

Avaliação de Biomarcadores Inflamatórios em Artérias Pulmonares de Transplantados Cardíacos Chagásicos e Não Chagásicos

Marcus Vinícius de Paula da Silva^{1*} , Ildernandes Vieira Alves² , Antonielle Rodrigues Pereira Alves² ,
Virginia Soares Lemos² , Gabriel Assis Lopes do Carmo¹ , Fábio Morato de Castilho¹ , Cláudio Léo Gelape¹ 

1. Universidade Federal de Minas Gerais  – Faculdade de Medicina – Departamento de Cirurgia Cardiovascular – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

2. Universidade Federal de Minas Gerais  – Instituto de Ciências Biológicas – Departamento de Fisiologia e Biofísica – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

*Autor correspondente: marcus@cardiol.br

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jan 26, 2024 | Aceito: Jun 11, 2024

RESUMO

No Brasil, a miocardiopatia chagásica constitui a terceira causa mais comum de indicação para transplante cardíaco (TxC). A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição grave frequentemente presente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) terminal que piora o prognóstico daqueles submetidos a TxC. O mecanismo etiológico da HAP é multifatorial, sendo o aumento da pressão de enchimento ventricular um dos principais. Recentemente, entretanto, vários trabalhos procuraram demonstrar o papel do processo inflamatório local, contribuindo para o enrijecimento das artérias pulmonares e o surgimento ou piora da HAP no cenário da IC. **Objetivos:** Avaliar o processo inflamatório nas artérias pulmonares de transplantados cardíacos chagásicos (TxC-C) e não chagásicos (TxC-NC), com e sem HAP, por meio da concentração tecidual das citocinas inflamatórias obtidas no momento do TxC. **Métodos:** Os níveis das interleucinas (IL)-6, IL-1 β , e do fator de necrose tumoral alfa [*tumor necrosis factor alpha*] (TNF- α) e de neutrófilos CD68 e CD66b foram aferidos em fragmentos das artérias pulmonares de pacientes TxC-C e TxC-NC com e sem HAP. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa ($p \geq 0,05$) entre os níveis dos biomarcadores inflamatórios aferidos nas artérias pulmonares dos TxC-C e TxC-NC com ou sem HAP. **Conclusão:** Observamos que os pacientes TxC-C e TxC-NC com ou sem HAP apresentam níveis semelhantes de marcadores inflamatórios expressos no tecido das artérias pulmonares. Tal fato sugere que a HAP dos pacientes TxC-C e TxC-NC é um processo que se relaciona com a própria IC e pode não ter relação com o perfil inflamatório dos pacientes.

Descritores: Transplante Cardíaco; Hipertensão Arterial Pulmonar; Biomarcadores Inflamatórios.

Assessment of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Arteries of Chagasic and Non-Chagasic Heart Transplant Recipients

ABSTRACT

In Brazil, Chagas cardiomyopathy is the third most common cause of indication for heart transplantation (HTx). Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe condition frequently present in patients with terminal heart failure that worsens the prognosis of patients undergoing HTx. The etiological mechanism of PAH is multifactorial, with increased ventricular filling pressure being one of the main ones. Recently, however, several studies have sought to demonstrate the role of the local inflammatory process in contributing to the stiffening of the pulmonary arteries and the emergence or worsening of PAH in the heart failure (HF) setting. **Objectives:** To evaluate the inflammatory process in the pulmonary arteries of chagasic HTx (HTx-C) and non-chagasic (HTx-NC) patients, with and without PAH, through the tissue concentration of inflammatory cytokines obtained at the time of HTx. **Methods:** The levels of interleukins (IL)-6, IL-1 β , TNF- α , and CD68 and CD66b neutrophils were measured in fragments of the pulmonary arteries of HTx-C and HTx-NC patients with and without PAH. **Results:** No statistically significant difference ($p \geq 0.05$) between the inflammatory biomarkers measured in HTx-C and HTx-NC pulmonary arteries, with or without PAH. **Conclusion:** We observed that HTx-C and HTx-NC patients present the same levels of inflammatory markers expressed in the pulmonary artery tissue, whether or not they have PAH. This fact suggests that PAH in HTx-C and HTx-NC patients is a process that is related to HF itself and not to the patients' inflammatory profile.

Descriptors: Heart Transplant; Pulmonary Arterial Hypertension; Inflammatory Biomarkers.

INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco (TxC) é uma excelente opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada e refratária ao tratamento clínico, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais¹. A IC é uma doença progressiva que afeta milhões de pessoas. Aproximadamente 10% dos pacientes com IC têm a forma avançada da doença ou estágio D, a qual está associada com alta mortalidade e qualidade de vida muito ruim^{1,2}. Há consenso de que o TxC, com critérios apropriados de seleção, aumenta a sobrevida e a qualidade de vida, a capacidade ao exercício e proporciona retorno mais rápido ao trabalho quando comparado ao tratamento convencional^{1,2}.

O Brasil tem ocupado cada vez mais destaque no campo dos transplantes, principalmente na América Latina³. No registro de 2019 da International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) sobre dados de receptores de TxC, os diagnósticos mais frequentes da causa da IC foram cardiomiopatia não isquêmica (50,8% dos casos), cardiomiopatia isquêmica (32,4%), cardiomiopatia restritiva (3,5%), cardiomiopatia hipertrófica (3,4%), doença cardíaca congênita (3,1%), retransplante (2,8%), cardiomiopatia valvular (2,5%) e outros (1,5%)⁴.

Atualmente, o estado de Minas Gerais é o segundo com maior número de TxC realizados no país⁵, sendo a doença de Chagas (DCH) responsável por 50% dos casos⁶. A DCH é responsável pelo processo inflamatório crônico e persistente do miocárdio que leva à destruição de cardiomiócitos, associada a arritmias e eventos embólicos, as principais causas de morte⁷.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) está frequentemente associada à IC devido ao aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo⁸. Essa condição piora o resultado do TxC e pode ser contraindicação se muito elevada e fixa⁸.

A HAP é definida como condição em que a pressão média da artéria pulmonar é superior a 20 mmHg⁹. Recentemente, demonstrou-se que a inflamação local em nível tecidual pode ser um aspecto importante na etiologia da HAP e que células T, B, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas participam desse processo¹⁰. Parece haver um insulto inicial do endotélio que leva à propagação de um processo inflamatório com a produção de citocinas, culminando em remodelamento vascular¹⁰.

Portanto, entender a etiologia e o mecanismo da HAP nos pacientes candidatos a TxC e a contribuição do processo inflamatório local para essa condição podem abrir campo de pesquisa novo e promissor, com objetivo de melhorar o status clínico dos pacientes para o TxC e, além disso, aumentar o número de candidatos ao procedimento.

As citocinas interleucina (IL)-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa [*tumor necrosis factor alpha*] (TNF- α)] são produzidas por monócitos/macrófagos, células endoteliais e muitos outros tipos de células, e têm ação pró-inflamatória^{11,12}. Essas citocinas podem ser particularmente relevantes para a patogênese da HAP¹³. O grupamento de diferenciação 66b (CD66b) e 68 (CD68), respectivamente marcadores de neutrófilos e macrófagos, são relatados em pacientes com HAP^{14,15}.

Este estudo traz contribuições para a elucidação de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na HAP associada a TxC.

OBJETIVOS

Avaliar a contribuição do processo inflamatório local para a etiologia da HAP de pacientes chagásicos e não chagásicos candidatos e submetidos a TxC.

MÉTODOS

Foram incluídos 29 pacientes submetidos a TxC no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) e no Hospital Santa Casa de Belo Horizonte no período de janeiro de 2021 a fevereiro de 2023. O dimensionamento amostral do estudo foi feito com amostra de conveniência. Não foi possível coletar fragmentos de artérias pulmonares de todos os pacientes submetidos a TxC nesses centros de referência no período do estudo. Os principais fatores que interferiram na não realização dos experimentos foram a não coleta específica da artéria pulmonar, quantidade insuficiente de tecido arterial pulmonar para os experimentos e ressecção de tecido adiposo desprovido do próprio vaso.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, CAAE: 39274420.0.0000.5149, da UFGM. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Trata-se de um estudo transversal comparativo de grupos paralelos.

Os dados clínicos da amostra do estudo foram coletados por meio de análise de prontuários acessados nos bancos de dados dos hospitais participantes.

Critérios de inclusão

Foram incluídos os receptores que concordaram em assinar o TCLE, pacientes de ambos os sexos, com 18 anos ou mais e com cardiomiopatia terminal submetidos a TxC.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com câncer, demência, processo inflamatório clinicamente diagnosticável, diabetes mellitus tipo I, história de cirurgia ou trauma nas últimas 4 semanas, gestantes, doença autoimune, sabidamente com o vírus da imunodeficiência humana, hepatite C, hepatite B e aqueles que não concordaram em assinar o TCLE.

