

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

GUILHERME PEDRO SIMÕES

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

VINÍCIUS SANTANA ROCHA

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em novembro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

O SISTEMA IMUNE NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

RESUMO

Introdução: O sistema imune possui uma importante contribuição no desenvolvimento e função cardíaca, onde os leucócitos estão presentes no coração anteriormente a gestação e permanecem no miocárdio participando da defesa local ao longo da vida. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** Após infarto do miocárdio ou em resposta a infecção, um grande número de leucócitos é recrutado para o coração para remover células mortas, microrganismos e promover o reparo tecidual. Em algumas circunstâncias os leucócitos podem causar danos irreversíveis, contribuindo para a insuficiência cardíaca. **Conclusão:** Os leucócitos participam no desenvolvimento e função cardíaca e participam da resposta imune em diferentes condições como o infarto do miocárdio, miocardite, endocardite e arritmias.

Palavras-Chave: sistema imune; infarto do miocárdio; miocardite; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; endocardite; distúrbios de condução.

THE IMMUNE SYSTEM IN CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT

Introduction: The immune system has an important contribution to cardiac development and function, where leukocytes are present in the heart prior to pregnancy and remain in the myocardium participating in local defense throughout life. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** After myocardial infarction or in response to infection, a large number of leukocytes are recruited into the heart to remove dead cells, microorganisms and promote tissue repair. In some circumstances, leukocytes can cause irreversible damage, contributing to heart failure. **Conclusion:** Leukocytes participate in cardiac development and function and participate in the immune response in different conditions such as myocardial infarction, myocarditis, endocarditis and arrhythmias.

Keywords: immune system; myocardial infarction; myocarditis; heart failure with preserved ejection fraction; endocarditis; conduction disorders.

INTRODUÇÃO

A principal função do coração é bombear o sangue que fornece oxigênio e nutrientes para todo o corpo. O coração possui quatro câmaras, e as câmaras do lado direito recebem sangue pobre em oxigênio que chega do corpo, sendo ejetado para os pulmões para sofrer oxigenação; e as câmaras do esquerdo recebem o sangue com oxigênio dos pulmões, que é enviado novamente para o corpo. As válvulas cardíacas, localizadas entre os átrios ventrículos e nas vias de saída do sangue do interior do coração ajudam a controlar fluxo sanguíneo unidirecional (VERHOEFF, MITCHELL, 2017).

Esta função depende dos cardiomiócitos; da matriz extracelular que fornece substâncias bioquímicas e suporte estrutural; fibroblastos; células endoteliais que revestem as câmaras cardíacas, parede interna das artérias, veias e válvulas; e um sistema de condução elétrica que permite que o coração coordene as contrações (MEILHAC, BUCKINGHAM, 2018).

Ao longo de 80 anos de vida de um ser humano, o coração bater o redor de 3 bilhões de vezes, se adaptando as diferenças na demanda de oxigênio do corpo ao longo da vida. Quando o tecido cardíaco sofre danos significativos, o sistema imune entra em ação, conduzindo uma resposta inflamatória aguda e reparo tecidual como observado no infarto do miocárdio, miocardites e endocardites (EPELMAN, LIU, MANN, 2015).

CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE NO CORAÇÃO

O coração de um humano adulto saudável contém neutrófilos, macrófagos, linfócitos T e B, em frequências 12 vezes superior as células encontradas do músculo estriado esquelético. Presentes no coração de um ser humano adulto saudável entre os cardiomiócitos, estão localizados os macrófagos residentes, em quatro diferentes subconjuntos conforme o tipo de marcador de superfície, sendo todos CD45+F4/80+CD11b+CD64+MERTK+, mas diferem na expressão das moléculas do MHC classe II, receptor 2 da quimiocina CC (CCR2) e antígeno linfocitário 6C (Ly6C) (EPELMAN et al., 2014).

Os macrófagos CCR2- são agrupados em dois subconjuntos de MHC classe II, classe IIhigh e MHC classe IIlow. Já os macrófagos CCR2+ que expressam MHC classe II são a menor população presente no coração. Os macrófagos CCR2 derivados de uma origem embrionária estão adjacentes à vasculatura coronariana, enquanto os macrófagos derivados de monócitos fetais estão próximo as trabéculas endocárdicas. Ainda existe uma população de macrófagos que expressam Ly6C+ (EPELMAN, LAVINE, RANDOLPH, 2014).

