

Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela ^{123}I -MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos

Sympathetic Dysautonomia in Heart Failure by ^{123}I -MIBG: comparison between Chagasic, non-Chagasic and heart transplant patients

Viviane Santuari Parisotto Marino,¹ Sandra Monetti Dumont,¹ Luciene das Graças Mota,¹ Daniela de Souza Braga,² Stephanie Saliba de Freitas,² Maria da Consolação Vieira Moreira³

Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: A insuficiência cardíaca (IC) representa um grave problema de saúde pública pela alta morbimortalidade e custos envolvidos, exigindo uma melhor compreensão de sua evolução. Em sua patogênese, complexa e multifatorial, a hiperatividade simpática ocupa relevante papel. Considerando que a disfunção simpática está presente já nas fases iniciais da cardiopatia chagásica crônica (CCC), frequentemente associando-se a um pior prognóstico, supomos que pudesse ser mais grave na CCC que nas demais etiologias (não-CCC).

Objetivos: Avaliar a disfunção simpática cardíaca (^{123}I -MIBG) da IC, comparando-se os portadores de CCC aos não-CCC, utilizando os pacientes transplantados cardíacos (TC) como parâmetro de coração desnervado.

Métodos: Estudamos 76 pacientes com IC classe funcional II-VI, sendo 25 CCC (17 homens), 25 não-CCC (14 homens) e 26 TC (20 homens), pela cintilografia cardíaca (^{123}I -MIBG), estimando-se a captação (HMR) precoce e tardia e o *washout* cardíaco (Wc%). Nas análises estatísticas, o nível de significância foi de 5%.

Resultados: Os valores da HMR precoce e da tardia foram $1,73 \pm 0,24$ e $1,58 \pm 0,27$, respectivamente, na CCC, e $1,62 \pm 0,21$ e $1,44 \pm 0,16$ na não-CCC ($p = \text{NS}$), sendo, porém, mais elevados nos TC ($p < 0,001$). Os valores de Wc% foram $41,65 \pm 21,4$ (CCC), $47,37 \pm 14,19\%$ (não-CCC) e $43,29 \pm 23,02$ (TC), $p = 0,057$. Os valores de HMR tardia apresentaram correlação positiva fraca com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) na CCC e na não-CCC ($r = 0,42$ e $p = 0,045$; e $r = 0,49$ e $p = 0,015$, respectivamente).

Conclusão: Evidenciou-se a presença de hiperatividade simpática (^{123}I -MIBG) em pacientes com IC classe II-IV, FEVE < 45%, independentemente da etiologia da IC, quando comparados aos pacientes TC. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):182-190)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Disautonomias Primárias; Cardiomiopatia Chagásica; Cintilografia Miocárdica; ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG).

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a severe public health problem because of its high morbidity and mortality and elevated costs, thus requiring better understanding of its course. In its complex and multifactorial pathogenesis, sympathetic hyperactivity plays a relevant role. Considering that sympathetic dysfunction is already present in the initial phases of chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) and frequently associated with a worse prognosis, we assumed it could be more severe in CCC than in cardiomyopathies of other etiologies (non-CCC).

Objectives: To assess the cardiac sympathetic dysfunction (^{123}I -MIBG) of HF, comparing individuals with CCC to those with non-CCC, using heart transplant (HT) patients as denervated heart parameters.

Methods: We assessed 76 patients with functional class II-VI HF, being 25 CCC (17 men), 25 non-CCC (14 men) and 26 HT (20 men), by use of cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy, estimating the early and late heart-to-mediastinum ratio (HMR) of ^{123}I -MIBG uptake and cardiac washout (WO%). The 5% significance level was adopted in the statistical analysis.

Results: The early and late HMR values were 1.73 ± 0.24 and 1.58 ± 0.27 , respectively, in CCC, and 1.62 ± 0.21 and 1.44 ± 0.16 in non-CCC ($p = \text{NS}$), being, however, higher in HT patients ($p < 0.001$). The WO% values were 41.65 ± 21.4 (CCC), $47.37 \pm 14.19\%$ (non-CCC) and 43.29 ± 23.02 (HT), $p = 0.057$. The late HMR values showed a positive weak correlation with left ventricular ejection fraction (LVEF) in CCC and non-CCC ($r = 0.42$ and $p = 0.045$; and $r = 0.49$ and $p = 0.015$, respectively).

Conclusion: Sympathetic hyperactivity (^{123}I -MIBG) was evidenced in patients with class II-IV HF, LVEF < 45%, independently of the HF etiology, as compared to HT patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):182-190)

Keywords: Heart Failure; Primary Dysautonomies; Chagas Cardiomyopathy; Myocardial/radionuclide imaging; ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG).

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Viviane Santuari Parisotto Marino •

Alameda Serra da Canastra, 284. Condomínio Vila del Rey. CEP 34007-206, Nova Lima, MG - Brasil

E-mail: parisottoviviane@yahoo.com.br

Artigo recebido em 17/11/2017, revisado em 21/03/2018, aceito em 23/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180124

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa hoje um problema de saúde pública pelas proporções epidêmicas, com prevalência mundial superior a 23 milhões de indivíduos, pela sua alta morbimortalidade e, conseqüentemente, pelos elevados gastos em saúde.¹

Uma grande variedade de condições cardíacas pode resultar em IC, cuja prevalência difere quando comparados países desenvolvidos e em desenvolvimento.² No Brasil, a etiologia isquêmica é responsável por 34,1% dos casos, seguida pela chagásica (21,4%) e hipertensiva (13,2%), estando a chagásica associada a um pior prognóstico.³⁻⁶