A HAP foi aferida por manometria pulmonar durante o cateterismo cardíaco direito e pela ecocardiografia realizada no pré-operatório. Pelo ecocardiograma, definiu-se pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) elevada quando superior a 35 mmHg¹⁶.

Foram coletados fragmentos da artéria pulmonar dos receptores durante a cardiectomia e acondicionados em frascos com ringer lactato.

A artéria pulmonar foi isolada e o tecido perivascular circundante foi removido. Em seguida, esses segmentos foram incluídos em meio de congelamento Tissue-Tek[®] OCT[™] (Sakura, EUA) e cortes transversais (10 µm) das artérias foram obtidos usando um criostato. As lâminas foram fixadas em solução de paraformaldeído a 4% por 15 min antes da imunofluorescência ser realizada. Realizaram-se as contagens de CD68 e de neutrófilos CD66b pela técnica de imunofluorescência. O *software* Fiji (versão 1.51j8) foi utilizado para quantificar as células positivas para marcação de interesse e núcleo. O resultado foi expresso como número de células positivas por µm² de tecido.

A quantificação das citocinas inflamatórias IL-1β, TNF-α e IL-6 foi feita em fragmentos de artéria pulmonar. A técnica de ensaio immunosorbent [enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)] foi utilizada para quantificação da concentração de TNF-α, IL-6 e IL-1β, conforme indicado nas instruções dos kits comerciais (R&D Systems). Os resultados foram apresentados como picograma (pg) de proteína por mililitro de tecido (pg/mL).

Neste estudo, foram apresentadas as medidas descritivas mediana (Q₂), quartis (Q₁ e Q₃), média e desvio-padrão (DP) para descrever, respectivamente, as variáveis do tipo quantitativo de distribuição não normal e normal, e frequências absoluta (n) e relativa (%) como estatísticas para descrever os resultados das variáveis do tipo categórico. Comparação da distribuição entre as medidas (mediana, Q1 e Q3) da variável foram efetuadas pelos testes Mann-Whitney. O valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Foram coletadas amostras de 29 pacientes submetidos a TxC, sendo 19 chagásicos. A Tabela 1 demonstra as características da população estudada. A idade dos pacientes foi de 54,9 ± 9,1 anos, sendo 13 do sexo feminino. O índice de massa corporal (IMC) foi de 23,1 ± 4,7.

Dezenove pacientes (65,5%) tinham cardiomiopatia chagásica, quatro cardiomiopatia não isquêmica, três cardiomiopatia isquêmica (10,4%), um (3,4%) cardiopatia congênita e dois tinham outras etiologias (6,9%).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes receptores (transplantados cardíacos).

Parâmetros	Receptor (n = 29)
Idade (anos) ^a	54,9 ± 9,1
Sexo (feminino/masculino)	13/16
IMC ^a	23,1 ± 4,7

Fonte: Elaborado pelos autores. a = dados expressos em média ± DP.

Avaliaram-se características clínicas, expressão das citocinas inflamatórias IL-1 β, TNF-α e IL-6 e contagem de macrófagos CD68 e neutrófilos CD66b no tecido das artérias pulmonares de pacientes transplantados cardíacos chagásicos (TxC-C) e não chagásicos (TxC-NC) (Tabela 2).

Tabela 2. Análises descritivas e comparativas entre os receptores TxC-C e TxC-NC quanto às variáveis clínicas, ecocardiográficas, manométricas, número de células por micrômetro quadrado e concentração de citocinas (pg/mL).