Os macrófagos cardíacos CCR2- e Ly6C+ povoam o coração durante a embriogênese a partir de progenitores embrionários antes do início da hematopoiese definitiva. Após o nascimento, essas populações se autorrenovam sem a entrada de novos monócitos (EPELMAN, LIU, MANN, 2015).

Por outro lado, a população de macrófagos CCR2+ surge a partir de células precursoras circulantes, no caso os monócitos. Alguns macrófagos cardíacos podem surgir antes do nascimento a partir de células precursoras do fígado fetal, e outros podem surgir a partir de monócitos circulantes após o nascimento (MOLAWI et al., 2014; ENSAN et al., 2016).

Além dos macrófagos, o coração adulto saudável contém outras populações de leucócitos, como células dendríticas (CD) cardíacas residentes que representam 1% dos leucócitos totais do coração, formados por dois subconjuntos, CD103+CD11b- e CD103-CD11b+ que expressam o fator de transcrição dedo de zinco e um domínio BTB (Broad-complex, Tramtrack, and Bric-a-brac) contendo a proteína 46 (ZBTB46) (CLEMENTE-CASARES et al., 2017).

O coração apresenta células residentes do tecido conjuntivo como mastócitos, e outros leucócitos como neutrófilos, linfócitos T e B. O tecido adiposo pericárdico é

abundante em linfócitos T e B, enquanto o tecido adiposo é rico em mastócitos (EPELMAN, LIU, MANN, 2015).

Os cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais são importante fonte local de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento para os leucócitos residentes e infiltrantes. Células estromais expressam receptores para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que ativa as células endoteliais; interleucina-6 (IL-6) que ativa neutrófilos que passam a expressar a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1); interleucina 17 (IL-17) produzida por linfócitos Th17, que estimula a migração e multiplicação dos fibroblastos cardíacos; fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos (GM-CSF) produzido por fibroblastos que induz a produção e o recrutamento de células mielóides; fator transformador de crescimento beta (TGF- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e interleucina 10 (IL-10), que promovem a síntese de colágeno, angiogênese e resolução de inflamação (EPELMAN et al., 2014).

O SISTEMA IMUNE NA HOMEOSTASE CARDÍACA

O sistema imune além da defesa contra patógenos também participa do desenvolvimento cardíaco. A partir do saco vitelino, macrófagos CCR2- povoam o espaço subepicárdico e auxiliam na expansão dos vasos sanguíneos uma vez que estimulam a migração e multiplicação de células endoteliais através da síntese do fator de crescimento semelhante a insulina 1 e 2 (IGF1 e IGF2). Já os macrófagos CCR2+ fetais são importantes no processo de maturação coronariana uma vez que favorecem o remodelamento do plexo coronário (LEID et al., 2016).

Os macrófagos cardíacos são importantes na remoção de células mortas e microrganismos, remodelamento fisiológico do tecido cardíaco pela regulação da angiogênese e deposição de matriz extracelular, e regulação da inervação autonômica dos nervos vagal e simpático uma vez que os macrófagos cardíacos interagem com os cardiomiócitos e formam a conexina 43 (Cx43 ou GJA1) ou junções comunicantes com os cardiomiócitos no sistema de condução elétrica do coração (EPIFANTSEVA, SHAW, 2018).

Os macrófagos cardíacos são capazes de despolarizar ritmicamente em sincronia com cardiomiócitos. Na fase de repouso, o potencial de membrana dos macrófagos é mais positivo que os cardiomiócitos, e despolariza de forma mais lenta que os cardiomiócitos. Quando os cardiomiócitos despolarizam, o potencial de membrana dos macrófagos é mais negativo que dos cardiomiócitos, aumentando a repolarização dos cardiomiócitos (HULSMANS et al., 2017).

A densidade de macrófagos no sistema de condução do nódulo atrioventricular é alta, e a depleção destes macrófagos em camundongos transgênicos CD11bDTR leva ao bloqueio atrioventricular. Os camundongos Cd11bDTR expressam um sistema induzível por toxina da difteria (DT) controlado pelo promotor CD11b humano que permite a depleção de células mielóides, incluindo macrófagos cardíacos residentes (HULSMANS et al., 2017).

Durante a senilidade, o coração apresenta um aumento do número de cardiomiócitos hipertróficos e fibrose intersticial. Em paralelo ocorre um aumento da proporção do número de macrófagos cardíacos derivados de monócitos. Embora o tamanho total da população de macrófagos diminua, o tamanho da população de granulócitos (neutrófilos) aumenta de forma compensatória (MOLAWI et al., 2014).

PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA IMUNE NAS DOENÇAS CARDÍACAS

Em algumas condições patológicas a resposta inflamatória no coração é crônica e moderada, e em outras é aguda e intensa como na cardiopatia isquêmica associada ao infarto do miocárdio, miocardite viral e autoimune, insuficiência cardíaca, endocardite e distúrbios da condução. Nestas condições patológicas, tanto o sistema imune inato quanto o sistema imune adaptativo apresentam participação relevante que pode levar a resolução da inflamação ou ao agravamento do funcionamento do coração.

INFARTO DO MIOCÁRDIO

O infarto do miocárdio normalmente ocorre quando as artérias coronárias que fornecem oxigênio ao coração são obstruídas de forma súbita ou gradativamente pelo acúmulo de lipídios e macrófagos espumosos na camada íntima das artérias, processo conhecido como aterosclerose. Após a isquemia cardíaca, os mastócitos residentes liberam o conteúdo de seus grânulos pré-formados, e macrófagos residentes produzem citocinas e quimiocinas como IL-1, IL-6, TNF- α e CCL2. Os fibroblastos cardíacos produzem fatores de crescimento hematopoiético como GM-CSF e as células endoteliais sofrem ativação. Estes eventos induzem a produção e o recrutamento de neutrófilos e monócitos a partir de células-tronco hematopoiéticos e progenitoras (HSPCs) na medula óssea. Uma minoria destas células é proveniente do baço (EPELMAN, LIU, MANN, 2015).

As células-tronco mesenquimais na medula óssea e linfócitos B periféricos liberam quimiocinas como CCL2 e CCL7, que atraem neutrófilos e monócitos a partir da medula óssea levando a leucocitose, um fator de risco independente para doenças cardiovasculares em humanos, uma vez que o aumento do número de leucócitos circulantes pode levar ao acúmulo de mais células no miocárdio (SWIRSKI, NAHRENDORF, 2013).

Ao se acumularem no coração, neutrófilos e monócitos participam da resposta inflamatória local. Nos primeiros dias, suas principais funções incluem a eliminação de células mortas e DNA derivado de cardiomiócitos, e produção de enzimas proteolíticas que ajudam a digerir os tecidos mortos. Também produzem citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , que amplificam a resposta inflamatória através de seus efeitos parácrinos sobre os leucócitos, células endoteliais e cardiomiócitos (NAHRENDORF, 2018).

Os neutrófilos não persistem no miocárdio infartado por muito tempo; sua quantidade local diminui após três dias, e eles desaparecem após sete dias, como em qualquer processo inflamatório agudo. Os neutrófilos promovem auxílio da cicatrização cardíaca e a polarização de macrófagos para um fenótipo reparador (M2) através da liberação de lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos, uma proteína liberada pelos neutrófilos produzida pelas células precursoras de leucócitos polimorfonucleares derivados da medula óssea que são armazenadas até que a célula seja ativada. Esta proteína pode ser utilizada como marcador de lesões e da infiltração de neutrófilos em diferentes órgãos, indicando agravamento do quadro clínico (HORCKMANS et al., 2017).

Embora a medula óssea mantenha a produção de leucócitos, em paralelo ocorre expansão dos HSPCs em locais extramedulares como o baço em um processo denominado hematopoiese extramedular, aumentando o número de leucócitos circulantes para serem recrutados até o coração (NANDAKUMAR, ULIRSCH, SANKARAN, 2016).

