):198-210.
18. Rockson SG. Differential diagnosis of edema. In: Lee BRS, editor. *Lymphedema: A Concise Compendium of Theory and Practice*. 2 ed. Springer, 2018.
19. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest* 2014;124(3):915-21.
20. Rossitto G, Mary S, McAllister C, et al. Reduced lymphatic reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(24):2817-29.
21. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph Circulation in the liver. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291(6):643-52.
22. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* 2010;2:14.
23. Yoffey JM, Courtice FC. *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*. Academic Press, 1970.
24. Nopanitaya W, Lamb JC, Grisham JW, Carson JL. Effect of hepatic venous outflow obstruction on pores and fenestration in sinusoidal endothelium. *Br J Exp Pathol* 1976;57(5):604-9.
25. Ludwig J, Linhart P, Baggenstoss AH. Hepatic lymph drainage in cirrhosis and congestive heart failure. A postmortem lymphangiographic study. *Arch Pathol* 1968;86(5):551-62.
26. Chung C, Iwakiri Y. The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(2):99-104.
27. Kambouchner M, Bernaudin JF. Intralobular pulmonary lymphatic distribution in normal human lung using D2-40 antipodoplanin immunostaining. *J Histochem Cytochem* 2009;57(7):643-8.
28. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, Taylor AE. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit Care Med* 1992;20(7):1043-56.
29. Erdmann AJ 3rd., Vaughan TR Jr., Brigham KL, Woolverton WC, Staub NC. Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 1975;37(3):271-84.
30. Leeds SE, Uhley HN, Sampson JJ, Friedman M. Significance of changes in the pulmonary lymph flow in acute and chronic experimental pulmonary edema. *Am J Surg* 1967;114(2):254-8.
31. Parker RE, Wickersham NE, Roselli RJ, Harris TR, Brigham KL. Effects of hypoproteinemia on lung microvascular protein sieving and lung lymph flow. *J Appl Physiol* 1986;60(4):1293-9.
32. Taylor AE, Parker JC, Kviety PR, Perry MA. The pulmonary interstitium in capillary exchange. *Ann N Y Acad Sci* 1982;384:146-65.
33. Uhley HN, Leeds SE, Sampson JJ, Friedman M. Role of pulmonary lymphatics in chronic pulmonary edema. *Circ Res* 1962;11:966-70.
34. Unthank JL, Bohlen HG. Lymphatic pathways and role of valves in lymph propulsion from small intestine. *Am J Physiol* 1988;254 3 Pt 1:G389-98.
35. Dongaonkar RM, Nguyen TL, Quick CM, et al. Adaptation of mesenteric lymphatic vessels to prolonged changes in transmural pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(2):H203-10.
36. Bell RD, Lowsitisukdi A. Canine renal lymph formation during acute ECF expansion. *Lymphology* 1983;16(4):228-32.
37. Lebric SJ, Mayerson HS. Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph. *Am J Physiol* 1960;198:1037-40.
38. Cockett AT. Lymphatic network of kidney. I. Anatomic and physiologic considerations. *Urology* 1977;9(2):125-9.
39. Cuttino JT Jr., Clark RL, Jennette JC. Microradiographic demonstration of human intrarenal microlymphatic pathways. *Urol Radiol* 1989;11(2):83-7.
40. Witte MH, Dumont AE, Claus RH, Rader B, Levine N, Breed ES. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic duct drainage. *Circulation* 1969;39(6):723-33.
41. Stewart RH, Rohn DA, Mehlhorn U, Davis KL, Allen SJ, Laine GA. Regulation of microvascular filtration in the myocardium by interstitial fluid pressure. *Am J Physiol* 1996;271 6 Pt 2:R1465-9.
42. Desai KV, Laine GA, Stewart RH, et al. Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):H2428-34.
43. Nadolski GJ, Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(5):613-6.
44. Dori Y, Zviman M, Itkin M. Dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography: feasibility study in swine. *Radiology* 2014;273(2):410-6.
45. Guez D, Nadolski GJ, Pukenas BA, Itkin M. Transhepatic lymphatic embolization of intractable hepatic lymphorrhea. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(1):149-50.
46. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(24):2929-37.
47. Dori Y, Keller MS, Rome JJ, et al. Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow as treatment of plastic bronchitis in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2016;133(12):1160-70.
48. Larue M, Gossett JG, Stewart RD, Backer CL, Mavroudis C, Jacobs ML. Plastic bronchitis in patients with Fontan physiology: review of the literature and preliminary experience with Fontan conversion and cardiac transplantation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3(3):364-72.
49. Savla JJ, Itkin M, Rossano JW, Dori Y. Postoperative chylothorax in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(19):2410-22.
50. Itkin MG, McCormack FX, Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic bronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(10):1689-96.
51. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155(5):883-9.
52. Greenwald DA. Protein-losing gastroenteropathy. In: Feldman M, Friedman

LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10 ed. Elsevier, 2016.

53. Rabinowitz D, Radtke W, Bhat M, Itkin M. Case report: hepato-bronchial lymphatic communications in single ventricle patients as a pathophysiological mechanism of plastic bronchitis: diagnosis and treatment. *Eur Heart J Case Rep* 2020;4(6):1-6.

54. Witte CL, Chung YC, Witte MH, Sterile OF, Cole WR. Observations on the origin of ascites from experimental extrahepatic portal congestion. *Ann Surg* 1969;170:1002-15.

55. Dori Y, Keller MS, Fogel MA, et al. MRI of lymphatic abnormalities after functional single-ventricle palliation surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):426-31.

56. Zheng Q, Itkin M, Fan Y. Quantification of thoracic lymphatic flow patterns using dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography.

Radiology 2020;296(1):202-7.

57. Allen SJ, Drake RE, Laine GA, Gabel JC. Effect of thoracic duct drainage on hydrostatic pulmonary edema and pleural effusion in sheep. *J Appl Physiol* (1985) 1991;71(1):314-6.

58. Cole WR, Witte MH, Kash SL, Rodger M, Bleisch VR, Muelheims GH. Thoracic duct-to-pulmonary vein shunt in the treatment of experimental right heart failure. *Circulation* 1967;36(4):539-43.

59. Dumont AE, Clauss RH, Reed GE, Tice DA. Lymph drainage in patients with congestive heart failure. Comparison with findings in hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1963;269:949-52.

60. Clauss RH, Breed ES. Controlled rate of drainage of thoracic duct lymph. *Am J Surg* 1970;119(5):610-2.

61. Hraska V. Decompression of thoracic duct: new approach for the treatment of failing Fontan. *Ann Thorac Surg* 2013;96(2):709-11.

62. Herring N, Paterson D. Levick's Introduction to Cardiovascular Physiology. CRC Press, 2018.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, sistema linfático, linfangiografia por RM, equação de Starling

APÊNDICE Para mais informações sobre os princípios básicos da produção de linfa, confira a versão on-line deste artigo.



Acesse <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o quiz da CME/MOC/ECME sobre este artigo.