Estudos prévios sugerem que a patogênese da IC seja complexa e multifatorial,⁷ exercendo a disautonomia simpática um papel relevante nesse processo.⁸⁻¹¹ Na fase inicial da IC, a ativação do sistema nervoso simpático modularia a função de bomba; porém, com o passar do tempo, sua ação se tornaria deletéria, levando ao remodelamento e à reestruturação do miocárdio, com progressivo declínio da função cardíaca.^{10,12,13} Nesses pacientes, a disfunção simpática se caracterizaria pela significativa redução da captação pré-sináptica da norepinefrina, com conseqüente elevação de seus níveis séricos e redução da densidade dos β -adrenoreceptores pós-sinápticos.^{10,13,14}

Na cardiopatia chagásica crônica (CCC), está bem estabelecido que há comprometimento precoce do sistema nervoso parassimpático,^{15,16} acreditando-se, ainda que não totalmente estabelecido, que a disfunção simpática esteja presente também nas fases iniciais da doença,^{11,17-19} quando a função de bomba cardíaca está preservada e potencialmente associada às arritmias malignas e morte súbita.²⁰⁻²²

Uma vez que a disfunção autonômica cardíaca está presente precocemente na CCC e a incidência de arritmias malignas e morte súbita está elevada nesses pacientes,^{15,16,20-22} delineou-se este estudo objetivando avaliar a presença e a magnitude da disfunção simpática cardíaca em pacientes chagásicos com IC. Compararam-se pacientes chagásicos *versus* não-chagásicos, considerando os pacientes submetidos a transplante cardíaco (TC) como padrão de coração desnervado (sabidamente anormais).²³ Para essa avaliação, utilizou-se a cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³Iodo (¹²³I-MIBG) por adequadamente avaliar a disfunção simpática cardíaca,^{12,13,24,25} oferecendo parâmetros relevantes para a compreensão da progressão dos quadros de IC.^{12,13,24}

Métodos

Trata-se de estudo transversal composto por 76 pacientes, selecionados dentre aqueles atendidos no "Ambulatório do Centro de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco" da nossa instituição, no período de março de 2014 a fevereiro de 2016.

Os critérios de elegibilidade para os portadores de IC foram: idade maior que 18 anos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 45%; etiologia comprovadamente não chagásica ou chagásica (positividade para doença de Chagas confirmada por duas técnicas sorológicas diferentes) associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo;²⁶ e concordância em participar do estudo. Para os portadores de IC submetidos ao TC (grupo de comparação ou modelo de

coração desnervado),²³ considerou-se também: tempo de TC inferior a 12 meses. Pacientes portadores de diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Parkinson, de ritmo cardíaco não sinusal, ou ainda de marca-passo implantável foram excluídos.

Os pacientes foram estudados prospectivamente, divididos em três grupos: grupo CCC - 25 pacientes portadores de CCC, com média de idade de $53,3 \pm 9,2$ anos, sendo 17 deles do sexo masculino; grupo não-CCC - 25 portadores de cardiopatias de outras etiologias que não a CCC, dos quais 56% eram portadores de miocardiopatia idiopática, 36% de etiologia isquêmica e 8% de miocardiopatia pós-parto, com média de idade de $43,3 \pm 12$ anos, sendo 14 do sexo masculino; e grupo TC - 26 pacientes previamente submetidos a TC há menos de 12 meses (média de $6,5 \pm 3,8$ meses), com média de idade de $47,3 \pm 13,1$ anos, sendo 20 do sexo masculino. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, de acordo com a Declaração de Helsinki, e mantiveram-se em controle clínico durante o período deste estudo.

Os dados clínicos, eletrocardiográficos (ECG em repouso) e ecocardiográficos foram coletados pelo mesmo investigador. O ecocardiograma foi realizado utilizando-se o ultrassom Phillips iE33® (Phillips Medical, Andover, MA, EUA), sendo a FEVE estimada utilizando-se a fórmula de Simpson.²⁷ A cintilografia planar de inervação miocárdica foi realizada administrando-se lentamente 111MBq/3mCi de ¹²³I-MIBG (IPEN/CNEN) por via venosa, com aquisição de imagens anterior do tórax após 15 minutos e 180 minutos em gama-câmara Hawkeye® (GE healthcare, Milwaukee, EUA), 10 min/frame, fopico do ¹²³I de 159KeV, janela de 20%, colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR). A região de interesse (ROI) do coração foi traçada englobando todo o ventrículo esquerdo e a do mediastino superior, traçando-se um ROI quadrado de 12x12 pixels. As captações cardíacas precoce e tardia foram estimadas pela razão entre as contagens radioativas da ROI cardíaca e do mediastino na imagem precoce (HMR precoce) e na tardia (HMR tardia), respectivamente. O *washout* cardíaco (Wc%) da ¹²³I-MIBG foi calculado pela fórmula: (captação cardíaca precoce captação mediastino precoce) / (captação cardíaca tardia captação mediastino tardia) / (captação cardíaca precoce captação mediastino precoce) x 100, sem considerar o decaimento radioativo, expressos em porcentagem²⁸ (Figura 1). Dois médicos nucleares analisaram separadamente as imagens, com 98% de concordância interobservador, definindo-se valores de Wc% > 27% e de HMR tardia \leq 1,8 como anormais.²⁹

Estima-se que a dose efetiva de radiação para o paciente, resultante da administração de 111MBq/3mCi de ¹²³I-MIBG, seja aproximadamente 4,8mSv, comparável a uma das etapas dos estudos de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-isonitrila.³⁰

Análise estatística

Para esta análise, a amostra de 76 pacientes foi calculada para detectar uma variação de 12% para a captação da ¹²³I-MIBG (HMR) precoce ou tardia, com erro α de 5% e poder de 80% (IC = 95%), para três grupos de pacientes.