Após vários dias, o processo inflamatório dá lugar a uma fase reparadora, com o desaparecimento de neutrófilos e surgimento de macrófagos Ly6Clow. Na transição da inflamação crônica para o processo de reparo tecidual ocorre diminuição da produção de citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas. Essas mudanças ocorrem através de sinais intrínsecos provenientes da subfamília de receptores nucleares membro 4 do grupo A1 (NR4A1), que auxiliam os macrófagos para a transição para um fenótipo reparador (M2), diminuindo a síntese de IL-6, TNF- α , diminuição da expressão da metaloproteinase 9 da matriz (MMP9). Os macrófagos M2 juntamente com as células T reguladoras (Treg) passam a produzir IL-10. A consequência dessa transição é o aparecimento de macrófagos cardíacos que passam a produzir TGF- β e VEGF, que juntamente com o fator de crescimento derivado de células mielóide (MYDGF) induz a fibrose local e angiogênese (HILGENDORF et al., 2014; SAXENA et al., 2014).

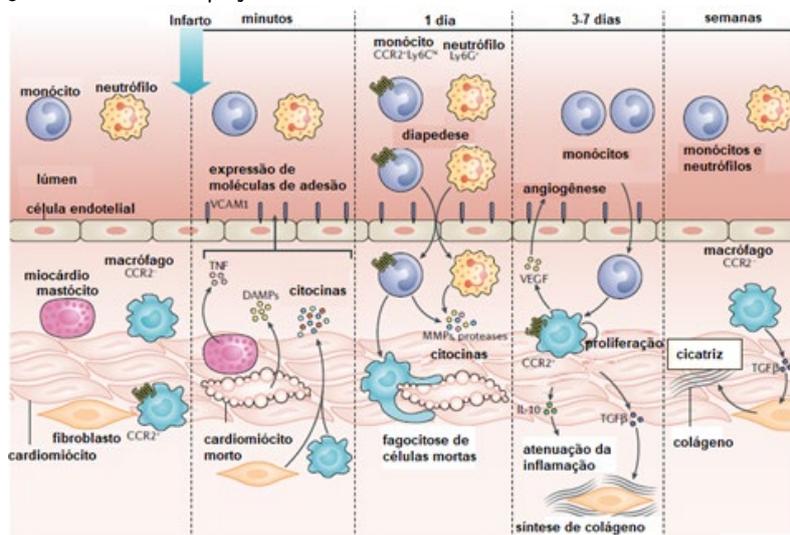
A transição da inflamação para o reparo tecidual é acompanhada pelo acúmulo de mastócitos que infiltram o tecido adiposo do coração, atingindo um pico no dia sete após o infarto do miocárdio. Após várias semanas, o quadro inflamatório e as funções reparadoras de neutrófilos, monócitos, mastócitos e linfócitos desaparecem, e o tamanho

das populações de células do sistema imune no coração diminuem para níveis basais (Figura 1) (NGKELO et al., 2016; SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018).

Se muitos leucócitos se acumulam na fase aguda do infarto do miocárdio, o infarto se torna mal curado e o remodelamento tecidual e cicatrização ficam prejudicados. Da mesma forma, na ausência de uma resposta inflamatória robusta, os detritos provenientes de células mortas são inadequadamente removidos do tecido isquêmico, o que resulta na formação de uma grande quantidade de tecido de granulação e uma menor estabilidade do tecido cicatricial, podendo levar a ruptura do ventrículo esquerdo (VAN AMERONGEN et al., 2007).

Se uma grande parte do miocárdio foi submetida a necrose coagulativa pela isquemia cardíaca, o miocárdio sofre profunda remodelação que pode levar a insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Esse processo é lento e pode levar meses, e as principais adaptações incluem uma progressiva dilatação do ventrículo esquerdo, pressão diastólica mais alta pela falha da bomba miocárdica, hipertrofia do miocárdio e fibrose (SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018).

Figura 1. Participação do sistema imune no infarto do miocárdio.