Variáveis	Chagásicos (n = 19)	Não chagásicos (n = 10)	<i>p</i>	<i>r</i>
Idade (em anos)	58,0 (51,0-61,0)	55,0 (41,5-59,5)	0,370	0,17
IMC	21,4 (18,7-24,2)	23,9 (20,9-30,4)	0,099	0,31
PSAPeco (mmHg)	41,0 (33,0-47,0)	40,0 (26,8-47,3)	0,890	0,03
TP média (mmHg)	25,3 (19,3-35,0)	31,0 (20,9-49,3)	0,383	0,16
RVP (W)	3,24 (1,96-5,36)	3,70 (2,57-7,75)	0,582	0,10
IND RVP (W)	5,12 (3,95-9,84)	6,39 (4,72-12,53)	0,359	0,17
RVS (W)	22,96 (19,67-26,17)	22,51 (19,32-28,83)	0,854	0,03
IND RVS (W)	38,02 (34,70-42,46)	38,78 (31,61-48,02)	0,854	0,03
GTP (mmHg)	10,0 (6,0-16,0)	13,5 (6,8-21,3)	0,301	0,20
RVP (NPS) (W)	2,74 (2,47-3,46)	1,77 (0,94-3,05)	0,178	0,33
CD66b	0,000130 (0,000047-0,000172)	0,000161(0,000061-0,000234)	0,484	0,15
CD68	0,00001202 (0,00000811-0,00002136)	0,00001854 (0,00000196-0,00002204)	0,751	0,07
IL-6	393,6 (344,3-630,3)	378,7 (335,0-470,8)	0,624	0,10
IL-1β	152,2 (124,9-334,1)	168,5 (94,9-508,4)	1,000	0,00
TNF-α	1.100,0 (657,5-1.777,5)	770,0 (277,5-1.210,0)	0,280	0,24

Fonte: Elaborado pelos autores. Base de dados: 29 pacientes, no geral (sim 19 casos e não 10 casos). Dados expressos em mediana (Q1-Q3). Dados aferidos por ecocardiograma: PSAPeco (PSAP). Dados aferidos por cateterismo cardíaco direito: TP media [pressão média no tronco pulmonar (artéria pulmonar)]; RVP; IND RVP (índice de RVP); RVS (resistência vascular sistêmica); IND RVS (índice de RVS); GTP (gradiente de pressão transpulmonar); RVP (NPS) (resistência pulmonar após o nitroprussiato de sódio). *p* = probabilidade de significância do teste de Mann-Whitney (*z* – estatística do teste); *r* = tamanho de efeito para teste não paramétrico; W = Wood.

Os dados da Tabela 2 demonstram que não houve diferença significativa ($p \geq 0,05$) entre os Tx-C e Tx-NC no que diz respeito às variáveis fisiológicas (idade e IMC), ecocardiográficas, manométricas e aquelas referentes aos marcadores inflamatórios.

A Tabela 3 demonstra dados de parâmetros inflamatórios comparativos entre os Tx-C em relação à medida da HAP < 20 mmhg ou ≥ 20 mmhg.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as interleucinas quando comparado o grupo com HAP e os pacientes sem HAP.

Tabela 3. Análises descritivas e comparativas entre os Tx-C com TP média ≥ 20 ou TP média < 20 quanto às variáveis número de células por micrômetro quadrado e concentração de citocinas e Tx-C-C quanto às variáveis número de células por micrômetro quadrado.

Variáveis	TP média < 20 - Tx-C (n = 5)	TP média ≥ 20 - Tx-C (n = 18)	p	r
CD66b	0,000140 (0,000061-0,000267)	0,000139 (0,000061-0,000174)	0,804	0,05
CD68	0,00002136 (0,00000502-0,00002295)	0,00001270 (0,00000785-0,00001940)	0,611	0,11
IL-6	333,7 (241,2-393,2)	385,7 (347,4-630,3)	0,063	0,38
IL-1 β	138,0 (36,5-438,6)	160,9 (118,4-368,8)	0,371	0,19
TNF- α	800,0 (0,0-0,0)	970,0 (490,0-1.530,0)	-	-
Variáveis	TP média < 20 - Tx-C-C	TP média ≥ 20 - Tx-C-C		
CD66b	0,000111 (0,000051-0,000265)	0,000130 (0,000047-0,000172)	0,896	0,03
CD68	0,00001480 (0,00000341-0,00002323)	0,00001202 (0,00000811-0,00001858)	1	0

Fonte: Elaborado pelos autores. Base de dados: 29 pacientes, no geral. Dados expressos em mediana (Q1-Q3). Dados aferidos por cateterismo cardíaco direito: TP media. A diferença entre o total de pacientes pesquisados e o total de pacientes apresentados na tabela (n) refere-se ao número de casos sem informação. p = probabilidade de significância do teste de Mann-Whitney (z - estatística do teste); r = tamanho de efeito para teste não paramétrico.