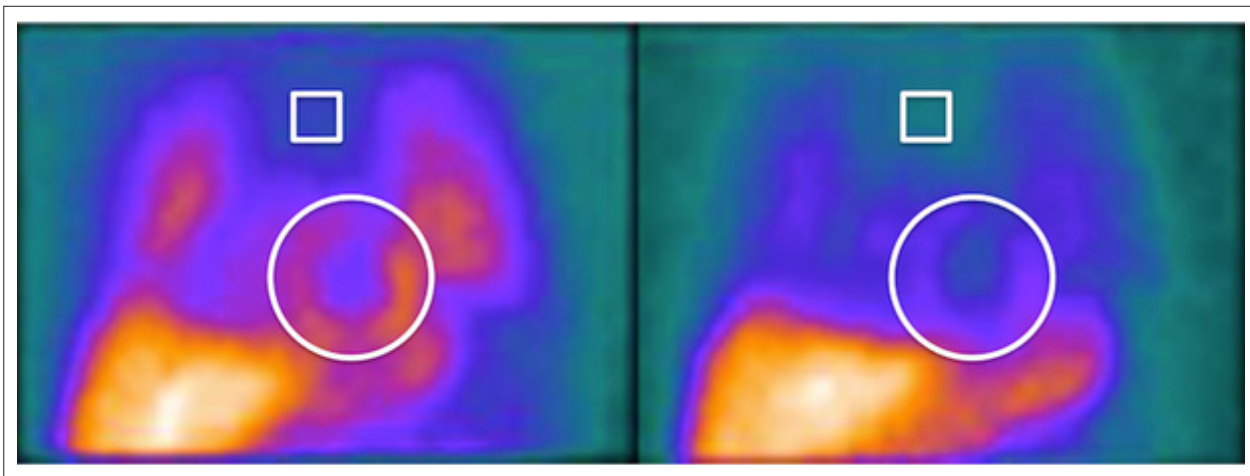


Figura 1 – Imagem planar na projeção anterior do tórax precoce (15 min) e tardia (180 min) de cintilografia com ¹²³I-MIBG, com definição de regiões de interesse (ROIs) posicionadas no mediastino e no coração. ROI: Região de Interesse (ROI) do mediastino, de 12x12 pixels, posicionada no mediastino superior entre os campos pulmonares e ROI do coração, envolvendo o miocárdio na projeção anterior.

Para caracterização da amostra, inicialmente, realizou-se análise descritiva das variáveis: sexo, idade, frequência cardíaca (FC), FEVE, HMR precoce, HMR tardia e Wc% de ¹²³I-MIBG expressos por distribuição de frequência ou medidas de tendência central e variabilidade. Esta análise foi estratificada por grupo (CCC, não-CCC e TC). Na comparação entre os três grupos, para as variáveis categóricas (sexo, FC, NYHA, uso de betabloqueadores), foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson; para as variáveis contínuas (idade, FEVE, Wc%), utilizou-se a análise de variância com um fator; e para as comparações múltiplas, utilizou-se o método *Least significant difference* (LSD). Na análise das variáveis (HMR precoce e tardia) também foi utilizada a análise de variância, baseada, porém, no modelo de medidas repetidas e teste LSD para comparações múltiplas.

Ressalta-se que os pressupostos para a utilização desta análise (ANOVA) foram verificados e aceitos, isto é, a normalidade de resíduos (Teste K-S – Kolmogorov-Smirnov) e variâncias constantes (teste de Levene).

Para análise de correlação entre as medidas de HMR precoce, HMR tardia ou Wc% e a FEVE, utilizou-se teste de correlação de Pearson e seu respectivo valor p. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5% e utilizou-se o *software* estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Illinois, EUA).^{31,32}

Resultados

A Tabela 1 apresenta os dados demográficos, clínicos e ecocardiográficos dos pacientes estudados. Os pacientes portadores de IC medicados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e betabloqueadores mantiveram o uso dessas medicações. Em cerca de 70% dos pacientes TC, a FC manteve-se acima de 80 bpm (média de 90,7 bpm), enquanto nos portadores de CCC e não-CCC, a média foi de 72,7 bpm e 75,6 bpm, respectivamente ($p = 0,03$). Nenhum dos pacientes estava em uso de antidepressivos tricíclicos.

Os valores de HMR precoce e tardia foram superiores aos descritos para os pacientes TC ($p < 0,001$) (Tabela 2), porém não diferentes entre os pacientes portadores de IC, sejam CCC ou não-CCC, mesmo quando ajustados para a idade e faixa etária (HMR precoce: $p = 0,251$ e HMR tardia: $p = 0,011$). Os valores de HMR precoce dos pacientes CCC foram 8,6% mais elevados que os encontrados para os não-CCC e 39,7% mais elevados que os encontrados para os TC. Por sua vez, os valores para HMR tardia dos CCC foram 9,7% mais elevados que os dos não-CCC e 31,7% maior que os dos TC, conforme ilustrado na Figura 2.

Os valores do Wc% também não apresentaram diferenças com significância estatística entre os portadores de IC e entre os portadores de IC comparados aos pacientes TC ($p = 0,577$), conforme ilustrado na Figura 3.