Minutos após o infarto do miocárdio, as células endoteliais dos vasos sanguíneos cardíacos aumentam a expressão de moléculas de adesão (molécula de adesão celular vascular 1/VCAM1), os mastócitos liberam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e os cardiomiócitos mortos liberam padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Macrófagos e fibroblastos liberam citocinas e quimiocinas que levam a um grande influxo de neutrófilos e monócitos da circulação para o tecido cardíaco no primeiro dia. Os monócitos e neutrófilos fagocitam células mortas e secretam metaloproteínas de matriz (MMPs), proteases e citocinas. Após 3 a 7 dias os neutrófilos desaparecem e monócitos continuam a se acumular e se diferenciar em macrófagos que produzem o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), interleucina 10 (IL-10) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promovendo a síntese de colágeno pelos fibroblastos, atenuação da inflamação e angiogênese. Após algumas semanas, o recrutamento de leucócitos deixa de ocorrer e são observadas áreas de fibrose (cicatriz) no coração.

Fonte: SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018.

MIOCARDITE

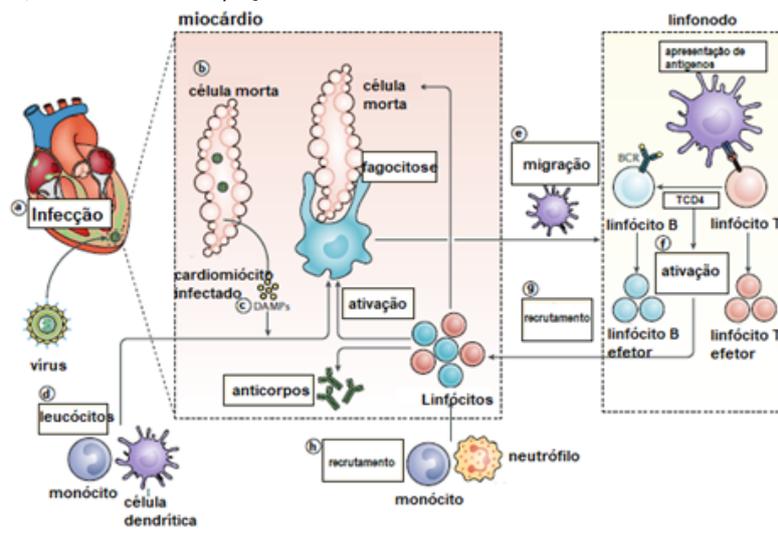
A miocardite é uma inflamação aguda do coração caracterizada pela infiltração de leucócitos, edema, fibrose e deterioração progressiva da função do músculo cardíaco. A miocardite pode ser causada por vírus (coxsackievirus, adenovírus, parvovírus, vírus da hepatite C, vírus influenza A e B, HIV, SARS-CoV-2); bactérias (*Borrelia burgdorferi*); protozoários (*Trypanosoma cruzi*); agentes não infecciosos como toxinas, álcool, drogas; e doenças inflamatórias autoimunes como a sarcoidose, que causa miocardite, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca e morte (SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018; BANSAL et al., 2020).

Em camundongos, a infecção experimental pelo coxsackievirus B3 leva a infecção dos cardiomiócitos e a ativação de diferentes mecanismos envolvendo a resposta imune inata e resposta imune adaptativa. Os mastócitos degranulam dentro de seis horas após a infecção e sintetizam TNF- α , IL-1 β e IL-4. A partir disto ocorre a infiltração e o acúmulo de neutrófilos e monócitos com propagação da cascata inflamatória que leva a produção de IL-12 pelos macrófagos (LEIPNER et al., 2004; FAIRWEATHER et al., 2006).

A infecção viral leva ao recrutamento de células dendríticas que modulam a miocardite e a insuficiência cardíaca, levando a ativação de linfócitos T, que ativam linfócitos B específicos para antígenos virais (Figura 2). Os linfócitos T são essenciais para o aumento do dano cardíaco, e a diminuição da ativação dos linfócitos T protege contra a miocardite induzida pelo vírus. Os linfócitos Th1 produzem IFN-g e a IL-17A produzida pelos linfócitos Th17 promovem a progressão para cardiomiopatia dilatada por seus efeitos modulatórios sobre os fibroblastos cardíacos (BACMEISTER et al., 2019).

A miocardite viral pode estar associada ao desenvolvimento de doença autoimunes que podem levar a cardiomiopatia dilatada, uma vez que os coxsackievirus compartilham epítomos com a miosina cardíaca e a infecção viral pode causar danos ao cardiomiócitos, expondo autoantígenos crípticos (ROSE, 2016).

Figura 2. Participação do sistema imune na miocardite viral.



a) Um determinado vírus infecta os cardiomiócitos, b) levando a morte dos cardiomiócitos e c) liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), d) que recrutam e ativam monócitos e células dendríticas. Os macrófagos fagocitam células mortas, e) migram para os linfonodos de drenagem local. f) Nos linfonodos as células dendríticas apresentam antígenos virais para os linfócitos TCD4, gerando uma população de linfócitos efetores. g) Os linfócitos T e B são recrutados até o coração, ativam macrófagos e os linfócitos B secretam anticorpos, h) e ocorre um novo recrutamento de neutrófilos e monócitos para realizar a fagocitose de células mortas. BCR=receptor de células B.

Fonte: SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é uma doença não infecciosa crônica que atualmente apresenta um aumento do número de casos na população mundial, mas que apresenta uma taxa de mortalidade equivalente as outras formas de insuficiência cardíaca. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada as células cardíacas remanescentes são capazes de gerar uma contração sistólica adequada, levando a uma fração de ejeção superior a 50%. Os pacientes apresentam sintomas típicos de insuficiência cardíaca, incluindo falta de ar, edema e fadiga (SAVARESE et al., 2019).

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada possui etiologia multifatorial, mas possui como fator comum a incapacidade do ventrículo esquerdo de se encher com sangue durante a diástole. Os fatores de risco incluem hipertensão arterial sistêmica, isquemia miocárdica, envelhecimento, sedentarismo e síndrome metabólica (GLADDEN, CHANINE, REDFIELD, 2018).

A partir de tecido cardíaco humano obtido por biópsia, foi verificado que o número monócitos derivados do sangue e macrófagos cardíacos infiltrantes se encontram elevados, e o fenótipo inflamatório desses leucócitos altera a comunicação entre os cardiomiócitos endoteliais e fibroblastos (DEBERGE et al., 2019). As células endoteliais aumentam a expressão de moléculas de adesão como a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e E-selectina, levando ao recrutamento de linfócitos T CD4 que se ligam ao endotélio vascular pelas $\alpha 4$ integrinas e passam a secretar IFN-g que atua sobre os fibroblastos cardíacos. Os fibroblastos passam a produzir elementos de matriz extracelular, e os macrófagos passam a apresentar um fenótipo M2, passam a sintetizar IL-10, osteopontina e deixam de produzir e secretar metaloproteinases (SWIRSKI, NAHRENDORF, 2018; STANCIU, 2019).

ENDOCARDITE

A endocardite é uma infecção bacteriana das válvulas do coração, causado principalmente pelo *Staphylococcus aureus* e estreptococos. Estas bactérias quando circulam no sangue, podem colonizar válvulas cardíacas que apresentam lesões endoteliais pré-existentes e recobertas por fibrina e plaquetas. A infecção pode ser letal em sua forma aguda, pois as bactérias destroem as válvulas cardíacas, levando a insuficiência cardíaca. Além disso, vegetações (mistura de bactérias, trombos e leucócitos) sobre as válvulas cardíacas podem se desalojar e causar embolia séptica no cérebro, rins e coração (WANG, GACA, CHU, 2018).

O *S. aureus* possui um grande número de fatores de virulência para subverter a resposta imune do hospedeiro. As bactérias sobrevivem nas plaquetas, evitando a reação bactericida das espécies reativas do oxigênio produzidos por neutrófilos e macrófagos, e as bactérias podem matar os leucócitos pela produção e liberação de hemolisina (HOERR et al., 2018).

Os macrófagos locais identificam as bactérias através de receptores de reconhecimento padrão, levando a ativação do inflamassomo, e subsequente secreção de citocinas, quimiocinas e fator III do Sistema de Coagulação Fibrinolítico. As células endoteliais invadidas pelas bactérias e leucócitos recém recrutados produzem IL-1 e IL-8 (CHORIANOPOULOS et al., 2009; SONG et al., 2018).

DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO

A fibrilação atrial é um distúrbio do ritmo cardíaco que acomete 10% dos indivíduos idosos no mundo (PISTOIA et al., 2016). Na fibrilação atrial a despolarização atrial é perdida pela atividade caótica que inibe a contração atrial coordenada. Isso leva a duas consequências importantes. Na primeira, os ventrículos se enchem com sangue de forma menos eficiente, o que reduz o risco cardíaco de saída, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca. Na segunda consequência o fluxo sanguíneo lento através dos átrios favorece a formação de trombos parietais ou murais que podem embolizar para as artérias cerebrais, desencadeando isquemia e acidente vascular encefálico (DILAVERIS, KENNEDY, 2017).

A fibrilação atrial pode ocorrer em diferentes condições inflamatórias, sepse e artrite reumatóide. A fibrilação atrial está associada a níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), TNF- α e leucocitose (BLUM et al., 2019).

Os distúrbios de condução também ocorrem distalmente aos átrios, especificamente no nódulo atrioventricular e ventrículos, levando ao bloqueio atrioventricular e fibrilação ventricular, um risco de vida se não for tratado com marcapasso e desfibrilador, respectivamente (GUTIERREZ, BLANCHARD, 2016).

A fibrilação ventricular ocorre em pacientes com infarto agudo do miocárdio, no momento em que no miocárdio isquêmico ocorre o recrutamento de um grande número de macrófagos do miocárdio, podendo levar a alteração da condução elétrica cardíaca (SMORODINOVA et al., 2017) e subsequente fibrose (YUE, XIE, NATTEL, 2011). Os macrófagos cardíacos podem secretar IL-1 β , que altera as propriedades elétricas dos cardiomiócitos, prolongando a duração potencial de ação (MONNERAT et al., 2016).

Dados obtidos em camundongos que sofreram infarto do miocárdio indicam aumento da inflamação cardíaca induzida por injeções de LPS ou por aterosclerose, e estes animais apresentam um maior número de arritmias de reentrada, incluindo taquicardia ventricular induzida e não sustentada, atribuído à condução elétrica mais lenta (DE JESUS et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES

Quando o tecido cardíaco sofre danos significativos, o sistema imune entra em ação, conduzindo a resposta inflamatória e reparo tecidual. Em algumas condições patológicas como na cardiopatia isquêmica associada ao infarto do miocárdio, miocardite viral e autoimune, insuficiência cardíaca, endocardite e distúrbios da condução, tanto o sistema imune inato quanto o sistema imune adaptativo apresentam participação relevante que pode levar a resolução da inflamação ou a um distúrbio no funcionamento do coração.

REFERÊNCIAS

- BACMEISTER, L.; et al. Inflammation and fibrosis in mice models of heart failure. *Basic Res Cardiol.* v.114, n.3, p.1-35, 2019.
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* v.14, n.3, p.247-250, 2020.
- BLUM, S.; et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* v.16, n.4, p.502-510, 2019.
- CHORIANOPOULOS, E.; et al. The role of endothelial cell biology in endocarditis. *Cell Tissue Res.* v.335, n.1, p.153-163, 2009.
- CLEMENTE-CASARES, X.; et al. A CD103(+) conventional dendritic cell surveillance system prevents development of overt heart failure during subclinical viral myocarditis. *Immunity.* v.47, n.5, p.974-989, 2017.
- DE JESUS, N.M.; et al. Atherosclerosis exacerbates arrhythmia following myocardial infarction: role of myocardial inflammation. *Heart Rhythm.* v.12, n.1, p.169-178, 2015.
- DEBERGE, M.; SHAH, S.J.; WILSBACHER, L.; THORP, E.B. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med.* v.25, n.4, p.328-340, 2019.
- DILAVERIS, P.E.; KENNEDY, H.L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* v.40, n.6, p.413-418, 2017.
- ENSAN, S.; et al. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1 (+) precursors and circulating monocytes immediately after birth. *Nat Immunol.* v.17, n.2, p.159-168, 2016.

