

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Reserva linfática reduzida: uma nova estratégia para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Dr. Robinson Tadeu Munhoz\*

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública, com prevalência entre 1% a 3% em países desenvolvidos, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade (1,2). No Brasil e em grande parte da América do Sul é uma das principais causas de internação hospitalar (3,4). A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) tem aumentado sua prevalência nos últimos anos, devido principalmente ao aumento da expectativa de vida.

Estes pacientes geralmente são mais idosos, do sexo feminino, e apresentam múltiplas comorbidades cardiovasculares (hipertensão arterial, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar), e não cardiovasculares (diabetes mellitus, doença renal crônica, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras). A fisiopatologia é complexa e está associada a alterações estruturais do coração (disfunção diastólica), a alterações neuro-hormonais (disfunção autonômica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), e a alterações a nível vascular com disfunção endotelial, inflamação sistêmica e aumento da rigidez dos vasos devido ao comprometimento da via do óxido nítrico, responsável pelo relaxamento do músculo liso (5).

Recentemente, várias evidências apontam que a disfunção microvascular tem um papel importante na fisiopatologia da ICFEP. A alta prevalência de comorbidades pode levar a um estado inflamatório sistêmico, disfunção endotelial e perivascular, que em última análise, convergem para fibrose miocárdica e enrijecimento vascular (6). Essas alterações podem se autoperpetuar,

criando um feedback positivo onde a hipóxia e citocinas inflamatórias liberadas localmente desencadeiam fibrose intersticial e hipertrofia (7). Identificar disfunção microvascular como causa e mecanismo desta condição abriu um campo para explorar alvos farmacológicos específicos como a via do óxido nítrico (NO), via do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), imunomoduladores ou receptores de adenosina, com o intuito de combater o comprometimento endotelial que está na origem desta síndrome (8).

## RESUMO DO ARTIGO

Os autores do estudo HAPPIFY (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Plethysmography for Interstitial Function and Skin Biopsy*) mostraram de forma muito elegante a relação entre disfunção microvascular e congestão na fisiopatologia da ICFEP.

Neste estudo, 16 pacientes com ICFEP (idade média, 72 anos) e 16 controles saudáveis (idade média, 68 anos) foram incluídos e submetidos a uma biópsia de pele para avaliar a imuno-histoquímica vascular, expressão gênica e análise química. Além disso, os participantes do estudo foram submetidos à pletismografia de oclusão venosa para medir o coeficiente de filtração microvascular periférica, para avaliar o extravasamento de fluido capilar e a pressão isovolumétrica.

Em pacientes com ICFEP, biópsias de pele indicaram rarefação de pequenos vasos sanguíneos ( $P = 0,003$ ) e vasos linfáticos ( $P = 0,012$ ). Os vasos linfáticos residuais da pele em pacientes com ICFEP comparados com indivíduos saudáveis apresentaram maior diâmetro

\* Médico Assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração da FMUSP.

( $P = 0,007$ ) e menor expressão de diferenciação linfática e marcadores de função (receptor 1 de hialuronano endotelial do vaso linfático,  $P < 0,05$ ; proteína prospero homeobox 1,  $P < 0,001$ ).

Pacientes com ICfEp comparados com indivíduos saudáveis tiveram menor coeficiente de filtração microvascular (panturrilha: 3,30; intervalo interquartil [IQR], 2,33-3,88 lx 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1 vs 4,66; IQR, 3,70-6,15 ml x 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1, respectivamente;  $P < 0,01$ ; antebraço: 5,16; IQR, 3,86-5,43 lx 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1 vs 5,66 ; IQR, 4,69-8,38 ml x 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1, respectivamente;  $P > 0,05$ ). Comprometimento da drenagem linfática, conforme indicado por diferenças na pressão isovolumétrica, foi observado em participantes com ICfEp (panturrilha: ICfEp, 16 x 4 mm Hg; sem ICfEp, 22 x 4 mm Hg;  $P < 0,005$ ; antebraço: ICfEp, 17 x 4 mm Hg; sem ICfEp, 25 x 5 mm Hg;  $P < 0,001$ ).

A análise dos resultados mostrou um comprometimento do sistema linfático, com rarefação e maior

diâmetro dos vasos e menor drenagem linfática. Pode-se inferir que os vasos linfáticos periféricos podem não compensar o acúmulo intersticial e extravasamento de fluido na ICfEp (Reserva Linfática Reduzida). Essa alteração poderia explicar um dos mecanismos da fisiopatologia do edema crônico na ICfEp. Na evolução da doença devido a reserva linfática reduzida, o edema crônico resultante seria um linfedema.

## CONCLUSÕES

Do ponto de vista prático, o conhecimento da existência da reserva linfática reduzida na ICfEp, oferece ao clínico uma nova estratégia para o tratamento desses pacientes. O tratamento do edema crônico deve ter um foco direcionado para a melhora da função linfática. Medidas para tratamento do linfedema crônico, como drenagem linfática, tratamento de processos inflamatórios e infecciosos, e consequentemente redução das doses de diuréticos podem oferecer melhor qualidade e expectativa de vida para os pacientes com ICfEp.

## REFERÊNCIAS

1. Heidenreich, P. A. *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail.* 6, 606-619 (2013).
2. Ceia, F. *et al.* Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail.* 4, 531-539 (2002).
3. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56
4. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F., *et al.* Brazilian Registry of heart Failure-Clinical aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes *Arq. Bras. Cardiol* 2015;104(6):433-42.
5. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15.
6. Crea, F., Bairey Merz, C. N., Beltrame, J. F., Kaski, J. C., Ogawa, H., Ong, P., *et al.* (2017). The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur. Heart J.* 38, 473-477.
7. Ohanyan, V., Sisakian, H., Peketi, P., Parikh, A., and Chilian, W. (2018). A chicken and egg conundrum: coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 314, H1262-H1263
8. Graziani, F., Varone, F., Crea, F., and Richeldi, L. (2018). Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis. *Eur. J. Heart Fail.* 20, 1385-1391.