Por fim, observou-se uma fraca correlação positiva entre os valores de HMR tardia e a FEVE nos pacientes CCC ($r = 0,42$; $p = 0,045$). Quando considerados os pacientes não-CCC, observou-se correlação positiva tanto entre a FEVE e a HMR precoce ($r = 0,46$; $p = 0,023$) quanto entre a FEVE e a HMR tardia ($r = 0,49$; $p = 0,015$), porém, em nenhum dos grupos, nem no de pacientes TC, foi observada correlação entre a FEVE e o Wc%, ilustrado pelas figuras 4, 5 e 6.

Discussão

Este estudo investigou a presença e a magnitude da disautonomia cardíaca em pacientes com IC, com FEVE $\leq 45\%$, empregando o método cintilográfico (¹²³I-MIBG) e dividindo os pacientes em três grupos CCC, não-CCC e TC, esse último analisado como padrão de anormalidade, uma vez que representa o modelo coração desnervado.²³

Foram encontradas evidências cintilográficas de hiperatividade simpática, traduzidas por baixos valores de captação (HMR precoce e tardia) da ¹²³I-MIBG pelas terminações pré-sinápticas, nos três grupos estudados, conforme dados da literatura.^{13,23,24,28} A baixa captação da ¹²³I-MIBG traduz a disfunção dos receptores e a perda da

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e ecocardiográficas dos pacientes

	CCC	não-CCC	TC	p
sexo masculino [†]	68,0	56,0	77,0	0,281 ^a
idade (anos)*	53,3 ± 9,2	43,3 ± 12	47,3 ± 13,1	0,016 ^c
FC > 80 bpm [†]	30,8	33,3	69,2	0,072 ^a
NYHA II-IV [†]	62,5	92,0	0,0	< 0,001 ^a
FEVE % (ECO)*	30,6 ± 7,8	25,9 ± 8,0	66,6 ± 8,3	< 0,001 ^a CCC = não-CCC < TC
iECA [†]	91,3	88	77,3	0,394 ^b
Betabloqueadores [†]	91,3	100	18,2	< 0,001 ^a CCC = não-CCC > TC

CCC: cardiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco; FC: frequência cardíaca, expressa em batimentos por minuto (bpm); NYHA - New York Heart Association (classificação funcional da insuficiência cardíaca); iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; (*): expresso pela média e desvio-padrão; (†): expresso em porcentagem. Nota: a probabilidade de significância estatística para a comparação dos grupos refere-se ao teste (a) qui-quadrado (b) Exato de Fisher e (c) análise de variância.

Tabela 2 – Parâmetros cintilográficos de disfunção miocárdica (¹²³I-MIBG) nos pacientes CCC, não-CCC e TC

¹²³ I-MIBG	CCC	não-CCC	TC	p
HMR precoce*	1,73 ± 0,24	1,62 ± 0,21	1,26 ± 0,10	< 0,001 ^a
HMR tardia*	1,58 ± 0,27	1,44 ± 0,16	1,20 ± 0,12	< 0,001 ^a
Wc %	41,60 ± 21,41	47,37 ± 14,19	43,29 ± 23,02	0,057 ^b

CCC: cardiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco; HMR precoce: relação coração/mediastino nas imagens de 15 min (captação precoce); HMR tardia: relação de contagens coração/mediastino nas imagens de 180 min (captação tardia); Wc%: washout cardíaco da ¹²³I-MIBG, expresso em porcentagem; (*): valores expressos pela média e desvio-padrão. Nota: A probabilidade de significância refere-se à análise de variância baseada em (a) medidas repetidas e (b) análise de variância.

integridade das fibras simpáticas pré-sinápticas, reforçando a teoria da hiperatividade simpática na patogênese da IC.^{8-10,12,24}

O método cintilográfico é a única modalidade não invasiva, segura, com sensibilidade suficiente para avaliar o sistema nervoso autônomo simpático,^{12,24} capaz de oferecer parâmetros reconhecidamente acurados e reprodutíveis para estimar a eficácia da terapêutica clínica¹³ e o prognóstico de pacientes portadores de IC.^{13,24,25,33} No entanto, a falta de padronização da aquisição e do processamento das imagens cintilográficas dificulta a incorporação do método na prática clínica, uma vez que inexistem valores de referência bem definidos.^{28,29} Em meta-análise de sete estudos, totalizando 96 indivíduos saudáveis, Patel e Iskandrian,²⁹ descreveram valores de 2,13 ± 0,3 para HMR e de 20 ± 10% para Wc% (variando de 10 ± 6% a 37 ± 5%) para indivíduos sadios.

Na IC, a literatura relata valores reduzidos de HMR tardia (≤1,80),²⁴ havendo correlação entre redução da captação e pior prognóstico, expresso por maior número de eventos cardíacos e por mortalidade mais elevada.^{13,24,25} Os valores de HMR tardia encontrados para os nossos pacientes portadores de IC (Tabela 2) foram inferiores aos adotados por diferentes autores que utilizaram como ponto de corte valores < 1,75 (sensibilidade de 84% e especificidade de 60%),¹³ < 1,68,²⁵ ou ainda, mais restritivo, < 1,60.²⁴

Os valores de HMR encontrados para os pacientes TC (1,20 ± 0,12) foram mais baixos que os encontrados para os portadores de IC, com significância estatística (p < 0,001), em

concordância com o descrito pela literatura para pacientes no primeiro ano pós-transplante, especialmente em portadores de cardiopatia idiopática.^{23,29}

Ressalta-se que os pacientes deste estudo estavam em uso regular de betabloqueadores e iECA. Essas drogas não interferem diretamente na captação da noradrenalina, porém, ao melhorar a performance cardíaca e, consequentemente, o tônus simpático, incrementam também a captação da ¹²³I-MIBG.³⁴ Dessa forma, presume-se que os valores de HMR de nossos pacientes estejam superestimados, reforçando o seu grau de disfunção simpática.