- EPELMAN, S.; et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation. *Immunity*. v.40, n.1, p.91-104, 2014.
- EPELMAN, S.; LAVINE, K.J.; RANDOLPH, G.J. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*. v.41, n.1, p.21-35, 2014.
- EPELMAN, S.; LIU, P.P.; MANN, D.L. Role of innate and adaptative immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol*. v.15, n.2, p.117-129, 2015.
- EPIFANTSEVA, I.; SHAW, R.M. Intracellular trafficking pathways of Cx43 gap junction channels. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. v.1860, n.1, p.40-47, 2018.
- FAIRWEATHER, D.; et al. Complement receptor 1 and 2 deficiency increases coxsackievirus B3-induced myocarditis, dilatated cardiomyopathy, and heart failure by increasing macrophages, IL-1beta, and immune complex deposition in the heart. *J Immunol*. v.176, n.6, p.3516-3524, 2006.
- GLADDEN, J.D.; CHAANINE, A.H.; REDFIELD, M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Rev Med*. v.69, p.65-79, 2018.
- GUTIERREZ, C.; BLANCHARD, D.G. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Am Fam Physician*. v.94, n.6, p.442-52, 2016.
- HILGENDORF, I.; et al. Ly-6Chig monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium. *Circ Res*. v.114, n.10, p.1611-1622, 2014.
- HOERR, V.; et al. S. Aureus endocarditis: clinical aspects and experimental approaches. *Int J Med Microbiol*. v.308, n.6, p.640-652, 2018.
- HORCKMANS, M.; et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. v.38, n.3, p.187-197, 2017.
- HULMANS, M.; et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell*. v.169, n.3, p.510-522, 2017.
- LEID, J.; et al. Primitive embryonic macrophages are required for coronary development and maturation. *Circ Res*. v.118, n.10, p.1498-1511, 2016.
- LEIPNER, C.; et al. Coxsackievirus B3-induced myocarditis: differences in the immune response of C57BL/6 and Balb/c mice. *Med Microbiol Immunol*. v.193, n.2-3, p.141-147, 2004.
- MEILHAC, S.M.; BUCKINGHAM, M.E. The development of cell lineages that form the mammalian heart. *Nat Rev Cardiol*. v.15, n.11, p.705-724, 2018.
- MOLAWI, K.; et al. Progressive replacement of embryo-derived cardiac macrophages with age. *J Exp Med*. v.211, n.11, p.2151-2158, 2014.
- MONNERAT, G.; et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun*. v.13344, p.1-15, 2016.
- NAHRENDORF, M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med*. v.24, n.6, p.711-720, 2018.
- NANDAKUMAR, S.K.; ULIRSCH, J.C.; SANKARAN, V.G. Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives. *Br J Haematol*. v.173, n.2, p.206-218, 2016.
- NGKELO, A.; et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction. *J Exp Med*. v.213, n.7, p.1353-1374, 2016.

- PISTOIA, F.; et al. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin.* v.34, n.2, p.255-268, 2016.
- ROSE, N.R. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol.* v.28, n.4, p.383-389, 2016.
- SAVARESE, G.; et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* v.7, n.1, p.65-76, 2019.
- SAXENA, A.; et al. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* v.307, n.8, p.H1233-H1242, 2014.
- SMORODINOVA, N.; et al. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One.* v.12, n.2, p.e0172691, 2017.
- SONG, Y.; et al. Streptococcus mutans activates the AIM2, NLRP3 and NLRC4 inflammasomes in human THP-1 macrophages. *Int J Oral Sci.* v.10, n.3, p.23, 2018.
- STANCIU, A.E. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem.* v.93, p.63-113, 2019.
- SWIRSKI, F.K.; NAHRENDORF, M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* v.18, n.12, p.733-744, 2018.
- SWIRSKI, F.K.; NAHRENDORF, M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* v.339, n.6116, p.161-166, 2013.
- VAN AMERONGEN, M.J.; et al. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice. *Am J Pathol.* v.170, n.3, p.818-829, 2007.
- VERHOEFF, F.; MITCHELL, J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lung are inextricably linked. *Adv Physiol Educ.* v.41, n.3, p.348-353, 2017.
- WANG, A.; GACA, J.G.; CHU, V.H. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA.* v.320, n.1, p.72-83, 2018.
- YUE, L.; XIE, J.; NATTEL, S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* v.89, n.4, p.744-753, 2011.