

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

A SÍNDROME CARDIORRENAL FRENTE A UMA RESPOSTA INFLAMATÓRIA¹

CARDIORRENAL SYNDROME IN FRONT OF AN INFLAMMATORY RESPONSE ROSLER

Kevyn Guedes Teixeira², Andressa Rodrigues Pagno³

¹ Resumo Expandido realizado no curso de Farmácia da URI Santo Ângelo

² Acadêmico do curso de graduação em Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI; Santo Ângelo, RS, Brasil. kevynguedes@yahoo.com.br

³ Professora Mestre do Departamento de Ciências da Saúde da URI Santo Ângelo, Orientador, andipagno@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A indução de uma placa de ateroma (PA) pode ser gerada antes ou depois do surgimento concreto da insuficiência cardíaca IC, doença essa que se destaca como problema de saúde pública (DE ALBUQUERQUE, 2015). A PA formada através de um acúmulo de partículas lipídicas na região subendotelial, provocada por um conjunto de fatores externos e internos como uma resposta imune inflamatória mediada e modulada pela imunidade inata e adquirida, disfunção endotelial, fatores genéticos e o estilo de vida (CARVALHO, 2001; DE JESUS, 2019). Tal fato leva ao mal funcionamento endotelial. A lesão endotelial, como também das células musculares cardiovasculares, gera um processo inflamatório que, induzirá a uma sequência de adversidades ínfimas. Contudo, por um período prolongado, produzirão impactos notáveis na saúde do paciente. Um desses impactos leva a indução de células do sistema mononuclear fagocitário realizarem de maneira indireta, uma oxidação do ferro oriundo de eritrócitos remanescentes na corrente sanguínea, aumento da hepcidina induzindo o acúmulo de ferro no meio intracelular em macrófagos, como também uma hipoferremia. Todos esses fatores gerarão uma anemia que contribuirá para um quadro de piora do paciente portador de IC (GROTTO, 2008).

Cerca de dois quintos dos pacientes detentores de IC apresentam anemia. Ainda, a insuficiência renal (IR) em pacientes com IC, juntamente com a anemia, forma a síndrome cardiorrenal (SCR), sendo que esses três componentes formam um paradoxo entre si, onde um estimula o outro, fazendo com que os três sejam dependentes deles mesmos para coexistirem. O desenvolvimento de IR é bem comum em pacientes com IC correspondendo a uma percentagem de 50% (DOS REIS, 2009).

Sendo assim, o presente trabalho tem por finalidade relacionar, através de um resumo expandido, fatores patológicos, imunológicos, bioquímicos e epidemiológicos associados à SCR que contribuem de maneira geral na caracterização da patologia.

Palavras-chave: Aterosclerose; inflamação; síndrome cardiorrenal; resposta imune.

Keywords: Atherosclerosis; inflammation; cardiorenalsyndrome; immune response

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que busca analisar as produções científicas sobre a síndrome cardiorenal. A revisão narrativa aconteceu a partir dos descritores: “Aterosclerose”, “inflamação”, “síndrome cardiorenal” e “resposta imune”. Foram pesquisados artigos completos sobre a temática, disponíveis em plataforma digital, nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre 1994 a 2019, nas bases de dados da Biblioteca Eletrônica Científica Online e Medscape. Dentre estes, foi adotado como critério de inclusão para esta revisão artigos que contemplassem o objetivo do presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo FERNANDES (2013) os fatores de risco clássicos, ou seja, tabagismo, hipercolesterolêmico e diabetes *mellitus* (DM), agem como depressores na incapacidade de regulação da vasodilatação arterial mediada pelo fluxo sanguíneo (DMF). Essas patologias interferem de maneira direta e indiretamente nas funções endoteliais, gerando ao longo do tempo a formação de placas de ateroma. A lesão do endotélio é oriunda da força de cisalhamento (*shear stress*) levando ao acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). O LDL quando em concentrações elevadas no plasma sanguíneo, pode penetrar facilmente nas paredes dos vasos sanguíneos, gerando um estímulo no próprio endotélio que por sua vez produzirá radicais superóxidos (O_2^-) pelo mesmo endotélio (CARDOSO, 1994; LIBBY, 2007; EPSTEIN, 2013; FERNANDES, 2013).

Segundo FERNANDES (2013) o aumento da produção de O_2^- induz a um balanço de circuitos redox levando então a um estresse oxidativo e a origem da formação da PA. Isso induzirá a aparição da aterosclerose, contudo seu início ainda é muito incerto, podendo estar relacionado com o tabagismo, hipertensão, IC e DM (CARDOSO, 1994; LIBBY, 2007; EPSTEIN, 2013).