Considerando que os valores de HMR tardia dos portadores de CCC (1,580,27) estejam superestimados e que Gadioli et al.,²¹ encontraram em seu estudo correlação significativa entre os valores de HMR tardia de 1,68 ± 0,19 e arritmias ventriculares severas, supúnhamos que a disfunção simpática fosse mais grave na CCC em função de seus quadros arrítmicos quando comparados aos não-CCC.^{20,22} No entanto, em nosso estudo, esses valores não diferiram significativamente daqueles dos não-CCC (1,44 ± 0,16), mesmo quando feito ajuste estatístico para idade e FEVE (p = 0,111).

É possível que esse fato se explique pelo quadro avançado de IC dos nossos pacientes, quando a disfunção autonômica simpática sustentada representa um mecanismo deletério na patogênese da própria IC^{8-10,13,24,25,33} e, portanto, independente da etiologia, conforme descrito previamente por outros autores.¹³

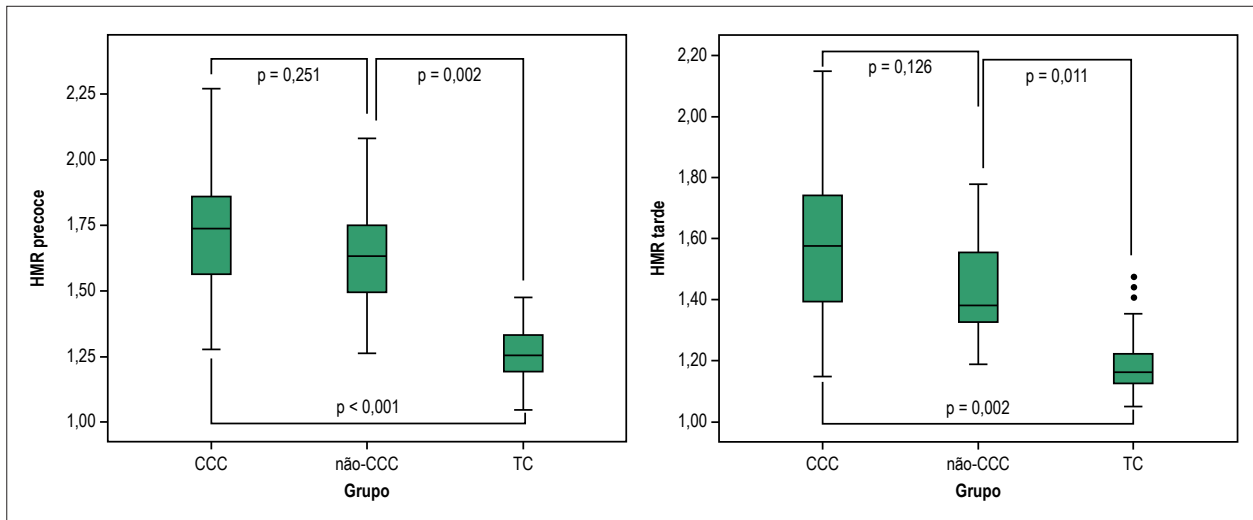


Figura 2 – HMR precoce e tardia de ¹²³I-MIBG nos pacientes CCC, não-CCC e TC. HMR precoce - relação das contagens coração/mediastino estimada nas imagens de 15 min (captação precoce). Grupos: CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: transplantados cardíacos; HMR tardia: relação das contagens coração/mediastino estimada nas imagens de 180min (captação tardia).

