

COMENTÁRIO EDITORIAL



Autofagia e remodelamento reverso: uma nova área de estudo

Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira*

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) caracteriza-se pela dilatação ventricular e disfunção sistólica na ausência de sobrecarga pressórica ou doença arterial coronariana que justifiquem tal alteração. É uma patologia complexa resultante de fatores genéticos e ambientais, sendo considerada uma das principais causas de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) no mundo e a terceira etiologia mais frequente no Brasil [1, 2]. Nas últimas décadas têm se observado melhora do prognóstico secundário a evolução do tratamento da ICFER. O remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (RRVE) se correlaciona diretamente com melhores desfechos clínicos, ocorrendo em até 40% dos pacientes [3]. Entretanto, uma parcela importante de pacientes não apresenta RRVE, sugerindo que existem outras vias moleculares implicadas no remodelamento do ventrículo, sendo uma delas a autofagia celular [4].

A autofagia é uma via molecular central que visa preservar a homeostase celular degradando proteínas e organelas danificadas. Possíveis intervenções farmacológicas e/ou genéticas que alterem a resposta autofágica podem promover ou agravar diversas doenças em modelos experimentais (ex. doenças neoplásicas, cardiovasculares e neurodegenerativas) [5]. Nos cardiomiócitos, as vias de autofagia e mitofagia são essenciais para resposta celular a insultos como isquemia, inflamação e estresse oxidativo [6]. Tais respostas garantem a sobrevivência da célula ao atenuarem processos de necrose e apoptose induzidos por lesão [7]. Além disso, tem sido relacionado o declínio da autofagia com a disfunção cardíaca associada ao envelhecimento [8].

RESUMO DO ARTIGO

Em artigo publicado recentemente, Kanamori *et al.* forneceram novas evidências para compreensão do papel da autofagia na CMD. Foram selecionados 42 pacientes com CMD, sendo 21 com RRVE positivo e 21 com RRVE negativo. Como grupo controle foram utilizados 07 pacientes com suspeita clínica de doença cardíaca sem disfunção sistólica. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre autofagia e RRVE, bem como seu valor prognóstico na CMD. Foi realizada avaliação quanto os diversos dados clínicos, laboratoriais e de imagem, além de biópsia endomiocárdica (BEM) do ventrículo esquerdo (VE) de tais pacientes, com descrição de achados morfológicos encontrados na microscopia de luz e microscopia eletrônica, além de marcação por meio de imuno-histoquímica e imunofluorescência para LC3 e catepsina D [9].

As características clínicas dos pacientes com RRVE positivo e negativo foram semelhantes, exceto pela maior pressão da artéria pulmonar e dimensão do átrio esquerdo no grupo RRVE negativo. A maior parte dos pacientes (61,9%) encontravam-se em classe funcional I ou II da New York Heart Association (NYHA) e 86% dos pacientes estavam em uso de IECA/BRA, 62% de β -bloqueador e 62% de antagonista do receptor de aldosterona, sem diferenças relevantes entre os grupos. Também não houve diferença nos achados da microscopia de luz, como a extensão da hipertrofia dos miócitos e a quantidade de fibrose [9].

A microscopia eletrônica revelou que os vacúolos autofágicos (autofagossomos e autolisossomos) e os lisossomos eram mais abundantes na CMD do que no grupo controle. Entre os grupos com disfunção sistólica, os pacientes com RRVE positivo continham mais

* Cardiologista pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HC/FMUSP); Especialista em Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco pelo INCOR – HC/FMUSP; Médica Assistente da Grupo de Transplante Cardíaco do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP.

vacúolos autofágicos do que os com RRVE negativo, além de níveis mais elevados da expressão de catepsina D. No seguimento clínico, o grupo com RRVE positivo apresentou menos eventos cardiovasculares e, através de um modelo de regressão logística, os autores concluíram que aumentos no número de vacúolos autofágicos e na expressão de catepsina D eram preditores para melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo [9].

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Neste estudo, o tratamento farmacológico foi semelhante entre os pacientes RRVE positivo e negativo, sugerindo que outros fatores estão relacionados a melhora da FEVE. A associação demonstrada entre a autofagia e o RRVE pode ser um novo alvo terapêutico. Serão necessários maiores esclarecimentos sobre causa e efeito entre essas duas variáveis, mas foi identificada uma nova fronteira em potencial na cardiologia clínica [9].

Os futuros possíveis avanços vão além do desenvolvimento de novos fármacos. Neste estudo foi utilizada a BEM para adquirir tecido cardíaco, algo que não faz parte da prática rotineira pelos riscos adicionais em uma população já comprometida. Entretanto o aumento da autofagia parece estar associado ao RRVE e menos desfechos clínicos desfavoráveis. A identificação da atividade autofágica através de métodos de imagem pode se tornar um novo marcador prognóstico. Na literatura já há descrito a medição quantitativa de

metabólitos derivados de lisossomas de mamíferos, entretanto a sua viabilidade e relevância clínica ainda não foram documentadas em humanos [10]. Caso estes novos métodos diagnósticos sejam desenvolvidas e confirmem sua utilidade na prática clínica, podem ajudar o cardiologista a identificar pacientes de alto risco. Isto facilitaria o encaminhamento para outras terapêuticas, como a resincronização cardíaca, o cardiodesfibrilador implantável, o dispositivo de assistência ventricular e/ou o transplante cardíaco.

O real benefício dessa descoberta para a prática clínica tanto em países de língua portuguesa como a nível mundial será revelado através de novas pesquisas. A partir dessa associação que foi demonstrada [9], abrem-se novas possibilidades para desenvolvimentos de mais estudos que avaliem a segurança e eficácia do aumento da autofagia específica nos cardiomiócitos de pacientes com CMD, além do aprimoramento de métodos de imagem para avaliação da atividade autofágica.

CONCLUSÃO

O estudo estabelece uma possível relação entre RRVE e vias moleculares associadas a autofagia em tecido de endomiocárdico de pacientes com CMD. Novas pesquisas podem elucidar a real importância de tais achados na fisiopatologia da CMD, bem como implicações clínicas no diagnóstico, prognóstico e intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):2996-3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590.
2. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
3. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.030.
4. Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, Minatoguchi S, Watanabe T, Kawaguchi T, et al. Metformin Enhances Autophagy and Provides Cardioprotection in δ -Sarcoglycan Deficiency-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019;12(4):e005418. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005418.
5. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. doi: 10.15252/embo.2021108863.
6. Lavandro S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest.* 2015;125(1):55-64. doi: 10.1172/JCI73943.
7. Henning RH, Brundel BJJM. Proteostasis in cardiac health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):637-53. doi: 10.1038/nrcardio.2017.89.
8. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):653-64. doi: 10.1038/s41418-019-0286-9.
9. Kanamori H, Yoshida A, Naruse G, Endo S, Minatoguchi S, Watanabe T, et al. Impact of Autophagy on Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.059.
10. Abu-Remaileh M, Wyant GA, Kim C, Laqtom NN, Abbasi M, Chan SH, et al. Lysosomal metabolomics reveals V-ATPase- and mTOR-dependent regulation of amino acid efflux from lysosomes. *Science.* 2017;358(6364):807-13. doi: 10.1126/science.aan6298.