O endotélio lesado gera a produção, em pequenas quantidades de citocinas e outras substâncias, sendo elas interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18), TNF- α , IFN- γ , Angiotensina II (AngII) e proteína C reativa (PCR) mediada pela IL-6 e pela captação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDLox) via receptor LOX-1 e pelo ligante CD40/CD40L. Essas substâncias aumentarão a expressão de moléculas de adesão pelo próprio endotélio, sendo elas a VCAM-1 (*vascular celladhesionmolecule*), ICAM-1 (*intercellularadhesionmolecule*), E-seletina (molécula de adesão de fase aguda) e a ELAM-1 (*endotelial leukocyteadhesionmolecule*) (EPSTEIN, 2016; DA LUZ, 2013). A expressão dessas moléculas irá aumentar a migração de leucócitos para a região lesada. A migração de Macrófagos que fagocitarão as LDL tornando-as LDL-ox, induzindo a migração de células de musculatura lisa, neutrófilos, linfócitos, células dendríticas mielóides, colágeno e elastina para sua vizinhança (EPSTEIN, 2016; DA LUZ, 2013). Contudo devido ao processo de tumefação e aumento da força de cisalhamento no local onde ocorre a compressão devido à formação da PA, há o rompimento da capsula fibrosa. Essa lesão antecede fenômenos clínicos como Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) (CARVALHO, 2001;



Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

CARDOSO, 1994; EPSTEIN, 2016; DA LUZ, 2013). Todavia se a PA se mantiver estável participa diretamente tanto da IC como também da IR(CLAUSELL, 2004; FILHO, 2002).

Sabendo que, a obtenção do ferro pode ocorrer de duas principais maneiras, pela dieta e da reciclagem de hemácias remanescentes, esse conjunto de reações é de grande interesse, já que a principal célula que realiza esse processo de reutilização é o macrófago (GROTTO, 2008). Os macrófagos em um processo inflamatório além de atuarem como célula apresentadora de antígenos (APC), induzindo a ativação de Linfócito T (LT) e Linfócito B (LB), também secretam IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α e espécies reativas de oxigênio (ERO) como o ânion superóxido, radical hidroxila, e peróxido de hidrogênio, como também espécies reativas de nitrogênio, tendo como principal elemento secretado o óxido nítrico (NO) (CRUVINEL, 2010; ABBAS, 2015).

A anemia em si caracteriza-se por uma carência na hemoglobina presente em eritrócitos, podendo ser desencadeada por inúmeras ocasionalidades. A Anemia de Doença Crônica é uma fisiopatogênese, que se apresenta associada a processos inflamatórios, tendo influência direta de algumas citocinas como IL-1, IL-6, IL-10, INF- γ e TNF- α , como também de um hormônio peptídeo circulante chamado hepcidina, podendo desencadear hipertensão arterial e insuficiência renal (GROTTO, 2008).

A Insuficiência Renal está relacionada ao decréscimo da capacidade de filtração glomerular, gerando falhas no equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico gerido pelos Rins. Em casos mais graves pode evoluir para uma doença renal crônica (DRC), podendo gerar perda da função renal e o surgimento de sinais clínicos, sendo a anemia a mais frequente (DOS SANTOS, 2007; CANZIANI, 2006).

Segundo CANZIANI (2006) a mortalidade para portadores de IR aguda apresenta-se perto dos 50%. A discriminação da hipertensão arterial em pacientes é a principal causa de insuficiência renal crônica induzindo a sobrecarga salina e volumétrica para filtragem, além de aumentar a atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) (BORTOLOTO, 2008). Na via clássica da SRA a Ang II é gerada a partir da reação da Angiotensina (Ang I) pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (CARVALHO, 2001). A Ang II por sua vez terá como quatro principais finalidades, sendo a primeira a vasoconstrição. A segunda finalidade esta associada a vasoconstrição da arteríola eferente, garantindo a taxa de filtração glomerular e o aumento de reabsorção osmótica do líquido presentes nos túbulos. A sua terceira função esta relacionada a reabsorção renal de sódio (Na⁺) e secreção de potássio (K⁺), que ocorre do túbulo contorcido distal dos néfrons em presença de aldosterona. A quarta função relaciona-se ao estímulo da hipófise posterior a secretar ADH, que levará ao aumento de reabsorção de água nos ductos coletores. A liberação de vasopressina, mediada pela Ang II, provoca sede, apetite por alimentos salgados e absorção intestinal de sódio, podendo levar a um aumento de volemia (DOS SANTOS, 2000). O aparecimento da gota também pode estar relacionado a IR e a SCR (PUERTA, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar, através de pesquisas, que a SCR apresenta grandes quantidades de variáveis que a tornam muito complexa, tornando-o seu tratamento mais dificultoso, como também gera

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

dificuldade da elucidação de biomarcadores que possam ser utilizados de maneira efetiva para diagnóstico da patologia. Todavia o seu estudo trata-se de grande valia para o entendimento de processos fisiológicos, imunológicos e bioquímicos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, a Professora Me. Andressa Rodrigues Pagno que me ajudou e orientou nesse trabalho e ao amigo e Professor Me. Fernando Duarte Cassel.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K et al. **Imunologia Celular e Molecular**. Elsevier, 8ª ed. 2015.

AGUIAR, André, et al. **MECANISMO E APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE FENTON ASSISTIDA POR COMPOSTOS FENÓLICOS REDUTORES DE FERRO**, Quim. Nova, v. 30, n. 3, p. 623-628, 2007.

BORTOLOTTO, Luiz Aparecido. **Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica**, Rev. Bras. Hipertens., v. 15, n. 3, p. 152-155, 2008.

CANZIANI, Maria Eugênia Fernandes, et al. **Deficiência de Ferro e Anemia na Doença Renal Crônica**, J. Bras. Nefrol., v. 28, n.2, p.86-90, Junho 2006.

CARDOSO, Fernanda de Andrade, et al. **Endotélio vascular. Parte I: função e propriedade**, Revista de Ciências Médicas – PUCCAMP, Campinas, v.3, p.76-84, Setembro/Dezembro 1994.

CARVALHO, Maria Helena Catelli et al. **Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções**. Rev. Bras. Hipertens., v. 8, p76-88, Janeiro/Março 2001.

CLAUSELL, Nadine; TAVARES, Angela M.V. **O papel dos PPARs nas Doenças Cardiovasculares Aspectos patogênicos na aterosclerose e insuficiência cardíaca e suas implicações clínicas**, Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, v. 13, n. 3, p. 1-4, Set/Out/Nov/Dez 2004.

CRUVINEL, Wilson de Melo, et al. **Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**, Rev. Bras. Reumatol., v. 50, n.4, p.434-461, 2010.

DA LUZ, Protásio Lemos; DE MATOS, Juliano Sabino; CHAGAS, Antonio Carlos Palandri. **Endotélio e aterosclerose**, Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo, v. 23, n.4, p.10-17, Outubro/Novembro/Dezembro 2013.

DA SILVA, Andreza Amaral; GONÇALVES, Roberto Calderon. **Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais**, Ciência Rural, v.40, n.4, p.994-1002, 2010.

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

DA SILVA, Martins, et al. **Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento**, Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.

DE ALBUQUERQUE, Denilson Campos et al. **I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes**. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v.104, n.6, p.433-442, Junho 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150031>.

DE JESUS, Monique Tavares. **Qualidade de vida na apresentação do tipo de infarto agudo do miocárdio e na evolução intra-hospitalar**, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju 2019.

DOS REIS, Francisco José Farias Borges dos Reis, et al. **Prevalência de Anemia e Insuficiência Renal em Portadores de Insuficiência Cardíaca Não-Hospitalizados**, Arq. Bras. Cardiol., v. 93, n.3, p. 268-274, 2009.

DOS SANTOS, Bento F. Cardoso, et al. **Insuficiência Renal Aguda**, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007.

DOS SANTOS, Robson Augusto S.; MOURA, Cristiane R. Fagundes; SILVA, Ana Cristina Simões e. **Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina**, Rev. Bras. Hipertens., v. 7, n.3, p.227-236, Julho/Setembro 2000.

EPSTEIN, Franklin H. **Atherosclerosis – An Inflammatory Disease**, The New England Journal of Medicine, v. 340, n. 2, p 115-126, Dezembro 2016.

FERNANDES, Denise de Castro; LAURINDO, Francisco Rafael Martins. **Da sinalização redox ao estresse oxidativo: implicações na disfunção endotelial**, Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo, v. 23, n.4, p.10-17, Outubro/Novembro/Dezembro 2013.

FILHO, Roberto Pecoits, et al. **Revisão: Desnutrição, inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica**, J. Bras. Nefrol., v. 24, n. 3, p136-146, 2002.

GROTTO, Helena Z. W. **Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos em sua homeostase**, Ver. Bras. de Hematol. Hemoter., v. 30, n.5, p.390-397, 2008

LIBBY, Peter; RIDKER, Paul M. **Inflammation and Atherothrombosis**, Journal of the American College of Cardiology, v. 48, n.9, p33-46, Novembro 2007. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.011

PUERTA, José A. Gómez. **Gota: nuevos conceptos patogénicos y nuevos agentes terapêuticos**, Revista Colombiana de Reumatología, v. 18, n. 3, p. 163-174, Setembro 2011.

RODWELL, Victor W., et al. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. AMGH, 30° ed. 2017.

Parecer CEUA: 017/19



Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

Parecer CEUA: CAAE: 84431118.2.0000.5350