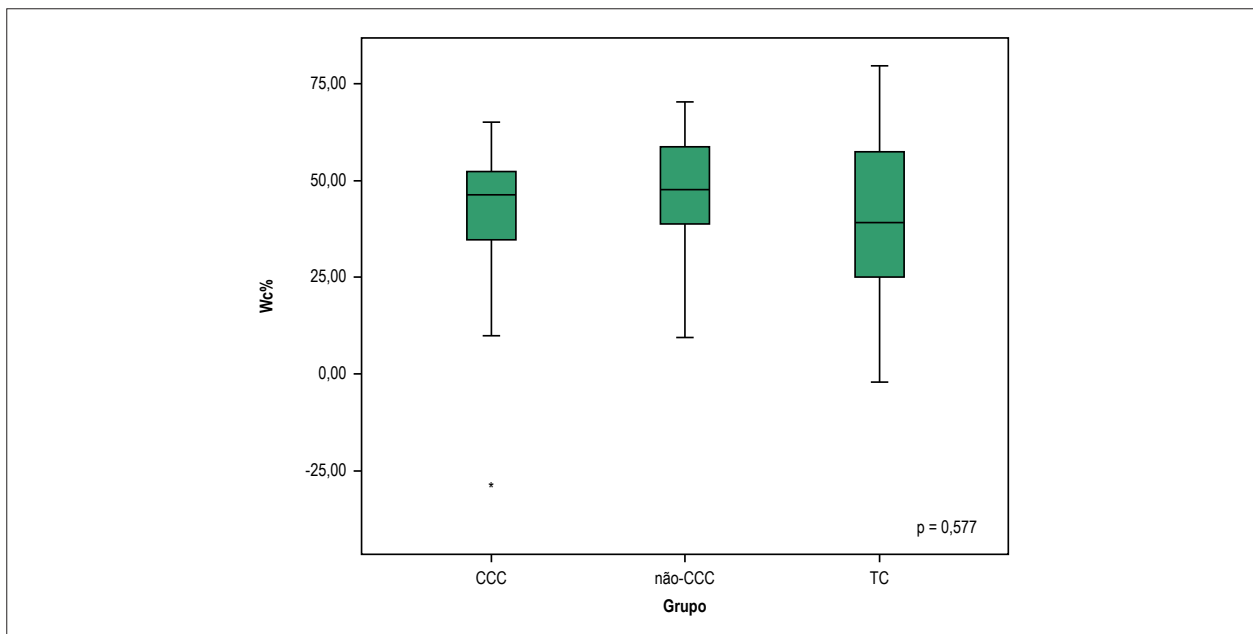


Figura 3 – Washout cardiaco da ¹²³I-MIBG (Wc%) nos pacientes CCC, não-CCC e TC. Grupos: CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Por outro lado, a importância da disfunção simpática na CCC vem sendo questionada por diferentes autores em decorrência de: variação da intensidade da desnervação; ausência de correlação entre desnervação parassimpática e extensão da disfunção miocárdica;¹⁹ presença da disfunção autônoma já nos estágios precoces da doença de Chagas;^{4,15,19} correlação entre a persistência do processo inflamatório miocárdico e a morbimortalidade desses pacientes,³⁵ a despeito dos níveis séricos de catecolaminas.

Os valores estimados para o Wc% mostraram-se elevados e anormais nos três grupos estudados, sendo compatíveis com disfunção simpática em pacientes com IC

não diferente dos TC ($p = 0,577$). É possível que o tônus simpático, traduzido pelo Wc%,^{13,28} encontre-se alterado mais precocemente e de maneira mais acentuada que a HMR tardia e, portanto, podendo até mesmo se constituir em parâmetro mais sensível para avaliação prognóstica, conforme já descrito.³³

Por fim, observamos uma correlação positiva, ainda que fraca, porém com significância estatística entre HMR e FEVE nos portadores de IC. A FEVE é rotineiramente utilizada para avaliação prognóstica na IC.^{22,36} Assim, essa fraca correlação pode indicar que esse parâmetro cintilográfico seja mais acurado e mais precocemente alterado, conforme

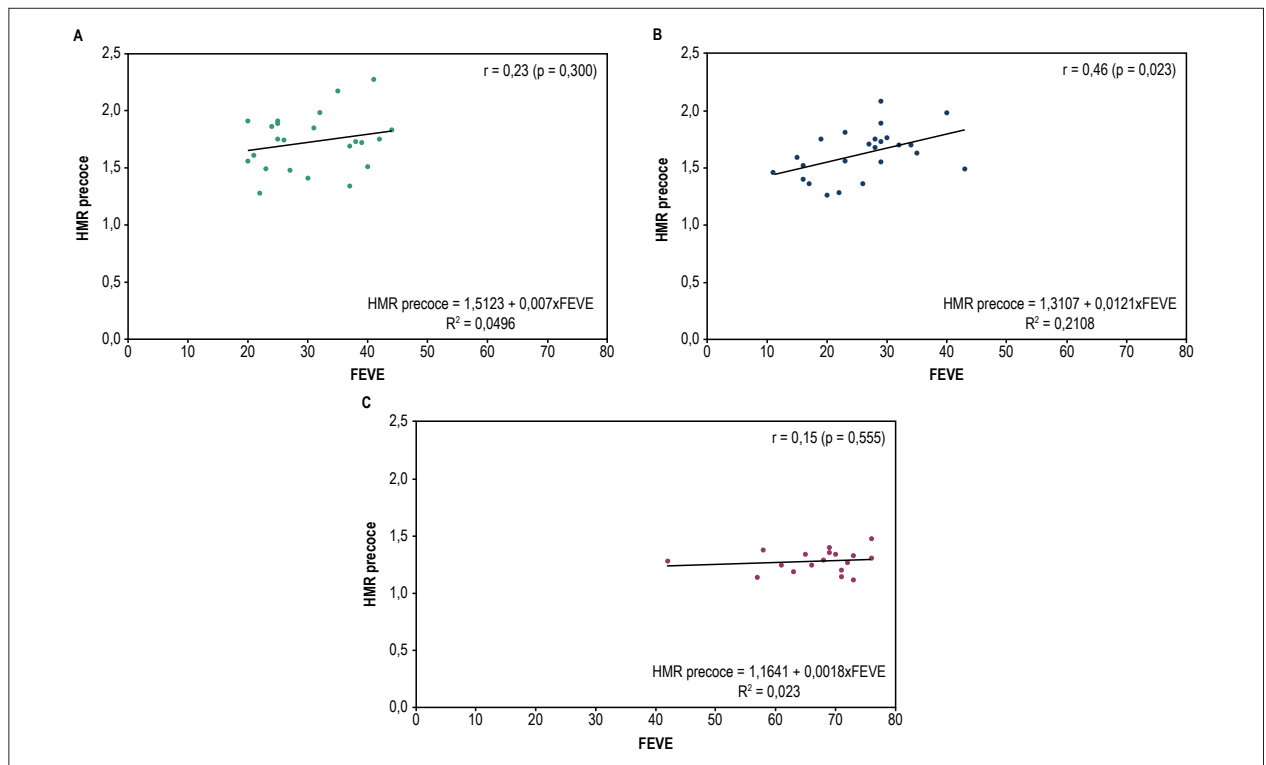


Figura 4 – Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e a HMR precoce em CCC, não-CCC e TC. HMR precoce - relação das contagens coração/mediastino estimadas nas imagens de 15min (captação precoce); FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.