DISCUSSÃO

Foram realizadas, de forma precursora, a análise quantitativa das citocinas inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-6 e a contagem de macrófagos CD68 e de neutrófilos CD66b no tecido de artérias pulmonares de Tx-C. Acredita-se que a dosagem de tais biomarcadores inflamatórios no tecido da artéria pulmonar reflita melhor o processo inflamatório no vaso do que a análise feita no plasma dos pacientes cirúrgicos que sabidamente encontram-se muito elevadas¹⁷.

A HAP é uma condição associada à IC terminal que representa desafio adicional no cuidado dos pacientes Tx-C². A fisiopatologia da HAP no cenário da IC pode ser explicada por diferentes mecanismos, mas ainda há poucas pesquisas sobre o real efeito do processo inflamatório local no desenvolvimento desse grave problema.

Lesões vasculares pulmonares que ocorrem em pacientes com HAP, bem como em modelos animais de hipertensão pulmonar, são caracterizadas por graus variados de infiltrados inflamatórios perivasculares, compreendendo linfócitos T e B, macrófagos, células dendríticas e mastócitos¹⁸. Além do aumento de células imunes perivasculares e da infiltração intravascular, os níveis circulantes de certas citocinas estão anormalmente elevados na HAP, incluindo as citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α ¹⁸. O aumento da pressão pulmonar é um dos mais importantes preditores de morte após Tx-C¹⁹, determinando a importância da análise da pressão arterial pulmonar e sua reatividade pulmonar no pré-transplante¹⁹.

Sabe-se que a IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que apresenta associação significativa com a mortalidade em pacientes com HAP²⁰. Achados semelhantes foram relatados em pacientes com IC congestiva²¹, sugerindo que a IL-6 tem papel na fisiopatologia da IC e HAP²¹. A IL-1 β é bem reconhecida como clinicamente relevante em pacientes com hipertensão²². Devido ao seu papel essencial na inflamação, a forma como a IL-1 β influencia as alterações relacionadas à patologia vascular na hipertensão ganhou muito interesse e está sendo explorada atualmente²³. Por exemplo, relatórios recentes sugerem que a IL-1 β não apenas participa da resposta pró-inflamatória nos vasos, mas também influencia o fenótipo e as funções das células musculares lisas vasculares e a remodelação vascular em vários tipos de hipertensão por meio de inflamação²⁴.

O TNF- α é considerado uma das principais citocinas relacionadas aos processos inflamatórios e imunes²⁵, desempenhando um papel direto na adesão de células inflamatórias circulantes nos tecidos²⁶. Estudos mostraram que o TNF- α foi notavelmente maior na HAP²⁷, porém tal fato não foi corroborado em nosso estudo.

Pesquisas recentes avaliaram o papel dos macrófagos perivasculares que infiltram as arteríolas pulmonares na HAP¹⁸. Os macrófagos CD68 são proeminentes em lesões plexiformes obliterantes avançadas observadas em estudos experimentais e clínicos de HAP^{28,29} e a depleção ou inativação de macrófagos previne a HAP em vários modelos de estudos experimentais^{30,31}. Os macrófagos do tipo M1 amplificam a inflamação, secretando fatores pró-inflamatórios, enquanto os macrófagos do tipo M2 promovem a inflamação e o reparo tecidual, desempenhando papel importante na remodelação vascular pulmonar³².

Com relação aos neutrófilos, trata-se do tipo mais abundante de glóbulos brancos na circulação humana³³. Em contraste com monócitos e macrófagos, são tradicionalmente considerados espectadores de doenças cardiovasculares, mas estudos nos últimos anos demonstraram importantes papéis funcionais dos neutrófilos na inflamação e reparo cardiovascular^{34,35}. O CD66b é um marcador de ativação de neutrófilo³⁶.

Os resultados desta pesquisa demonstraram que a mediana da pressão média aferida no tronco da artéria pulmonar pela manometria foi de 25,3 (19,3-35,0) nos pacientes chagásicos e 31,0 (20,9-49,3) nos pacientes não chagásicos. Na comparação entre os diversos parâmetros de pressão aferidos pelo cateterismo cardíaco direito e ecocardiografia, não houve diferença significativa entre seus níveis e o fato de os pacientes serem TxC-C e TxC-NC (Tabela 2). Gelape et al.⁸ encontraram menores níveis de resistência vascular pulmonar (RVP) por parâmetros hemodinâmicos nos pacientes com cardiomiopatia chagásica, fato não identificado neste estudo.

Os TxC aqui estudados tiveram níveis aumentados das citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-6, independentemente de a etiologia ser chagásica ou não (Tabela 2), sugerindo a participação desses marcadores inflamatórios no processo fisiopatológico da IC. Esse dado sugere que a etiologia da cardiomiopatia não influencia os níveis diferentes de citocinas inflamatórias.

Além disso, não encontramos diferenças significativas nos níveis teciduais de IL-1 β , TNF- α , IL-6, CD66b e CD68 na comparação entre pacientes TxC com e sem HAP (Tabela 3). Observou-se, também, que TxC-C com e sem HAP apresentaram o mesmo número de células inflamatórias CD66b e CD68 no tecido. Esses dados sugerem que o mecanismo fisiopatológico da HAP está mais relacionado à própria IC do que à resposta inflamatória.

O paciente com IC avançada frequentemente desenvolve aumento da pressão pulmonar por mecanismo retrógrado³⁷. A disfunção ventricular esquerda causa aumento da pressão diastólica final que é transmitida ao leito vascular pulmonar, aumentando a pressão venosa³⁷. Ocorrem, com o passar do tempo, vasoconstrição vascular e, subsequentemente, reestruturação patológica com aumento da proliferação celular e hipertrofia associada à fibrose intimal⁸. Até um terço dos pacientes desenvolve HAP⁸.

Sabe-se que a IC crônica ativa o sistema imunológico e as respostas inflamatórias caracterizadas por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes^{38,39}. A inflamação e as células imunológicas participam tanto da lesão aguda dos miócitos quanto da IC crônica⁴⁰. Fatores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e IL-6 estão aumentados em pacientes com IC⁴⁰. Modelos de miocardite e sobrecarga de pressão em pequenos animais sugerem uma ativação imunológica durante a IC⁴¹. Tais argumentos podem justificar os níveis dos marcadores inflamatórios serem semelhantes nos receptores do TxC apesar do diagnóstico de HAP.

CONCLUSÃO

Observamos que os TxC-C e os TxC-NC, com ou sem HAP, apresentaram níveis semelhantes de marcadores inflamatórios expressos nas artérias pulmonares, o que sugere que o mecanismo da HAP está mais associado à IC propriamente dita do que à resposta inflamatória secundária à miocardiopatia associada. Neste estudo, a miocardiopatia chagásica, mesmo sendo uma doença com substrato inflamatório local bastante evidente e comprovado, não apresenta maiores níveis de HAP e inflamação local quando comparada a outras etiologias de IC.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar


CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES


Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Silva MVP, Gelape CL, Lemos VS, Castilho FM; **Concepção e desenho:** Silva MVP, Gelape CL, Castilho FM; **Análise e interpretação dos dados:** Silva MVP, Gelape CL, Castilho FM, Alves IV, Alves ARP, Lemos VS, Carmo GAL; **Redação do artigo:** Silva MVP, Gelape CL, Castilho FM; **Revisão crítica:** Silva MVP, Gelape CL, Castilho FM; **Aprovação final:** Silva MVP, Gelape CL, Castilho FM.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais 
Projeto N.º APQ-01480-21

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico 
 Projetos N.ºs 311643/2022-1; 406097/2021-6

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(3): 436-539. <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>
2. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(2): 230-89. <https://doi.org/10.5935/abc.20180153>
3. Pêgo-Fernandes PM, Pestana JOM, Garcia VD. Transplants in Brazil: where are we? *Clinics* 2019; 74: 1-2. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e832>
4. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(10): 1056-66. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dados numéricos da doação de órgão e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/setembro-2022. Registro Brasileiro de Transplantes 2022 [acesso em 27 Dez 2023]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/11/rbt-naoassociado.pdf>
6. Araújo E, Silva DA. Transplante cardíaco: co-morbidades e complicações apresentadas por pacientes em um hospital universitário de Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em Enfermagem] – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais; 2011. [acesso em 08 Jan 2024]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/GCPA-8KUGWN>
7. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 152-8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900021>
8. Gelape CL, Nunes M do CP, Bráulio R, Nogueira PH, Andrade SA de, Machado PAB, et al. Pressão pulmonar aferida pela ecocardiografia em pacientes chagásicos indicados para transplante cardíaco. *Braz J Cardiovasc Surg* 2011; 26(1). <https://doi.org/10.1590/S0102-76382011000100012>
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
10. Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 210-21. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0793>
11. Jäättelä M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor-alpha/cachectin. *Lab Invest* 1991; 64: 724-42. [acesso em 10 Jan. 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1646350/>
12. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77(8): 1627-52. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.8.1627.1627>
13. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5). <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735624>
14. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, Bieniek E, Voswinckel R, Fink L, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 897-908. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0335OC>
15. Pugliese SC, Poth JM, Fini MA, Olschewski A, El Kasmi KC, Stenmark KR. The role of inflammation in hypoxic pulmonary hypertension: from cellular mechanisms to clinical phenotypes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L229-52. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2014>
16. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802. <https://doi.org/10.1161/hc4801.100076>
17. Wan S, Marchant A, DeSmet J-M, Antoine M, Zhang H, Vachier J-L, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 469-77. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70458-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70458-0)
18. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014; 115: 165-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301141>

19. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(96\)90476-9](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(96)90476-9)
20. Mogollón MV, Lage Gallé E, Hinojosa Pérez R, Herruzo Avilés A, Sobrino Márquez JM, Romero Rodríguez N, et al. Prognosis after heart transplant in patients with pulmonary hypertension secondary to cardiopathy. *Transplant Proc* 2008; 40: 3031-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.09.051>
21. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2055-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2055>
22. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med* 1997; 129: 300-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(97\)90178-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(97)90178-5)
23. Melton E, Qiu H. Interleukin-1 β in multifactorial hypertension: inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8639. <https://doi.org/10.3390/ijms22168639>
24. Postlethwaite A, Raghow R, Stricklin G, Poppleton H, Seyer J, Kang A. Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 alpha and beta. *J Cell Biol* 1988; 106: 311-8. <https://doi.org/10.1083/jcb.106.2.311>
25. Vitale RF, Ribeiro F de AQ. O papel do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 123-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992007000100020>
26. Gao X, Zhang H, Belmadani S, Wu J, Xu X, Elford H, et al. Role of TNF- α -induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury. *Am J Physiol - Heart and Circulatory Physiology* 2008; 295: H2242-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2008>
27. Zhu T, Zhang W, Yin Y, Liu Y, Song P, Xu J, et al. MicroRNA-140-5p targeting tumor necrosis factor- α prevents pulmonary arterial hypertension. *J Cell Physiol* 2019; 234: 9535-50. <https://doi.org/10.1002/jcp.27642>
28. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85. [acesso em 05 Fev 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887146/>
29. Vergadi E, Chang MS, Lee C, Liang OD, Liu X, Fernandez-Gonzalez A, et al. Early macrophage recruitment and alternative activation are critical for the later development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2011; 123: 1986-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978627>
30. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang Y-H, Toth PT, Zhang HJ, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1080-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1303OC>
31. Tian W, Jiang X, Tamosiuniene R, Sung YK, Qian J, Dhillon G, et al. Blocking macrophage leukotriene B₄ prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2013; 5(200): 200ra117. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006674>
32. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology* 2018; 154: 186-95. <https://doi.org/10.1111/imm.12910>
33. Prausmüller S, Spinka G, Stasek S, Arfsten H, Bartko PE, Goliash G, et al. Neutrophil activation/maturation markers in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Diagnostics* 2022; 12: 444.
34. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 733-44. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
35. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 327-40. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>
36. Torsteinsdottir I, Arvidson N-G, Hallgren R, Hakansson L. Enhanced expression of integrins and CD66b on peripheral blood neutrophils and eosinophils in patients with rheumatoid arthritis, and the effect of glucocorticoids. *Scand J Immunol* 1999; 50: 433-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1999.00602.x>
37. Mogollón MV, Lage Gallé E, Hinojosa Pérez R, Herruzo Avilés A, Sobrino Márquez JM, Romero Rodríguez N, et al. Prognosis after heart transplant in patients with pulmonary hypertension secondary to cardiopathy. *Transplant Proc* 2008; 40: 3031-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.09.051>
38. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 269-85. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0315-x>
39. Marra AM, Arcopinto M, Salzano A, Bobbio E, Milano S, Misiano G, et al. Detectable interleukin-9 plasma levels are associated with impaired cardiopulmonary functional capacity and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 209: 114-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.017>
40. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 251-65. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
41. Carrillo-Salinas FJ, Ngwenyama N, Anastasiou M, Kaur K, Alcaide P. Heart inflammation. *Am J Pathol* 2019; 189: 1482-94. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.04.009>