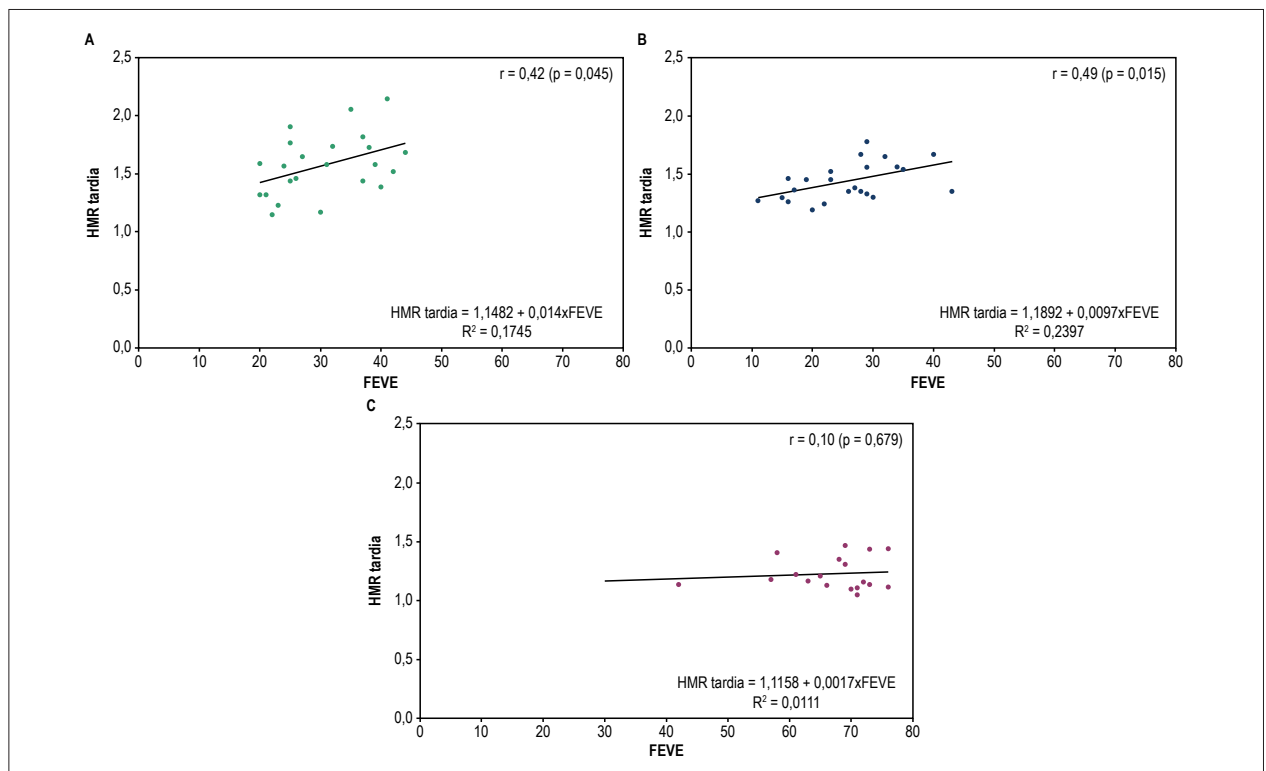


Figura 5 – Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e a HMR tardia na CCC, não-CCC e TC. HMR tardia - relação das contagens coração/mediastino estimadas nas imagens de 180min (captação tardia); FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.

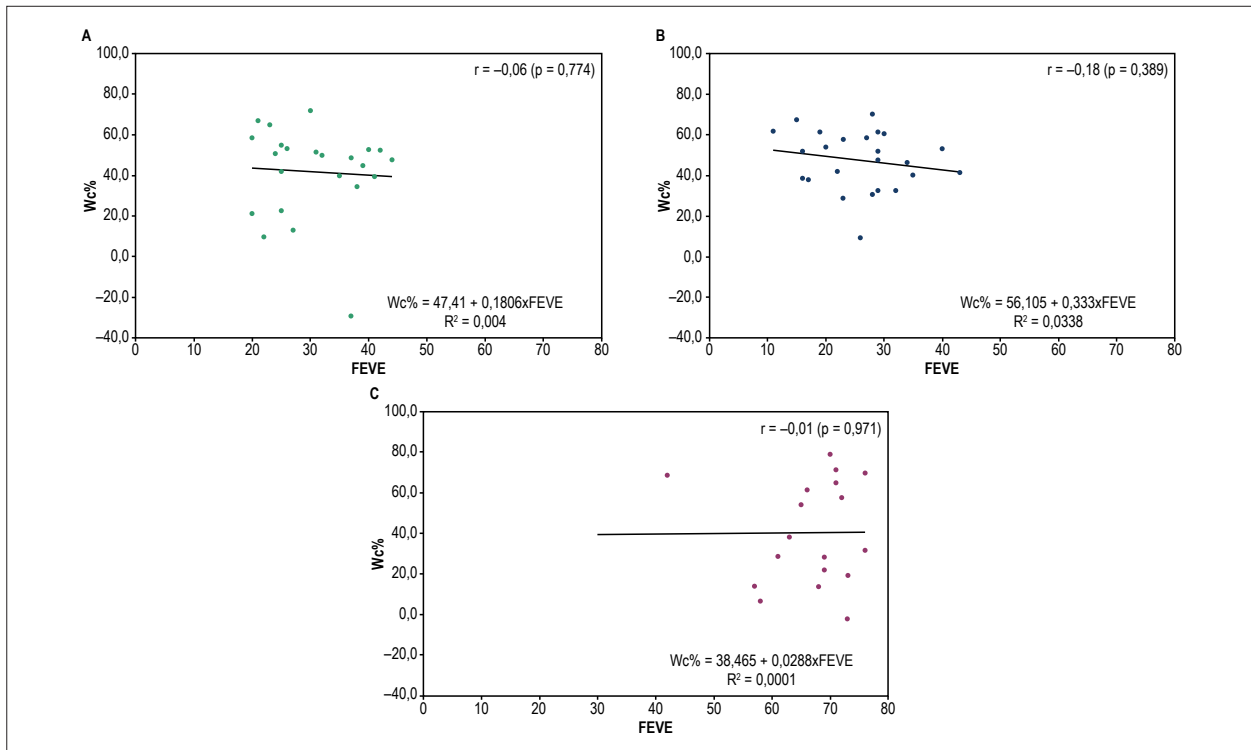


Figura 6 – Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e o washout cardíaco da ¹²³I-MIBG (Wc%) na CCC, não-CCC e TC. CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.

relatado por Ogita et al., sugerindo que seja melhor preditor prognóstico que a FEVE.³³ Ressaltamos também que a correlação entre HMR precoce e tardia com FEVE em pacientes CCC identificada por este estudo ainda não foi descrita na literatura.

Limitações do estudo

Trata-se de estudo transversal, não randomizado e de pacientes portadores de IC avançada, classe funcional II-IV (NYHA), de modo que os achados não podem ser generalizados para todos os portadores de CCC. Não existem valores de referência rigidamente estabelecidos para a quantificação dos parâmetros cintilográficos em função do uso de diferentes metodologias (uso de fator de decaimento, correção da penetração septal do iodo).^{28,29} A manutenção da medicação pelos pacientes (iECA e betabloqueadores) pode ter superestimado os valores de HMR e influenciado nossos resultados, embora o número de pacientes em uso de medicamentos não tenha diferido entre aqueles com CCC e não-CCC, tendo a maioria dos estudos da literatura sido realizada dessa maneira em função da gravidade da IC.^{24,25,33}

Conclusão

Este estudo evidenciou a presença de disfunção autonômica simpática cardíaca à cintilografia miocárdica (¹²³I-MIBG) independentemente da etiologia da IC, sendo de mesma

magnitude em portadores de CCC e não-CCC quando comparados a pacientes TC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marino VSP, Dumont SM, Mota LG, Moreira MCV; Obtenção de dados: Marino VSP, Mota LG, Braga DS, Freitas SS, Moreira MCV; Análise e interpretação dos dados: Marino VSP, Dumont SM, Moreira MCV; Análise estatística: Marino VSP, Moreira MCV; Obtenção de financiamento: Moreira MCV; Redação do manuscrito: Marino VSP, Dumont SM, Freitas SS, Moreira MCV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marino VSP, Dumont SM, Mota LG, Braga DS, Freitas SS, Moreira MCV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de teses de Pós-Doutorado de Viviane Santuari Parisotto Marino pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais - Comitê de ética em Pesquisa (COEP) sob o número de protocolo ETIC

0116.0.203.000-11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59.
2. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
3. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):239-47.
4. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60(2):187-93.
5. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 167(2):486-90.
6. Barbosa AP, Cardinali Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):517-25.
7. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet*. 1998 Aug;352 Suppl 1:S18-14.
8. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation*. 1993;88(1):136-45.
9. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1993;87(2):454-63.
10. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
11. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology*. 1995;86(3):202-6.
12. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):375-85.
13. Carro I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):92-100.
14. Vasudevan NT, Mohan ML, Goswami SK, Prasad SV. Regulation of β -adrenergic receptor function: an emphasis on receptor resensitization. *Cell Cycle*. 2011;10(21):3684-91.
15. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141(2):260-5.
16. Gerbi FC, Takahashi JT, Cardinali-Neto A, Nogueira PR, Bestetti RB. Heart rate variability in the frequency domain in chronic Chagas disease: Correlation of autonomic dysfunction with variables of daily clinical practice. *Int J Cardiol*. 150(3):357-8.
17. Marin-Neto JA, Bromberg-Marín G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1998;65(3):261-9.
18. Landesmann MC, de Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. *Clin Nucl Med*. 2011;36(9):757-61.
19. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
20. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2011;52(4):504-10.
21. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):75-83.
22. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8.
23. Estorch M, Camprecios M, Flotats A, Mari C, Berna L, Catafau AM, et al. Sympathetic reinnervation of cardiac allografts evaluated by 123I-MIBG imaging. *J Nucl Med*. 1999;40(6):911-6.
24. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21.
25. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123I)-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772-84.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brazilian Consensus on Chagas Disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38 Suppl. 3:7-29.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
28. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med*. 1997;38(1):49-52.
29. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):75-94.

30. Perkins A. Nuclear medicine: science and safety: London: John Libbey Company; 1995.
31. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. New York: John Wiley & Sons; 1991.
32. Johnson RA, Bhattacharyya G. Statistics: principles and methods: New York: John Wiley & Sons; 1987.
33. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*. 2001;86(6):656-60.
34. Stefanelli A, Treglia G, Bruno I, Rufini V, Giordano A. Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: a limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(10):1326-33.
35. Machado FS, Jelicks LA, Kirchoff LV, Shirani J, Nagajyothi F, Mukherjee S, et al. Chagas heart disease: report on recent developments. *Cardiol Rev*. 2012;20(2):53-65.
36. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SC, Rassi AC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons