



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARTA INÊS MARTINS DA SILVA**

***UTILIZAÇÃO DA CINTIGRAFIA COM <sup>123</sup>I-MIBG NA  
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE SÚBITA NA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO FERREIRA  
DRA. ANA PAULA MOREIRA**

**MARÇO/2012**

**UTILIZAÇÃO DA CINTIGRAFIA COM 123I-MIBG NA ESTRATIFICAÇÃO DO  
RISCO DE MORTE SÚBITA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Marta Inês Martins da Silva  
Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Morada: Urbanização Encosta de Parada, 49, 4585-295 Parada de Todeia  
E-mail: martainesilva@gmail.com

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à orientadora deste trabalho, a Professora Doutora Maria João Ferreira e à co-orientadora Dra Ana Paula Moreira, por todo o trabalho, orientação e total disponibilidade.

À minha família, em especial aos meus pais e irmão, e ao Duarte por sempre acreditarem em mim e no meu trabalho. Obrigada pela força, carinho, apoio e paciência..

Agradeço ainda a todos os meus amigos cuja ajuda e cooperação foi indispensável.

## Resumo

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) representa a combinação do grupo benzil do bretílio e do grupo guanidina da guanetidina, sendo captada por um mecanismo de transporte activo (tipo 1) na membrana celular dos neurónios adrenérgicos pré-sinápticos e transportada para os grânulos de armazenamento de catecolaminas, de uma forma semelhante à norepinefrina. Apesar de competir no processo de captação, acumulação e libertação da norepinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas, praticamente não é metabolizada, o que permite que, uma vez marcada com um radioisótopo (iodo-123 ou iodo-131), possa ser utilizada na avaliação não invasiva do *status* funcional da inervação simpática de órgãos com importante componente adrenérgico, incluindo o coração.

Actualmente, a cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG é sobretudo utilizada no estudo de tumores da medula suprarrenal, do carcinoma medular da tiróide e de tumores carcinóides. A sua aplicabilidade em cardiologia nuclear tem vindo a ser estudada e parece revelar importância na avaliação de patologias como a doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, doença arritmica, morte súbita e diabetes.

A insuficiência cardíaca é um problema à escala global, afecta mais de 20 milhões de pessoas, com uma prevalência estimada nos países desenvolvidos de 2%. Apesar da incidência ter vindo a aumentar, a qualidade de vida e sobrevivência destes doentes tem melhorado com o uso de fármacos como os IECA ou  $\beta$ -bloqueantes e a utilização profilática de cardioversores desfibriladores implantados em doentes com alto risco de arritmias letais. Ainda assim, a morte súbita cardíaca e os eventos arritmicos são importantes causas de morte entre doentes com insuficiência cardíaca. A disfunção do sistema nervoso autónomo parece estar envolvida na fisiopatologia destes eventos. O aumento da actividade simpática miocárdica promove a remodelação progressiva do miocárdio, o declínio da função

ventricular esquerda e o agravamento dos sintomas, que acompanham a evolução da insuficiência cardíaca. Ainda, existem evidências de que a alteração dos mecanismos adrenérgicos participa no desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita.

Dado que a cintigrafia cardíaca com <sup>123</sup>I-MIBG permite a identificação de alterações do sistema adrenérgico cardíaco, diversos autores têm vindo a estudar o seu papel na avaliação das patologias que cursam com modificações da inervação simpática. Alguns estudos revelam ainda que este exame providencia informação diagnóstica e prognóstica em doentes com insuficiência cardíaca.

Com esta dissertação pretende-se realizar uma revisão bibliográfica actualizada sobre a utilização da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG na estratificação do risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca.

**Palavras-chave:** MIBG, insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca, arritmias cardíacas, sistema nervoso simpático.

## Abstract

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) represents the combination of the bretilium's benzyl group and the guanethidine's guanidine group, captured by an active mechanism transport (type 1) in the cellular membrane of the pre-synaptic adrenergic neurons and it is transported to catecholamines storage vesicles, in a similar manner to that of norepinephrine. Despite competing in the process of uptake, storage and release of norepinephrine from adrenergic nerve endings, is hardly metabolized, which means that, once labeled with a radioisotope (iodine-123 or iodine-131), can be used to non invasively evaluate the sympathetic innervation functional status of organs with important adrenergic component, including the heart.

Currently, 123I-MIBG scintigraphy is mainly used in the study of adrenal medulla tumors, medullary thyroid carcinoma and carcinoid tumors. Its applicability in nuclear cardiology has been studied and it seems to be important in the evaluation of pathologies such as ischemic heart disease, heart failure, arrhythmia disease, diabetes and sudden death.

Heart failure is a global problem, affecting more than 20 million people, with a prevalence estimated at 2%, in developed countries. Although the incidence of this disease has been increasing, the quality of life and survival of these patients has improved with the use of drugs such as ACE inhibitors or  $\beta$ -blockers and prophylactic use of implantable cardioverter defibrillator in patients at high risk of lethal arrhythmias. Still, sudden cardiac death and arrhythmic events are important causes of death among patients with heart failure. Dysfunction of the autonomic nervous system appears to be involved in the pathophysiology of these events. The increase in myocardial sympathetic activity promotes the progressive myocardial remodeling, the decline of left ventricular function and worsening of symptoms that accompany the evolution of heart failure. Still, there is evidence that changes in the

adrenergic mechanisms are involved in the development of ventricular arrhythmias and sudden death.

Since 123I-MIBG cardiac scintigraphy allows the identification of changes in cardiac adrenergic system, several authors have been studying its role in the evaluation of pathologies that course with changes in sympathetic innervation. Some studies show that this examination provides diagnostic and prognostic information in patients with heart failure.

With this thesis we intend to conduct an updated literature review on the use of 123I-MIBG scintigraphy in risk stratification of sudden death in patients with heart failure.

**Key-words:** MIBG, heart failure, sudden cardiac death, cardiac arrhythmias, sympathetic nervous system.

## Índice

Abreviaturas .....	9
Introdução.....	10
Objectivos.....	14
Desenvolvimento.....	15
1. Insuficiência cardíaca.....	15
2. Morte súbita cardíaca .....	25
3. Sistema nervoso simpático cardíaco .....	30
3.1. Modificações no sistema nervoso simpático cardíaco na insuficiência cardíaca ..	34
3.2. Hiperactividade simpática cardíaca e eventos arrítmicos .....	38
3.3. Avaliação da actividade neuronal cardíaca.....	39
4. Cintigrafia cardíaca com $^{123}\text{I}$ -MIBG .....	42
5. Utilização da cintigrafia cardíaca com $^{123}\text{I}$ -MIBG na insuficiência cardíaca .....	48
5.1. Valor prognóstico da cintigrafia com $^{123}\text{I}$ -MIBG na insuficiência cardíaca.....	49
5.2. Cintigrafia com $^{123}\text{I}$ -MIBG na avaliação prévia à implantação de CDI em doentes com insuficiência cardíaca.....	54
Conclusão .....	58
Referências bibliográficas .....	60



## Abreviaturas

$^{123}\text{I}$  – Isótopo radioactivo do iodo

BNP – Peptídeo natriurético cerebral

CDI – Cardioversor desfibrilhador implantado

COMT - Catecol-O-metiltransferase

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

HMR – relação coração - mediastino

MAO – Monoamino oxidase

MIBG - Metaiodobenzilguanidina

NA - Noradrenalina

NET-1 – Transportador tipo 1 da noradrenalina

NYHA - *New York Heart Association*

SNA – Sistema nervosa autónomo

SNP – Sistema nervosa periférico

SNS – Sistema nervosa simpático

SPECT - *Single photon emission computed tomography* (tomografia computadorizada de emissão de fóton único)

WR – *washout rate*

## Introdução

A Insuficiência Cardíaca constitui uma síndrome clínica que afecta mais de 20 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência estimada de 2 a 3 % (Dickstein et al., 2008; Fauce et al., 2009). Apesar dos avanços registados ao nível da terapêutica e controlo, a sua prevalência tem vindo a aumentar, acompanhando o envelhecimento da população dos países desenvolvidos (Ramani et al., 2010). Embora se tenha registado uma diminuição da mortalidade associada nos últimos anos, o prognóstico permanece desfavorável (Richards et al., 2011). São inúmeras as causas que podem estar na origem da insuficiência cardíaca; destacam-se, pela sua frequência, a isquémia miocárdica aguda ou crónica, as alterações vasculares associadas à hipertensão arterial, perda ou lesão de miocárdio e taquiarritmias, como a fibrilhação auricular (Dickstein et al., 2008). Estas conduzem a lesões estruturais e perda funcional de cardiomiócitos que determinam um declínio da contractibilidade cardíaca, associando-se a insuficiente perfusão periférica e congestão pulmonar (Boogers et al., 2011). Clinicamente apresenta-se por um conjunto de sinais e sintomas associados à retenção hídrica, como a dispneia, o cansaço e edemas periféricos (Dickstein et al., 2008).

Com o declínio da função cardíaca surgem os mecanismos compensatórios que, numa fase inicial, permitem a preservação da homeostase cardiovascular, por efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos (Triposkiadis et al., 2009). Os principais sistemas envolvidos são o eixo renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e as citocinas que, apesar de uma acção inicial benéfica e fundamental, quando cronicamente activados, determinam consequências estruturais e de *performance* cardíacas que contribuem para a progressão da doença (Triposkiadis et al., 2009).

O aumento da actividade simpática miocárdica acompanha o processo fisiopatológico da insuficiência cardíaca crónica e manifesta-se por níveis plasmáticos aumentados de

catecolaminas e diminuição das reservas de noradrenalina (NA) nos cardiomiócitos com diminuição da actividade dos transportadores e da captação de NA (Triposkiadis et al., 2009; Strauss et al., 2010). Esta hiperactividade simpática contribui, a longo prazo, para a hipertrofia e fibrose do miocárdio, promovendo a reestruturação e remodelação cardíacas (Boogers et al., 2011), impulsionando o agravamento sintomático e a susceptibilidade para o desenvolvimento de arritmias e morte súbita (Haider et al., 2010).

A morte súbita cardíaca constitui umas das principais causas de mortalidade associada à insuficiência cardíaca (Carrió et al., 2010), correspondendo a cerca de 30 a 50% de todas as mortes em doentes insuficientes cardíacos (Adabag et al., 2010). Na sua origem encontram-se sobretudo as alterações rítmicas como a taquicardia ventricular, a fibrilhação ventricular e as bradiaritmias, nas quais o sistema nervoso autónomo apresenta um papel central (Koutelou et al., 2009; Chugh, 2010). De facto, tem vindo a ser demonstrado que os efeitos electrofisiológicos e potencialmente proarritmogénicos das catecolaminas sejam uma das principais causas de taquicardia ventricular e morte súbita em doentes com disfunção autonómica e hiperactividade simpática (Akutsu et al., 2009).

A estratificação do risco de morte súbita é um aspecto importante em doentes com cardiopatias, dada a sua prevalência e possível prevenção primária através de cardioversores-desfibriladores implantados. Apesar da sua eficácia, apenas uma percentagem de doentes beneficiará do tratamento profilático. A estratificação do risco de morte súbita nestes doentes é, hoje em dia, sobretudo baseada no cálculo da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Actualmente, as guidelines recomendam a implantação de cardioversores-desfibriladores em doentes insuficientes cardíacos com fracção de ejeção ventricular esquerda inferior ou igual a 35%, com classe funcional NYHA II e III (Epstein et al., 2008). Contudo, alguns estudos indicam que as estratégias de estratificação do risco de morte súbita baseadas apenas na FEVE são insuficientes, sendo que cerca de dois terços dos doentes que

poderiam beneficiar de terapêutica profilática acabam por ser vítimas de paragem cardíaca, dado que os seus valores de FEVE não se enquadram nos critérios (Adabag et al., 2010; Chugh S., 2010). Para além disso, o que se verifica é que a morte súbita cardíaca ocorre sobretudo em doentes com sintomas leves e, portanto, classe NYHA mais baixa, ao contrário daqueles com sintomatologia grave cuja morte se relaciona com a própria insuficiência cardíaca (Adabag et al., 2010). Encontra-se relatado que apenas 33% dos doentes com sintomas severos de insuficiência cardíaca morrem subitamente, opondo-se a cerca de 64% naqueles com sintomas leves (Adabag et al., 2010). Desta forma, surge a necessidade de encontrar novos marcadores mais eficazes e específicos para a estratificação do risco de morte súbita e que permitam uma melhor selecção dos candidatos à terapêutica com cardioversores desfibriladores implantados. A utilização da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG tem sido amplamente analisada neste sentido.

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) resulta da modificação química da guanetidina, um falso neurotransmissor análogo da noradrenalina (Ji et al., 2010), que é captada pelas células por um mecanismo de transporte do tipo I (processo activo, mediado por proteína, sódio e energia, dependente de temperatura) (Strauss et al., 2010; Ji et al., 2010). A absorção de MIBG ocorre a nível de diferentes órgãos, dependendo da sua inervação adrenérgica e libertação de catecolaminas (Flotats et al., 2010). Assim, dada a abundante inervação simpática do coração, esta substância é altamente captada pelo miocárdio (Strauss et al., 2010). Os receptores para o MIBG/NA encontram-se na membrana celular de neurónios adrenérgicos pré-sinápticos e, depois de captados, são transportados para vesículas de armazenamento de catecolaminas (Strauss et al., 2010). Apesar de um mecanismo de transporte semelhante ao da noradrenalina, o MIBG não é metabolizado pela monoamino oxidase (MAO) ou pela catecol-O-metiltransferase (COMT) o que permite a sua maior concentração citoplasmática nas terminações nervosas simpáticas do miocárdio (Ji et al.,

2010). Desta forma, a análise da captação e *washout* do MIBG permitiria a caracterização da função simpática cardíaca (Tamaki et al., 2011) e integridade dos neurónios adrenérgicos.

O MIBG pode ser marcado por iodo radioactivo, mais frequentemente o iodo-123 (<sup>123</sup>I), que possibilita a aquisição de estudos cintigráficos com obtenção de imagens planares ou tomográficas (SPECT – *single photon emission computed tomography*). As imagens são obtidas numa fase inicial, aos 15-30 minutos, e numa fase tardia, às 4 horas, após a administração intravenosa de 3 a 10 mCi de <sup>123</sup>I-MIBG, por via endovenosa, o que permite o cálculo de dois parâmetros fundamentais – relação coração/mediastino (*ratio heart-mediastinum* -HMR) e *washout rate* do miocárdio (WR) (Flotats et al., 2010; Ji et al., 2010; Tamaki et al., 2011). Como o MIBG é um análogo da noradrenalina, o WR e o HMR podem reflectir directamente a libertação de NA das terminações nervosas e a sua recaptação (*uptake-1*), sendo que, a concentração local de NA na fenda sináptica aumenta quando há aumento do WR ou diminuição do HMR (Tamaki et al., 2011). Adicionalmente, o WR do MIBG pode reflectir o tónus simpático pré-sináptico (Tamaki et al., 2011).

A utilização da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG tem sido investigada em diversos estudos comprovando-se a sua utilidade na identificação de alterações do sistema nervoso simpático cardíaco, que predis põem ao desenvolvimento de eventos arrítmicos e morte súbita, em doentes com insuficiência cardíaca (Akutsu et al., 2009; Jacobson et al., 2010).

## Objectivos

Com esta dissertação pretende-se realizar uma revisão bibliográfica actualizada sobre a utilização da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG na estratificação do risco de morte súbita em doentes insuficientes cardíacos.

## Desenvolvimento

### 1. Insuficiência cardíaca

O envelhecimento da população e o crescente aumento da prevalência de factores de risco cardiovasculares têm contribuído para o aumento da incidência de insuficiência cardíaca. Este complexo síndrome clínico afecta pelo menos 15 milhões de doentes na Europa (Dickstein et al., 2008) e 6 milhões de americanos (Gaddam et al., 2011), com uma prevalência mundial estimada em 2 a 3% (Dickstein et al., 2008). Em Portugal a prevalência global é de 4,7%, aumentando com a idade, sendo que aos 80 anos a prevalência é de 14,3% (Carneiro, 2008). Define-se como a diminuição de capacidade contráctil do miocárdio que conduz ao prejuízo da perfusão sanguínea sistémica com comprometimento da função orgânica. Com a redução do débito cardíaco, o sangue que chega aos órgãos periféricos não é o suficiente para satisfazer as necessidades metabólicas e energéticas, surgindo fadiga, diminuição da tolerância ao exercício físico, dispneia e retenção hídrica. Há três critérios fundamentais que devem estar presentes para que se possa falar em insuficiência cardíaca: sintomas característicos (tabela 1); sinais de retenção de fluidos, como congestão pulmonar e edema; e presença de anomalias estruturais e/ou funcionais cardíacas em repouso (Dickstein et al., 2008).

Os principais factores de risco que se conhecem para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca são a idade avançada, a hipertensão arterial, a obesidade ( $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$ ), a dislipidémia, Diabetes Mellitus e enfarte do miocárdio (Ramani et al., 2010).

Existem múltiplas causas de insuficiência cardíaca, que se encontram enunciadas na tabela 2. De facto, qualquer situação clínica que provoque uma lesão da estrutura cardíaca ou da função miocárdica ou valvular pode conduzir a um quadro de insuficiência cardíaca (Fauce et al. 2009). A causa mais comum é a doença coronária arterial, sendo responsável por

aproximadamente 70% dos casos de insuficiência cardíaca. As doenças valvulares e as cardiomiopatias correspondem a cerca de 10 % cada (Dickstein et al., 2008).

Os termos agudo e crónico podem ser aplicados à insuficiência cardíaca permitindo caracterizar o seu tempo de evolução e modo de aparecimento. A insuficiência cardíaca aguda corresponde a um quadro de aparecimento súbito de sintomas e sinais secundários a disfunção cardíaca, que podem surgir de novo num indivíduo sem sintomatologia prévia ou, mais frequentemente, como uma descompensação de uma situação crónica (Dickstein et al., 2008; Sinescu et al., 2010). Pode surgir na sequência de uma alteração da função sistólica ou diastólica, anomalias rítmicas ou distúrbios da pré e pós-carga (Sinescu et al., 2010).

**Tabela 1 - Manifestações clínicas comuns da insuficiência cardíaca.**

Característica clínica dominante	Sintomas	Sinais
<b>Edema/congestão pulmonar</b>	Dispneia Fadiga Anorexia	Edema periférico Aumento da pressão venosa jugular Edema pulmonar Hepatomegália Ascite Sobrecarga de fluídos Caquexia
<b>Edema pulmonar</b>	Dispneia grave em repouso	Crepitação ou ralas pulmonares, efusão Taquicardia, taquipneia
<b>Choque cardiogénico</b>	Confusão Fraqueza Extremidades frias	Perfusão periférica pobre TAs <90mmHg Anúria ou oligúria
<b>Pressão arterial elevada</b>	Dispneia	TA alta, hipertrofia VE e FE preservada
<b>Insuficiência cardíaca direita</b>	Dispneia, Fadiga	Disfunção do VD PVJ aumentada Edema periférico Hepatomegália Congestão intestinal

Abreviaturas: FE – fracção de ejeção, VD – ventrículo direito, VE – ventrículo esquerdo, PVJ – pressão venosa jugular. TA – tensão arterial. Adaptado de Dickstein et al., 2008.



A insuficiência cardíaca aguda é habitualmente uma situação ameaçadora de vida exigindo, por isso, um tratamento eficaz urgente (Sinescu et al., 2010).

A instalação progressiva de clínica de insuficiência cardíaca caracteriza a insuficiência cardíaca crónica. Esta é uma situação mais frequente que o quadro agudo, afectando cerca de 80% dos doentes insuficientes cardíacos (Fauce et al., 2009).

**Tabela 2 – Etiologia da Insuficiência cardíaca.**

<b>Fracção de ejeção diminuída (&lt;40%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doença arterial coronária</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfarte do miocárdio<sup>1</sup></li> <li>• Isquémia miocárdica<sup>1</sup></li> </ul> </li> <li>• <b>Sobrecarga de pressão crónica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA<sup>1</sup></li> <li>• Doença obstrutiva valvular<sup>1</sup></li> </ul> </li> <li>• <b>Sobrecarga volumétrica crónica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença valvular regurgitante</li> <li>• <i>Shunt</i> intracardíaco (direito-esquerdo)</li> <li>• <i>Shunt</i> intracardíaco</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiomiopatia dilatada não isquémica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças familiares/genéticas</li> <li>• Doenças infiltrativas<sup>1</sup></li> <li>• Lesão induzida por tóxicos/fármacos</li> <li>• Doença metabólica<sup>1</sup></li> <li>• Viral</li> <li>• Doenças de Chagas</li> </ul> </li> <li>• <b>Distúrbios da frequência e do ritmo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradiarritmias crónicas</li> <li>• Taquiarrimias crónicas</li> </ul> </li> </ul>
<b>Fracção de ejeção preservada (&gt; 40-50%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipertrofia patológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária (cardiomiopatia hipertrófica)</li> <li>• Secundária (HTA)</li> </ul> </li> <li>• <b>Idade</b></li> <li>• <b>Cardiomiopatia restritiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças infiltrativas (amiloidose, sarcoidose)</li> <li>• Doenças do armazenamento (hemocromatose)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fibrose</b></li> <li>• <b>Distúrbios endomiocárdicos</b></li> </ul>
<b>Cardiopatias pulmonares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cor pulmonar</b></li> <li>• <b>Doenças vasculares pulmonares</b></li> </ul>	
<b>Estados de alto débito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Distúrbios metabólicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tireotocose</li> <li>• Distúrbios nutricionais (<i>beribéri</i>)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fluxo sanguíneo excessivo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Shunt</i> arteriovenoso sistémico</li> <li>• Anemia crónica</li> </ul> </li> </ul>

Qualquer situação clínica que provoque uma lesão da estrutura cardíaca ou da função miocárdica ou valvular pode conduzir a um quadro de insuficiência cardíaca. <sup>1</sup> indica situações que podem condicionar igualmente insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada. HTA – hipertensão arterial. Adaptado de Fauce et al., 2009.

Uma distinção importante deve também ser feita entre insuficiência cardíaca diastólica e sistólica. A diferença mais evidente reside no valor da FEVE, o qual se encontra diminuído ( $\leq 35-40\%$ ) na insuficiência cardíaca sistólica e preservado ( $> 40-50\%$ ) na insuficiência cardíaca diastólica (Dickstein et al., 2008). Para além disso, estes dois tipos de insuficiência cardíaca distinguem-se fisiopatologicamente (Kazik et al. 2010). No que se refere à insuficiência cardíaca sistólica, surge na sequência de um evento que lesa o miocárdio e que contribui para a diminuição da sua contractilidade. Este evento pode ocorrer de forma súbita, como um enfarte de miocárdio, ou desenvolver-se insidiosamente (Ramani et al., 2010). A disfunção ventricular resultante conduz a uma redução do débito cardíaco que se acompanha da activação de um conjunto de sistemas compensadores (sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático) que inicialmente contribuem para a manutenção da frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco e que mantêm o doente assintomático numa primeira fase (Ramani et al., 2010). A activação crónica dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona, nervoso simpático e das citocinas condiciona hipertrofia e apoptose dos miócitos, proliferação fibroblástica e acumulação intersticial de colagénio que resultam num processo de remodelamento miocárdico e disfunção da bomba cardíaca (Ramani et al., 2010). Ocorre, desta forma, uma diminuição do volume de ejeção que é responsável pelo aparecimento de sinais e sintomas de congestão e hipoperfusão que caracterizam a insuficiência cardíaca sistólica (Ramani et al., 2010; Gaddam et al., 2011).

A insuficiência cardíaca diastólica exige a presença de três elementos básicos: sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, FEVE preservada e disfunção diastólica (Dickstein et al., 2008; Ramani et al., 2010; Gaddam et al., 2011). As alterações do relaxamento e/ou da *compliance* miocárdicas durante a diástole caracterizam a disfunção diastólica (Sinescu et al., 2010). A diminuição do relaxamento das cavidades cardíacas, assim como a redução da *compliance* ventricular esquerda, por fibrose ou hipertrofia, conduzem à incapacidade de o

coração acomodar o aumento do fluxo sanguíneo que ocorre durante o exercício físico, pelo que estes doentes apresentam intolerância ao exercício físico como principal sintomatologia (Fauce et al., 2009; Ramani et al., 2010). Para além disso, o aumento da frequência cardíaca, ao encurtar o tempo de enchimento diastólico, contribui para elevar a pressão de final de diástole do ventrículo esquerdo e aumentar a pressão capilar pulmonar conduzindo a dispneia (Fauce et al., 2009; Gaddam et al., 2011). A insuficiência cardíaca diastólica apresenta uma fisiopatologia complexa não completamente esclarecida. Para além da disfunção diastólica parece haver outros mecanismos importantes nomeadamente a rigidez arterial que contribui para um aumento da resistência vascular periférica (Kazik et al., 2010). Alguns estudos comunitários referem-se à insuficiência cardíaca diastólica como a mais frequente, correspondendo a mais de 50% de todos os doentes insuficientes cardíacos (Gaddam et al., 2011). Há estudos realizados em doentes insuficientes cardíacos hospitalizados que revelam uma incidência de 30-50% (Kato et al., 2010; Sinescu et al., 2010).

Grande parte dos doentes insuficientes cardíacos apresentam características quer de disfunção sistólica, quer diastólica (Dickstein et al., 2008). Apesar de, habitualmente, um quadro predominar sobre o outro, a insuficiência cardíaca diastólica e sistólica não devem ser consideradas em separado (Sinescu et al., 2010). Estima-se que, entre os doentes com insuficiência cardíaca sistólica 55% apresentam igualmente insuficiência cardíaca diastólica (Kazik et al., 2010).

No que diz respeito ao estadiamento da insuficiência cardíaca, existem duas classificações: a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) que relaciona a clínica com a capacidade funcional, organizando a insuficiência cardíaca em 4 classes; e a classificação com base nas anomalias estruturais do *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA) que considera 4 estadios (A-D)

(tabela 3) (Dickstein et al., 2008; Sinescu et al., 2010). A classificação mais utilizada actualmente é a funcional NYHA que se mostra clinicamente útil (Dickstein et al., 2008).

**Tabela 3– Classificações de gravidade da Insuficiência cardíaca.**

Estádios ACC/AHA da Insuficiência Cardíaca	
• <b>Estádio A</b>	Risco elevado de desenvolvimento de Insuficiência cardíaca. Sem anomalias estruturais e funcionais identificáveis. Ausências de sinais e sintomas.
• <b>Estádio B</b>	Doença estrutural cardíaca fortemente associada ao desenvolvimento de Insuficiência cardíaca. Sem sinais ou sintomas.
• <b>Estádio C</b>	Insuficiência Cardíaca sintomática associada a doença estrutural cardíaca
• <b>Estádio D</b>	Doença estrutural cardíaca avançada. Sintomatologia de Insuficiência Cardíaca marcada em repouso, apesar de terapêutica médica máxima.

Classificação funcional NYHA	
• <b>Classe I</b>	Sem limitação da actividade física. Actividade física habitual não promove fadiga, palpitação ou dispneia.
• <b>Classe II</b>	Leve limitação da actividade física. Confortável em repouso, mas actividade física habitual resulta em fadiga, palpitação ou dispneia.
• <b>Classe III</b>	Limitação marcada da actividade física. Confortável em repouso, mas actividade física menor que a habitual resulta em fadiga, palpitação ou dispneia.
• <b>Classe IV</b>	Incapaz de praticar qualquer actividade física sem desconforto. Sintomas em repouso. Se prática de qualquer actividade física o desconforto aumenta.

Os estádios de ACC/AHA da Insuficiência cardíaca têm em consideração a presença de alterações na estrutura cardíaca, considerando 4 estádios de A a D. A classificação funcional NYHA relaciona a clínica com a capacidade funcional, considerando 4 classes de insuficiência cardíaca (I-IV). Abreviaturas: ACC – *American College of Cardiology*, AHA – *American Heart Association*, NYHA – *New York Heart Association*. Adaptado de Dickstein et al., 2008.

O diagnóstico de insuficiência cardíaca é essencialmente clínico, baseando-se na história do doente e exame físico completo. Contudo existem alguns exames complementares de diagnóstico que podem ser aplicados nestes doentes, essencialmente para fazer a distinção entre insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, que não é possível obter através da clínica do doente, assim como para identificar a sua causa (Ramani et al., 2010). Os exames complementares de diagnóstico mais utilizados são o electrocardiograma (ECG), análises sanguíneas para pesquisa de biomarcadores, radiografia do tórax, ecocardiograma, ressonância magnética, tomografia computadorizada e o cateterismo cardíaco (Hunt et al., 2009; Ramani et al., 2010).

Relativamente ao controlo e terapêutica da insuficiência cardíaca, segundo as Guidelines da ESC de 2008, há a considerar essencialmente três tópicos: o controlo não farmacológico, a terapêutica medicamentosa e o recurso a dispositivos e cirurgia. O controlo não farmacológico da insuficiência cardíaca diz respeito a um conjunto de medidas ao nível comportamental e de redução de factores de risco que permitem melhorar a *performance* cardíaca e estado funcional do doente. São exemplos dessas medidas o controlo do peso, dieta equilibrada, restrição hidrossalina, consumo moderado de álcool, absentismo tabágico e exercício físico moderado e adaptado. Os efeitos da activação crónica dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático foram já descritos e constituem o local de acção dos principais fármacos utilizados na insuficiência cardíaca: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os  $\beta$ -bloqueantes, os antagonistas da aldosterona e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (Dickstein et al., 2008). Outros fármacos como os diuréticos, os digitálicos, veno e vasodilatadores são também utilizados. O recurso a dispositivos mecânicos ocorre sobretudo em doentes com insuficiência cardíaca avançada e consiste na terapêutica de ressincronização cardíaca, com pacemaker biventricular, e na

utilização de cardioversores desfibriladores implantados (CDI) (Dickstein et al., 2008). Estes últimos estão essencialmente indicados em doentes com grande risco de desenvolver arritmias e morte súbita cardíaca. Relativamente à terapêutica cirúrgica, consiste na correção de anomalias estruturais, como é o caso de algumas patologias valvulares, nomeadamente da válvula mitral; cirurgia de revascularização miocárdica; intervenção coronária percutânea e transplantação cardíaca (Ramani et al., 2010).

Apesar de uma melhoria na qualidade de vida dos doentes insuficientes cardíacos e do aparecimento de novas terapêuticas, a mortalidade associada a esta patologia permanece elevada (Richards et al., 2011). Um estudo (estudo CONSENSUS) com 253 doentes insuficientes cardíacos idosos com classe funcional NYHA IV reportou uma taxa de mortalidade de 44%, aos 6 anos, na ausência de tratamento (Swedberg et al., 1988). Com o tratamento médico adequado a taxa de mortalidade decresce significativamente. Ainda assim, em doentes assintomáticos sob terapêutica médica otimizada a mortalidade ronda os 20% em 4 a 5 anos de follow-up (Houmsse et al., 2011). As principais causas de morte são a progressão clínica com insuficiência cardíaca terminal e a morte súbita (Houmsse et al., 2011), esta última correspondendo a cerca de 30 a 50 % dos casos (Adabag et al., 2010). Nos últimos anos, a incidência da insuficiência cardíaca terminal tem vindo a diminuir como resultado da aplicação e eficácia da terapêutica médica para a insuficiência cardíaca, observando-se um aumento da incidência de morte súbita cardíaca (Houmsse et al., 2011).

O prognóstico da insuficiência cardíaca é complexo e difícil de se determinar, contudo o seu estabelecimento é importante quer para o doente e seus familiares, quer para o planeamento de cuidados de saúde futuros (Hunt et al., 2009). No caso particular da insuficiência cardíaca aguda, esta apresenta mau prognóstico, principalmente quando surge por descompensação de um quadro crónico. Neste contexto, a probabilidade de readmissão hospitalar e de morte no ano que se segue é muito elevada (Gaddam et al., 2011). Estudos

realizados em populações hospitalares revelam que mais de 50% dos doentes com insuficiência cardíaca aguda que dão entrada hospitalar e que sobrevivem ao episódio morrerão ou sofrerão novo internamento num período de um ano (Howlett, 2011). Uma questão importante é a dissociação que existe entre a clínica do doente e o prognóstico do mesmo. Ao contrário daquilo que se esperaria, é nos doentes com sintomatologia moderada que se verifica um maior risco para a ocorrência de morte súbita (Ramani et al., 2010). É, desta forma, compreensível que a existência de parâmetros que pudessem estabelecer e prever a evolução clínica de um doente com insuficiência cardíaca seria relevante já que se trata de uma patologia com grande impacto em economia da saúde. Para além disso, o conhecimento do prognóstico do doente permitiria uma melhor selecção da terapêutica, nomeadamente dos candidatos a transplante cardíaco e implantação de CDI (Hunt et al., 2009). Foi neste sentido que, nos últimos anos, se desenvolveram alguns modelos de prognóstico em insuficiência cardíaca e estudaram novos parâmetros para o seu estabelecimento.

Existem alguns aspectos que são fundamentais e que devem ser sempre tidos em conta quando nos referimos ao prognóstico de doentes insuficientes cardíacos: a etiologia da doença, a classe funcional, assim como, a idade do doente (Fauce et al., 2009). A actualização mais recente das Guidelines da ACC/AHA de 2005 para o diagnóstico e gestão da Insuficiência cardíaca em adultos (Hunt et al., 2009) refere 11 parâmetros-chave que se relacionam com pior prognóstico em insuficiência cardíaca: diminuição da fracção de ejeção ventricular, agravamento da classe NYHA, grau de hiponatremia, diminuição da absorção de oxigénio no pico do exercício, diminuição do hematócrito, alargamento do QRS no ECG, hipotensão crónica, taquicardia em repouso, insuficiência renal, intolerância à terapêutica convencional e sobrecarga de volume refractário. Apesar do seu reconhecimento, estes parâmetros não são muito utilizados na prática clínica para o estabelecimento do prognóstico de doentes insuficientes cardíacos (Hunt et al., 2009). Existem ainda evidências de que a

elevação do BNP constitui um marcador importante de diagnóstico e prognóstico em insuficiência cardíaca (Gaddam et al., 2011). O modelo de prognóstico mais recente, actualmente mais utilizado, é o *Seattle Heart Failure Model* e permite prever a sobrevivência a 1, 2, 3 anos de doentes com insuficiência cardíaca. Este combina uma série de dados que são facilmente obtidos clinicamente, assim como através de resultados laboratoriais, farmacológicos e de dispositivos mecânicos (Levy et al., 2006).



## 2. Morte súbita cardíaca

A morte súbita cardíaca define-se, segundo a Organização Mundial de Saúde, como a morte inesperada que ocorre dentro de uma hora após a instalação de sintomas (exemplos: dor torácica, dispneia ou palpitações (Chugh et al., 2010)) (presenciada) ou que surge 24 horas depois de o indivíduo ter sido observado vivo sem sintomas (não presenciada) (Houmsse et al., 2011). Lesões de isquémia miocárdica, defeitos estruturais cardíacos, cicatrizes do miocárdio, assim como, mutações genéticas podem predispor a morte súbita cardíaca. Pode, ainda, ocorrer em corações com estrutura e função normais (Turakhia et al., 2007), mas é nos doentes com patologia estrutural cardíaca conhecida que a morte súbita cardíaca é mais frequente (Banna et al., 2011). A doença arterial coronária está presente na grande maioria dos doentes que sofrem morte súbita cardíaca, equivalendo a cerca 80% dos casos em adultos (Adabag et al., 2010), sobretudo em idosos e com disfunção ventricular esquerda (Turakhia et al., 2007). As cardiomiopatias, como a cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, displasia arritmogénica do ventrículo direito e doenças miocárdicas infiltrativas (sarcoidose e amiloidose) correspondem a 10-15% das situações de morte súbita cardíaca. Nos restantes 5-10% dos casos encontram-se as anomalias estruturais cardíacas congénitas e doentes com alterações eléctricas e estrutura cardíaca normal (Adabag et al., 2010). De um modo geral, fisiopatologicamente, estas síndromes clínicas, caracterizam-se por distúrbios metabólicos e electrolíticos, lesões de isquémia miocárdica, alterações do sistema nervoso autónomo, sobrecarga aguda ou crónica de volume e pressão e disfunção de canais iónicos (Goldberg et al., 2008). As consequências são a formação de cicatrizes miocárdicas, transformações da geometria das cavidades com hipertrofia, sobretudo, do ventrículo esquerdo e remodelação anatómica e eléctrica (Goldberg et al., 2008). Estas, por sua vez, predispoem a alterações da formação e condução dos impulsos eléctricos cardíacos, com o aparecimento de fenómenos de

reentrada, exacerbação da automaticidade e actividade deflagrada que culminam na formação e manutenção de taquicardias ventriculares e fibrilhação ventricular (Goldberg et al., 2008).

Em doentes insuficientes cardíacos, os efeitos pró-arrítmicos da insuficiência cardíaca, as alterações na concentração de cálcio intracelular e do *tónus* do sistema nervoso autónomo predis põem a dois tipos de eventos arrítmicos que podem resultar em paragem cardíaca e morte súbita: as taquiarritmias e as bradiarritmias (Lorvidhaya et al., 2011). Nas primeiras, a sequência eléctrica mais comum corresponde a taquicardia ventricular que degenera em fibrilhação ventricular (Turakhia et al., 2007). É este o mecanismo mais frequentemente observado nas cardiopatias dilatadas e na disfunção ventricular com fracção de ejeção ventricular diminuída. Em casos de insuficiência cardíaca avançada ou em idosos a taquicardia ventricular/fibrilhação ventricular correspondem apenas a 38% dos casos de morte súbita. Nessas situações os eventos mais comuns são as bradiarritmias ou a actividade eléctrica sem pulso (Turakhia et al., 2007) que, ao reflectirem uma disfunção mecânica tardia, apresentam menor reversibilidade, pelo que a utilização de CDI, para a sua prevenção, parece ter menor utilidade que nas taquiarritmias (Lorvidhaya et al., 2011). Por isso, os estudos que se dedicam à definição de estratégias de estratificação do risco de morte súbita baseiam-se sobretudo no risco de taquiarritmias, pois esses são passíveis de prevenção primária eficaz com CDI.

A sobrevivência de doentes em risco de morte súbita por taquiarritmias ventriculares tem melhorado à custa da terapêutica com CDI. Actualmente a sua aplicação depende do valor da fracção de ejeção ventricular esquerda e da classe funcional da Insuficiência cardíaca que são os critérios utilizados para definir o risco de morte súbita cardíaca em doentes insuficientes cardíacos. Segundo as Guidelines ACC/AHA/HRS de 2008 para desfibrilhador implantado e terapia de ressincronização cardíaca em anomalias do ritmo

cardíaco, apenas os doentes com FEVE  $\leq 35\%$ , pelo menos há 40 dias pós- enfarte agudo do miocárdio e com classe funcional NYHA II ou III; doentes com disfunção ventricular esquerda por enfarte agudo do miocárdio anterior, com FEVE  $\leq 30\%$ , e classe funcional NYHA I; ou doentes que tenham sobrevivido a paragem cardíaca por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular hemodinamicamente instável têm recomendação da classe I com nível de evidência A para colocação de CDI (Epstein et al., 2008). Estes critérios acarretam implicações importantes. Por um lado, o risco de morte por arritmias não é igual em doentes com FEVE diminuído, por outro lado, muitos doentes com FEVE baixa apresentam maior risco para morte não arritmica e, por isso, não beneficiam de terapêutica com CDI (Lorvidhaya et al., 2011). Ainda, doentes insuficientes cardíacos com classe NYHA menor apresentam maior prevalência de morte súbita que aqueles com classe funcional mais alta, onde seria de esperar um valor de FEVE menor (Adabag et al., 2010; Lorvidhaya et al., 2011). Acredita-se que apenas um terço dos doentes que morrem por morte súbita cardíaca apresenta um comprometimento da FEVE que se enquadra nos critérios actuais para tratamento profilático com CDI (Gerson et al., 2010). Assim, conclui-se que o valor de FEVE é inespecífico e pouco sensível como marcador de risco de morte súbita em doentes insuficientes cardíacos, o que permite explicar o aumento da prevalência de morte súbita apesar da terapêutica com CDI.

Neste contexto, uma série de estudos têm sido desenvolvidos para identificar novos marcadores e novas técnicas que melhorem a estratificação do risco de morte súbita e que desta forma permitem seleccionar os doentes que melhor beneficiarão de tratamento mecânico. As técnicas actualmente em estudo para avaliar o risco de morte súbita têm como objectivos a identificação de marcadores de doença estrutural cardíaca ou substrato anormal, reconhecimento de instabilidade eléctrica e anomalias da repolarização e avaliação dos

marcadores de disfunção autonómica (Lopera et al., 2009). Novas abordagens tentam ainda identificar o papel de biomarcadores e de susceptibilidade genética (Chugh et al., 2010).

A determinação da FEVE por ventriculografia contrastada ou ecocardiografia bidimensional; a monitorização ambulatória a longo termo do ECG (holter), para avaliação de ectopias ventriculares e taquicardias ventriculares não sustentadas; a ressonância magnética cardíaca, para caracterização do tecido miocárdico; assim como, a determinação da duração do QRS no ECG permitem estabelecer o grau de lesão e de disfunção do músculo cardíaco (Goldberger et al., 2008; Lopera et al., 2009; Lorvighaya et al., 2011). A análise dos parâmetros de condução intraventricular, duração e dispersão do intervalo QT e o sinal médio do ECG; as ondas T alternantes; e estudos electrofisiológicos constituem as estratégias de avaliação de instabilidade eléctrica, alterações da condução e heterogeneidade da repolarização (Goldberger et al 2008; Lopera et al., 2009; Lorvighaya et al., 2011). O balanço autonómico pode ser avaliado através da determinação da variabilidade e turbulência da frequência cardíaca, sensibilidade do baroreflexo e por estudo imagiológico com a cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG (Goldberger et al., 2008; Lopera et al., 2009; Lorvidhaya et al., 2011). O papel de marcadores serológicos na estratificação do risco de morte súbita tem sido igualmente descrito (Chugh et al., 2010; Banna et al., 2011). Os valores plasmáticos aumentados dos marcadores de fibrose e inflamação miocárdica, como peptídeos de matriz extracelular (Banna et al., 2011), BNP e proteína C reactiva; assim como, de ácidos gordos livres (Chugh et al., 2010) parecem ter uma relação importante com o aumento do risco de taquicardia ventricular e de morte súbita cardíaca. A nível genómico, o papel dos polimorfismos e mutações genéticas que afectam a sinalização adrenérgica, a acção do cálcio, a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a condução intercelular e ruptura de placas arteriais coronárias tem vindo a ser estudado como factor de risco de morte súbita e para definir novos tipos de estratégias em estratificação de risco (Banna et al., 2011).

É sabido que o valor da FEVE como único parâmetro para avaliação do risco de morte súbita e de definição terapêutica com CDI carece de sensibilidade e especificidade (Lorvidhaya et al., 2011). Apesar disso e dos esforços para encontrar novas técnicas e marcadores, nenhum se apresentou definitivamente com maior poder que a FEVE e, por isso, esta constitui o marcador mais usado actualmente para estratificação do risco de morte súbita (Chugh et al., 2010; Lorvidhaya et al., 2011).

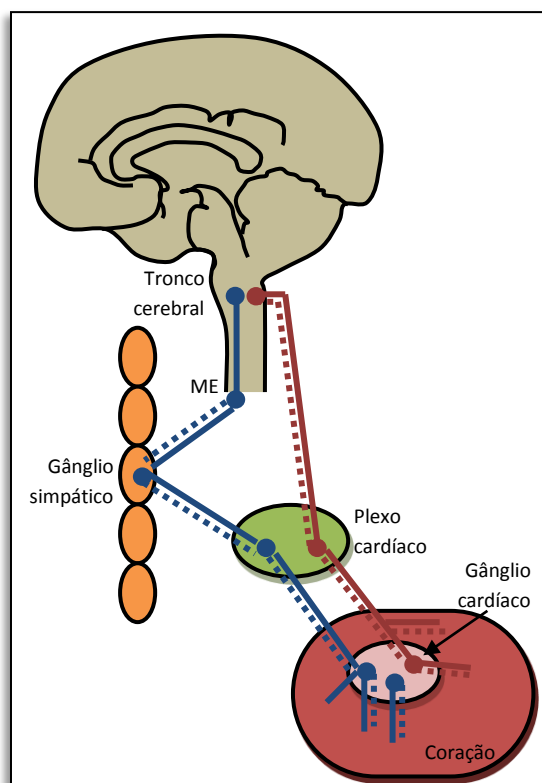
### 3. Sistema nervoso simpático cardíaco

O sistema nervoso autónomo (SNA), com os seus componentes simpático (SNS) e parassimpático (SNP), tem um papel vital no organismo humano, intervindo no controlo funcional dos órgãos internos. A nível cardíaco é responsável pelo controlo do pulso, tensão arterial e fluxo sanguíneo.

O SNP cardíaco é mediado pelo nervo vago, que tem origem na medula alongada. As fibras eferentes parassimpáticas cardíacas distribuem-se no subendocárdio (Hildreth et al., 2009), principalmente a nível das aurículas, sendo pouco abundantes nos ventrículos (Triposkiadis et al., 2009). A acetilcolina é o principal neurotransmissor envolvido nas sinapses dos neurónios pré e pós-ganglionares e a actividade parassimpática contribui para a redução da frequência cardíaca e da força de contracção miocárdica. Ainda, existem evidências do seu papel protector anti-inflamatório e de prevenção de lesão e morte celular (Klein et al., 2010).

No coração, a inervação adrenérgica eferente tem origem na espinhal medula através de neurónios pré-ganglionares que sinapsam, no gânglio estrelado e cadeia simpática paravertebral (Chen et al., 2010), com neurónios pós-ganglionares (figura 1). As fibras nervosas simpáticas localizam-se sobretudo no subepicárdio ventricular e acompanham o curso das artérias coronárias de maior calibre (Triposkiadis et al., 2009). A inervação simpática constitui o componente autonómico predominante nos ventrículos, caracterizando-se por um gradiente da base para o apex (Triposkiadis et al., 2009). O SNS cardíaco intervém no sentido do aumento da frequência cardíaca e contractilidade miocárdica (Triposkiadis et al., 2009). Estas acções surgem por efeitos na actividade iónica e função do retículo sarcoplasmático dos cardiomiócitos, mediadas sobretudo pela noradrenalina (NA), o neurotransmissor primário do SNS (Hildreth et al., 2009). A acção das enzimas *tirosina hidroxilase*, *dopamina  $\beta$ -hidroxilase* e *feniltanolamina N-metil transferase*, presentes nos

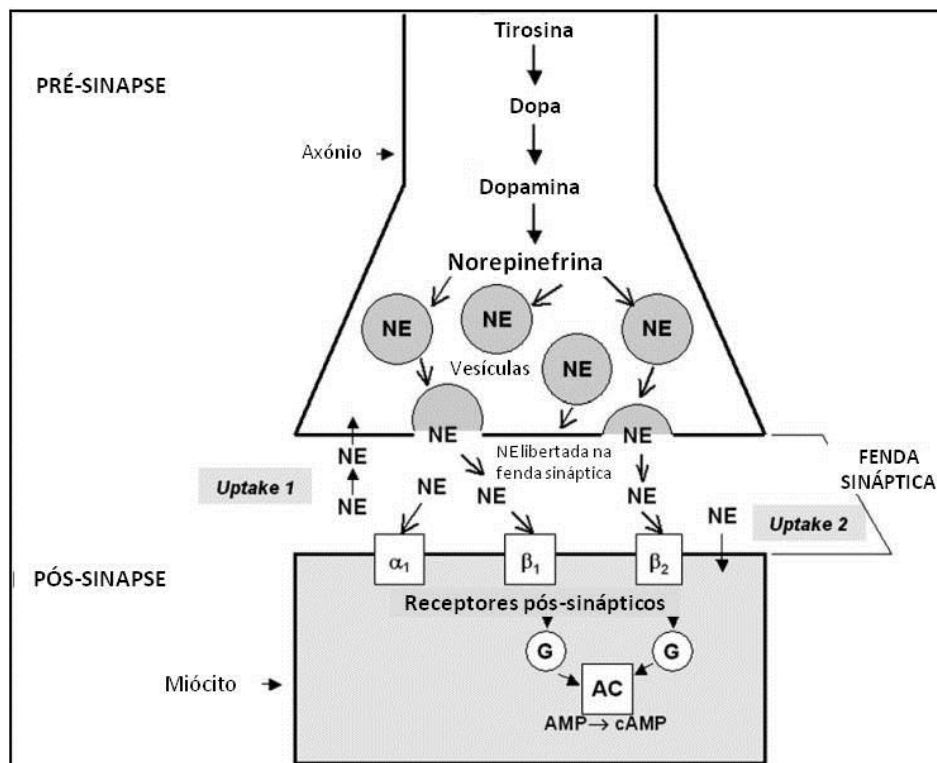
neurónios adrenérgicos, é responsável pela produção de NA a partir do seu precursor L-tirosina (ver figura 2) (Hildreth et al., 2009)



**Figura 1 - Inervação do coração.** O coração é inervado por fibras nervosas eferentes simpáticas (linhas contínuas azuis) e parassimpáticas (linhas contínuas vermelhas). A inervação adrenérgica eferente tem origem na ME através de neurónios pré-ganglionares que sinapsam no gânglio simpático da cadeia simpática paravertebral com neurónios pós-ganglionares que se dirigem para o plexo cardíaco. A inervação parassimpática tem origem no tronco cerebral e os neurónios pré-ganglionares sinapsam no plexo cardíaco com neurónios pós-ganglionares. Do plexo cardíaco os neurónios pós-ganglionares autonómicos seguem para o coração podendo sinapsar nos gânglios cardíacos. As vias aferentes sensoriais (linhas tracejadas) acompanham os nervos simpáticos e parassimpáticos. ME – medula espinhal. Adaptado de Hildreth et al., 2009

Depois de produzida a NA acumula-se em vesículas presentes nas terminações nervosas e quando libertada, difunde-se no espaço intersticial e liga-se a receptores adrenérgicos presentes na superfície dos cardiomiócitos (figura 2). Cerca de 80% da NA libertada é recaptada pelos nervos simpáticos por meio de transportadores tipo 1 (NET-1) e o restante entra em circulação (Triposkiadis et al., 2009; Chen et al., 2009). Os receptores adrenérgicos pós-sinápticos da superfície miocítica são essencialmente de dois tipos: os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos e os  $\beta$ -adrenérgicos. Os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos presentes no miocárdio são, sobretudo, do subtipo  $\alpha_1$  e considera-se que apresentam pouca importância na regulação da função cardíaca (Adameova et al., 2009). Os receptores adrenérgicos  $\beta$  são de 3

tipos -  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  são os que apresentam maior densidade promovendo uma resposta inotrópica positiva, aumento da automaticidade, velocidade de condução e excitabilidade (Chen et al., 2009). Em corações normais, os receptores adrenérgicos  $\beta_1$  correspondem a 60 a 80% dos receptores adrenérgicos e os receptores  $\beta_2$  equivalem a 20 a 40% (Triposkiadis et al., 2009; Adameova et al., 2009). Os receptores adrenérgicos do subtipo  $\beta_3$  existem no miocárdio numa percentagem de 2% e encontram-se predominantemente inactivos em condições fisiológicas (Triposkiadis et al., 2009). A estimulação dos adrenoreceptores do tipo  $\beta$  promove alterações na actividade da enzima *adenil ciclase* por meio de proteínas G (figura 2).



**Figura 2 - Terminação nervosa simpática.** Adaptado de Travin M. (2009).  
Abreviaturas: AC – adenil ciclase, AMP – monofosfato de adenosina, cAMP – monofosfato de adenosina cíclico, G – proteína G, NE – Noradrenalina.



Para além de neurónios eferentes, o coração é dotado de vias aferentes sensoriais que acompanham os nervos simpáticos e parassimpáticos, que se conectam com neurónios motores do sistema nervoso central ou da medula espinhal e gânglio estrelado (via nervos adrenérgicos) (Hildreth et al., 2009) (figura 1). As terminações sensoriais de nervos simpáticos e parassimpáticos constituem mecanorreceptores (Schwartz et al., 2011), cuja estimulação promove respostas orgânicas dependentes dos reflexos de baroreceptores arteriais (aórtico e carotídeo), reflexos cardiovasculares e pulmonares e de quimiorreceptores arteriais (Floras, 2009).

Os baroreceptores arteriais localizados na adventícia da crossa da aorta e seio carotídeo são terminações nervosas livres sensíveis à distensão circunferencial e/ou variações na tensão da parede do vaso por modificações da pressão intravascular. O baroreflexo arterial é importante no controlo do tónus simpático e parassimpático para o coração e vasos sanguíneos, participando deste modo na regulação da homeostase hemodinâmica. As alterações agudas na pressão arterial, promovem uma diminuição da actividade do sistema adrenérgico e estimulação do sistema nervoso parassimpático contribuindo para a dilatação venosa e arteriolar, bradicardia e diminuição da contractilidade miocárdica (Thomas, 2011). Trata-se, portanto, de um reflexo simpatoinibitório (Thomas, 2011; Guimarães et al., 2011).

O reflexo cardiopulmonar é mediado por receptores localizados nas aurículas e artérias pulmonares, sensíveis a alterações de pressão (baroreceptores) e que respondem a alterações do volume sanguíneo central que promovem alteração da pressão de enchimento (Floras, 2009; Thomas, 2011). Quando estimulados por distensão, os baroreceptores cardiopulmonares emitem uma resposta eferente inibitória do fluxo simpático (Thomas, 2011). Assim, o aumento do volume sanguíneo total, ao promover um aumento de pressão de enchimento contribui para a redução da actividade do sistema nervoso simpático cardíaco e renal (Malpas,

2010). Pelo contrário, a redução do volume sanguíneo ou pressão de enchimento estimula a actividade do SNS e a vasoconstrição (Malpas, 2010).

Os quimiorreceptores arteriais, localizados nos corpos carotídeos, bifurcação das artérias carótidas comuns e corpos aórticos no arco aórtico, têm a capacidade de detectar alterações no pH e na pressão parcial de oxigénio e dióxido de carbono. A sua activação por hipóxia, hipercápnia e acidose promove primariamente a excitação dos centros respiratórios no sentido de aumentar a taxa e volume ventilatório (Thomas, 2011). Ainda, os reflexos dos quimiorreceptores arteriais contribuem para o aumento da actividade simpática, da frequência cardíaca e da pressão arterial (Guimarães et al., 2011).

A actividade do sistema nervoso simpático pode estar comprometida em situações fisiológicas, como acontece com o envelhecimento, e patológicas. São inúmeras as circunstâncias clínicas que se acompanham de alterações do dinamismo adrenérgico, tal como a hipertensão, a obesidade, a doença coronária arterial, a apneia obstrutiva do sono, a desidratação e a insuficiência cardíaca (Charkoudian et al., 2009).

### **3.1. Modificações no sistema nervoso simpático cardíaco na insuficiência cardíaca**

A insuficiência cardíaca acompanha-se de uma hiperactividade do sistema nervoso simpático, cerca de cinquenta vezes superior ao normal (Malpas, 2010; Esler, 2010), que constitui um mecanismo compensatório para o défice funcional cardíaco que acompanha esta síndrome. A activação do SNS tem o intuito de estimular a função cardíaca no sentido do aumento do débito cardíaco e do volume telediastólico (Cambão et al., 2009), melhorando a *performance* cardíaca. Trata-se, portanto, de uma resposta hemodinâmica de defesa que é fundamental numa fase inicial de insuficiência cardíaca mas que a longo prazo acarreta consequências importantes, como a remodelação estrutural associada a apoptose dos miócitos,

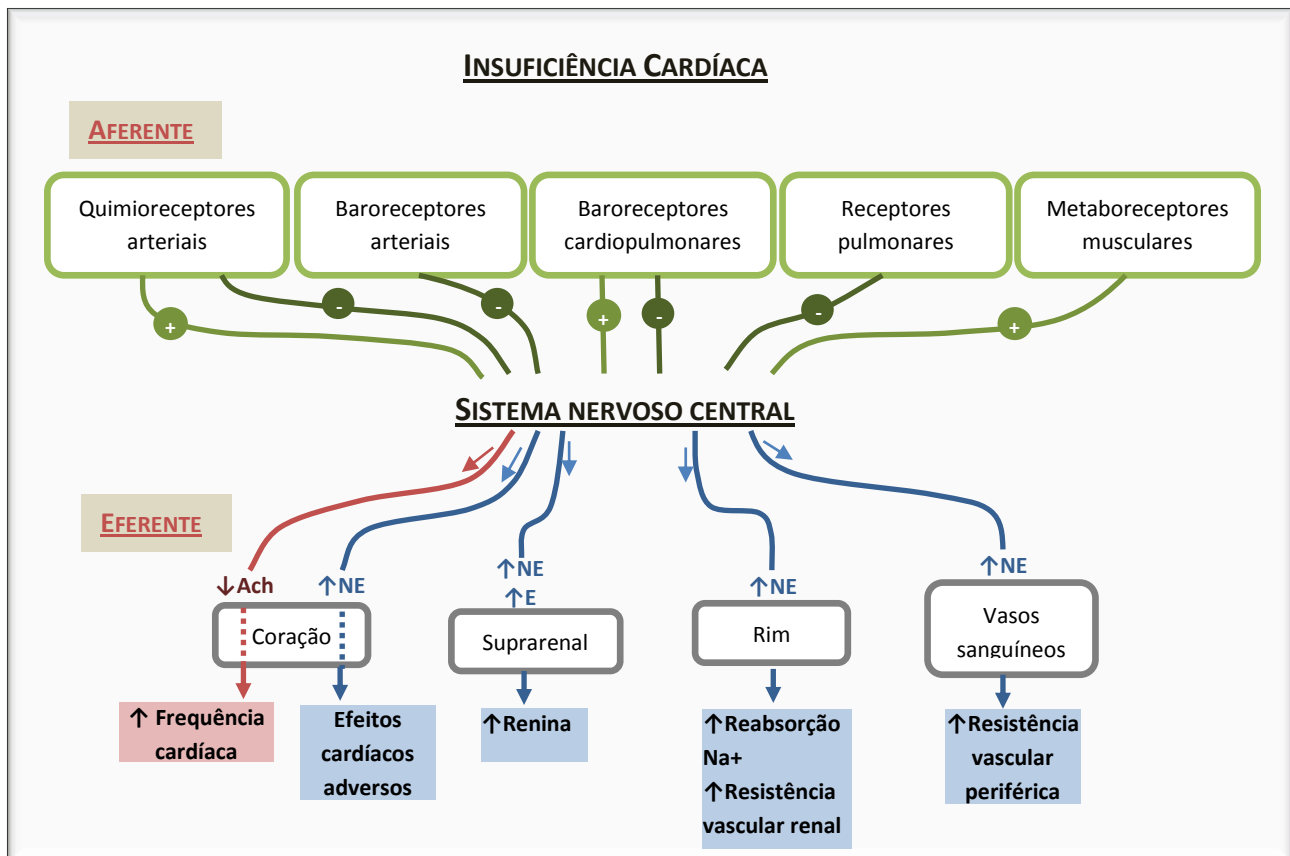
fibrose e dilatação ventricular e maior risco de instabilidade eléctrica com progressiva deterioração funcional (Klein et al., 2010).

Os mecanismos fundamentais subjacentes ao recrutamento da actividade simpática que acompanha a insuficiência cardíaca não estão completamente esclarecidos, apesar de que alguns factores serem já conhecidos (Malpas, 2010). Um dos mecanismos identificados corresponde à resposta de baroreceptores arteriais, de quimiorreceptores e de baroreceptores cardiopulmonares (Figura 3). Na insuficiência cardíaca sistólica, a diminuição da pressão arterial conduz a menor estiramento dos baroreceptores aórticos e carotídeos que reflexamente induz a estimulação do SNS (Cambão et al., 2009; Guimarães et al., 2011). Associada à hiperactividade simpática está a inibição do SNP que se manifesta por uma modulação vagal da frequência cardíaca e de respostas de eferentes vagais diminuídas (Floras, 2009) com perda do controlo da frequência cardíaca (Guimarães et al., 2011). Cronicamente, os baroreceptores arteriais perdem sensibilidade, o que parece associar-se a risco aumentado de taquiarritmias ventriculares, constituindo um preditor de mortalidade geral (Klein et al., 2010).

O aumento da sensibilidade de reflexos dos quimiorreceptores arteriais, contribui, também, para o aumento do fluxo simpático. A hipóxia, a hipercápnia e a acidose que podem surgir na insuficiência cardíaca crónica (Cambão et al., 2009), o aumento da bradicinina e de prostaglandinas circulantes (Malpas, 2010) estimulam os quimiorreceptores que induzem um aumento da actividade do SNS.

O baroreflexo cardiopulmonar encontra-se com actividade reduzida na insuficiência cardíaca (Triposkiadis et al., 2009; Malpas, 2010). Contudo, o aumento das pressões de enchimento estimulam reflexos excitatórios quiescentes por meio de aferentes simpáticos cardíacos e/ou aferentes mielinizados vagais que activam a descarga simpática cardíaca (Floras 2009). A hiperestimulação do SNS resulta, portanto, do balanço entre respostas

reflexas apropriadas à redução da função sistólica, como o baroreflexo arterial, e estímulos simpatoexcitatórios, como os dos reflexos cardiopulmonares (Floras 2009).



**Figura 3 - Ativação do SNS na insuficiência cardíaca.** Aferentes simpatoexcitatórios (+) provenientes de baroreceptores cardiopulmonares de alto limiar; de quimiorreceptores arteriais, estimulados pela hipóxia, hipercápnia e acidose; e de metaboreceptores musculares contribuem para o aumento da actividade nervosa simpática, que numa fase inicial de disfunção sistólica se manifesta por um aumento selectivo de NE no coração. Esta hiperestimulação simpática é acompanhada de uma redução da regulação da frequência cardíaca pelo nervo vago (linha vermelha). Com a progressão da insuficiência cardíaca crónica surge um aumento generalizado da actividade adrenérgica com efeitos renais, vasculares periféricos e supra-renais. Este aumento surge como um mecanismo compensatório da diminuição do fluxo sanguíneo e acompanha-se de retenção hidrossalina, aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição periférica. A actividade nervosa cardíaca aumentada contribui também para a remodelação cardíaca adversa com hipertrofia ventricular e aumento da automaticidade miocárdica. Reflexos simpatoinibitórios (-) são provenientes de baroreceptores cardiopulmonares e pulmonares e de baroreceptores arteriais. SNC – Sistema Nervoso Central; NE – Noradrenalina; E – Epinefrina; Ach – Acetilcolina. Adaptado de Floras, 2009.

Um outro mecanismo reflexo que promove a activação do SNS relaciona-se com a dilatação das cavidades cardíacas que acompanha a insuficiência cardíaca crónica. A nível ventricular há um predomínio de aferentes simpáticos que constituem mecanorreceptores activados pela distensão mecânica e que induzem, para além da actividade eferente simpática, uma inibição tónica e reflexa da actividade vagal (Schwartz et al., 2011).

Reflexos provenientes dos músculos esqueléticos em actividade ou repouso contribuem igualmente para a regulação da actividade nervosa simpática. Esta é mediada por aumentos na pressão venosa local, mecanorreceptores e metaboreflexos simpatoexcitatórios (Floras 2009).

O aumento da actividade adrenérgica cardíaca acompanha-se de um aumento da concentração de noradrenalina. Numa fase inicial de insuficiência cardíaca, o aumento da noradrenalina é local, sobretudo a nível do coração (Esler 2010). Com a progressão da doença, o aumento excessivo da noradrenalina nas fendas sinápticas esgota a capacidade de ligação aos receptores de noradrenalina e de recaptação da mesma o que promove o *outflow* de noradrenalina do coração para os tecidos periféricos (Esler 2010), com aumento da concentração de noradrenalina plasmática. A hiperactividade adrenérgica, a longo prazo, contribui também para uma dessensibilização e redução significativa da expressão dos transportadores NET-1, o que conduz ao aumento dos níveis de NA sináptica (Haider et al., 2010) e esgotamento das vesículas de armazenamento de noradrenalina (Lázaro et al., 2011), ocorrendo o declínio da inervação simpática miocárdica (Malpas 2010). Com a redução da concentração de catecolaminas miocárdicas, que acontece numa fase tardia da insuficiência cardíaca, surge também a dessensibilização selectiva dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Lázaro et al., 2011), com alteração da relação entre os adrenoreceptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  (Triposkiadis et al., 2009), no sentido da diminuição da densidade de receptores  $\beta_1$  e aumento dos  $\beta_2$  e  $\beta_3$  (cerca de 2 a 3 vezes o normal) (Adameova et al., 2009). De uma forma geral, as alterações que

ocorrem na densidade e actividade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos promovem a hiperplasia fibroblástica, apoptose de cardiomiócitos e instabilidade eléctrica (Adameova et al., 2009).

### 3.2. Hiperactividade simpática cardíaca e eventos arrítmicos

A remodelação cardíaca que acompanha a activação crónica do SNS promove instabilidade eléctrica do miocárdio com propensão para o aumento da automaticidade contribuindo para o desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita (Triposkiadis et al., 2010). Um estudo desenvolvido por Rocca et al. (2001), estudou a associação da hiperactividade simpática cardíaca com a morte súbita e o agravamento da insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca sistólica. Concluiu que o aumento da actividade adrenérgica se associa a pior prognóstico e constitui um factor de risco para a ocorrência de morte súbita (Rocca et al., 2001). O aumento de noradrenalina armazenada nos cardiomiócitos, a concentração de noradrenalina arterial e o excesso de noradrenalina corporal foram ainda considerados importantes factores de risco para morte súbita (Rocca et al., 2001).

Ao contrário do potencial arritmogénico da activação simpática, a estimulação vagal manifesta um efeito antifibrilatório poderoso, pelo que, a perda do balanço do sistema nervoso autónomo que acontece na insuficiência cardíaca potencia condições pró-arrítmicas (Schwartz et al., 2011). Para além disso, o excesso de catecolaminas altera os mecanismos electrofisiológicos promovendo oscilações dos potenciais de membrana com alterações da condução eléctrica e promoção de mecanismos de reentrada que alteram a excitabilidade cardíaca e predispõem à ocorrência de taquiarritmias fatais (Zipes, 2008; Workman, 2010). Ainda, as alterações que ocorrem nos receptores  $\beta$  adrenérgicos, nomeadamente o aumento da densidade e estimulação dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  parecem relacionar-se com o despoletar de taquicardia ventricular por mecanismos de não-reentrada (Gerson et al., 2010).

### 3.3. Avaliação da actividade neuronal cardíaca

A avaliação da actividade do SNS tem-se revelado uma tarefa difícil. Apesar disso, várias técnicas estão hoje disponíveis: determinação da NE plasmática e urinária, variabilidade da frequência cardíaca, microneurografia, medição da NE regional, sensibilidade do baroreflexo e técnicas de neuroimagem (Tabela 3).

O modo mais simples de aceder à actividade do SNS é através da determinação do nível de NA plasmática e urinária (Triposkiadis et al., 2009; Esler, 2010; Malpas, 2010;). Trata-se de uma avaliação imperfeita e de baixa sensibilidade, já que os níveis de NA estão dependentes das taxas de recaptação neuronal e *clearance* plasmática (Triposkiadis et al., 2009; Malpas, 2010).

A variabilidade da frequência cardíaca fornece um índice do balanço autonómico ao medir a variação da frequência cardíaca ao longo do tempo. Contudo esta técnica apresenta algumas limitações, especialmente porque a variabilidade da frequência cardíaca parece não estar somente dependente da actividade do SNS, pelo que é uma técnica pouco específica (Malpas, 2010).

A microneurografia permite medir directamente a actividade nervosa simpática pós-sináptica subcutânea por meio da colocação de eléctrodos percutâneos, mais frequentemente a nível da pele e músculo esquelético (Triposkiadis et al., 2009; Charkoudian et al., 2009; Esler, 2010). A actividade registada corresponde a múltiplos neurónios individuais, sendo possível, actualmente obter dados de um único neurónio (Charkoudian et al., 2009).

A determinação da NE regional por meio de radiomarcadores permite calcular a taxa de NE libertada nas terminações nervosas que extravasa para a circulação a partir de órgãos inacessíveis, como o coração e os rins (Charkoudian et al., 2009; Esler, 2010). Desta forma, fornece uma medida da actividade do sistema nervoso simpático local, principalmente de órgãos internos, onde não se pode realizar microneurografia. Este exame consiste na infusão

intravenosa de pequenas quantidades de NA marcada seguido da recolha de amostras venosas regionais (Malpas, 2010).

A sensibilidade do baroreflexo mede a capacidade de adaptação da frequência cardíaca a alterações na pressão arterial (Lorvidhaya et al., 2011). O método mais usado de avaliação da sensibilidade do baroreflexo consiste na infusão de um agonista  $\alpha$ , a fenilefrina, que induz um aumento da pressão arterial sistólica que por meio da activação do reflexo promove a redução da frequência cardíaca (Lorvidhaya et al., 2011). Este mecanismo está dependente de uma regulação da actividade do sistema nervoso autónomo no sentido da redução da actividade adrenérgica e aumento da colinérgica. Deste modo, a determinação da integridade do baroreflexo constitui um método de avaliação da actividade do sistema nervoso simpático.

As técnicas de neuroimagem, com câmaras gama e tomografia de emissão de positrões, permitem obter informação do metabolismo *in vivo* da NA, ao fornecer visualização directa da inervação simpática dos órgãos internos, utilizando NA ou análogos radioactivamente marcados (Triposkiadis et al., 2009). A cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG é uma técnica que tem vindo a ganhar importância na avaliação da inervação simpática cardíaca, tendo alguns estudos revelado o seu poder prognóstico independente para a estratificação do risco em doentes insuficientes cardíacos (Triposkiadis et al., 2009).



**Tabela 4 – Técnicas de avaliação da actividade do sistema nervoso simpático e alterações associadas à insuficiência cardíaca.**

<b>Técnica</b>	<b>Objectivo</b>	<b>Resultados na insuficiência cardíaca</b>	<b>Limitações</b>
<b>Determinação da NA plasmática e urinária</b>	Avaliar o excesso de catecolaminas circulantes	Aumento da NA plasmática e urinária	Baixa sensibilidade
<b>Variabilidade da frequência cardíaca</b>	Medição da variação da frequência cardíaca ao longo do tempo	Diminuída por diminuição da actividade parassimpática	Baixa especificidade. Contra-indicado em doentes com FA, dependentes de pacemaker e com ectopias frequentes.
<b>Microneurografia</b>	Medição do tráfego eferente nos nervos simpáticos por colocação de eléctrodos percutâneos	Aumento da actividade nervosa simpática muscular	Utilização apenas em tecidos de fácil acesso como o músculo esquelético e pele, fornecendo um índice de actividade nervosa simpática local
<b>Tecnologia com radiotraçadores</b>	Estudo das taxas de libertação de NA órgão-específicas através da infusão iv de NA marcada e recolha de amostras venosas regionais.	Inicialmente no processo de IC há aumento de NA cardíaca. Com progressão da IC surge também aumento de NA renal.,	Providencia uma medida da actividade nervosa simpática num dado momento não permitindo medições contínuas.
<b>Sensibilidade do baroreflexo</b>	Avaliação das alterações na pressão arterial por infusão de fenilefrina	Depressão da sensibilidade do baroreflexo. Preditor de mortalidade.	Contra-indicado em doentes com FA, dependentes de pacemaker e com ectopias frequentes.
<b>Cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG</b>	Avaliação da densidade de receptores adrenérgicos e da inervação simpática.	Redução da captação de <sup>123</sup> I-MIBG e aumento do <i>washout rate</i> .	Resultados influenciados por múltiplos factores, nomeadamente medicação crónica do doente.

Abreviaturas: FA – Fibrilhação Auricular, MIBG – metaiodobenzilguanidina, NA – Noradrenalina.

#### 4. Cintigrafia cardíaca com $^{123}\text{I}$ -MIBG

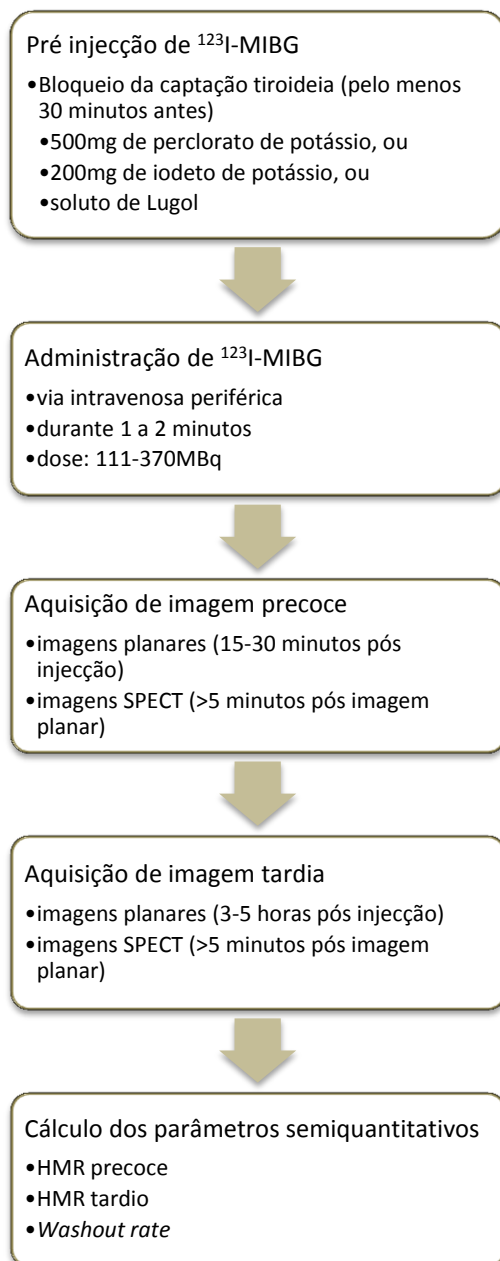
A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é o resultado da modificação química de guanetidina por combinação do seu grupo guanidina e do grupo benzil do bretílio (Flotats et al., 2010). Trata-se de um falso neurotransmissor análogo da noradrenalina (NA) desenvolvido em finais dos anos 60 para estudo de tumores adrenérgicos e que foi utilizado pela primeira vez em imagiologia cardíaca em 1981 (Strauss et al., 2010; Chen et al., 2011). Desde então, tem vindo a ser usado no Japão e Europa como técnica imagiológica de estudo da função adrenérgica cardíaca (Goldstein, 2009). Nos Estados Unidos da América a sua utilização em cardiologia nuclear é escassa e aguarda aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA). À semelhança da NA, o MIBG é captado pelas terminações nervosas adrenérgicas pré-sinápticas por um mecanismo de transporte do tipo 1 (processo activo, mediado por proteína, sódio e energia, dependente de temperatura) e armazenado em vesículas nos terminais nervosos simpáticos (Tamaki et al., 2011). Como não é catabolizado pela MAO ou pela COMT, o MIBG permanece armazenado e concentrado intacto por várias horas em tecidos ricamente inervados pelo SNS (Strauss et al., 2010; Ji et al., 2010). Isto permite que através da análise da sua captação e *washout* se caracterize a integridade neuronal e função simpática do coração (órgão com abundante componente adrenérgico) (Flotats et al., 2010; Tamaki et al., 2011), dado que 3 a 4 horas após a injeção intravenosa do composto marcado radioactivamente é possível obter imagens que traduzem a sua captação neuronal.

A conjugação do MIBG com um composto radioactivo permite a captação de imagens por meio de técnicas de cardiologia nuclear. Mais frequentemente o MIBG é combinado com iodo radioactivo, nomeadamente o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) e o iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ) (Chen et al., 2011). O  $^{131}\text{I}$ -MIBG foi o composto inicialmente utilizado para imagiologia neuronal cardíaca e adrenal, contudo o  $^{123}\text{I}$  revela propriedades físicas vantajosas a nível cintigráfico. O  $^{123}\text{I}$  emite predominantemente radiação gama com energia de 159KeV, com um tempo de semivida de

13,2 horas, que contrasta com um tempo de semivida maior (8 dias) e emissão de radiação gama e beta ( $\beta$ ) do  $^{131}\text{I}$  (Chen et al., 2011), pelo que, hoje em dia, o  $^{131}\text{I}$ -MIBG é sobretudo utilizado com fins terapêuticos.

As características do  $^{123}\text{I}$  permitem a obtenção de imagens planares e de SPECT através de câmaras gama (Ji et al., 2010). Para além da emissão primária de fótons de baixa energia (159KeV) o  $^{123}\text{I}$  emite radiação gama de alta energia com mais de 400KeV, causadora de ruído nas imagens obtidas com colimadores para baixa energia, o que dificulta a análise quantitativa dos resultados (Agostini et al., 2009; Chen et al., 2011). Os colimadores para média energia são teoricamente preferidos (Verberne et al., 2009), mesmo contribuindo para uma menor resolução espacial, já que minimizam os efeitos dos fótons de alta energia (Tamaki et al., 2011), permitindo obter maior acuidade nos resultados semiquantitativos (Flotats et al., 2010). Apesar disso, na maioria dos estudos com  $^{123}\text{I}$ -MIBG, são utilizadas câmaras gama equipadas com colimadores para baixa energia (Agostini et al., 2009).

O protocolo da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG encontra-se ilustrado na figura 4. Inicia-se com o bloqueio da captação tiroideia de  $^{123}\text{I}$  livre através da administração oral de 500 mg de perclorato de potássio ou 200 mg de iodeto de potássio (Chirumamilla et al., 2011) ou de soluto de Lugol (130 mg de iodo no adulto) pelo menos 30 minutos antes de administrar o  $^{123}\text{I}$  (Flotats et al., 2010). Dada a natureza radioactiva do procedimento é importante ter em atenção a existência de uma gravidez ou de amamentação em curso, sendo que neste último caso deve ser descontinuada por 48 horas (Flotats et al., 2010). A dose a administrar de  $^{123}\text{I}$  não foi ainda formalmente estabelecida, mas Flotats et al. (2010) propôs uma dose que varia entre 111 e 370 MBq (3 -10 mCi) e que deve ser administrada por via intravenosa periférica de forma lenta, durante 1 a 2 minutos, com os cuidados de radioprotecção adequados. A dose a administrar está dependente do tipo de imagem que se pretende obter e do grau de insuficiência cardíaca, sendo que no caso de uma disfunção sistólica grave a dose deve ser a



#### Figura 4 - Protocolo da cintigrafia cardíaca com $^{123}\text{I}$ -MIBG.

Antes da administração endovenosa de  $^{123}\text{I}$ -MIBG é necessário proceder ao bloqueio da captação tiroideia de  $^{123}\text{I}$  livre com perclorato de potássio, ou iodeto de potássio, ou soluto de Lugol. A administração de  $^{123}\text{I}$ -MIBG numa dose que varia de 111 a 370 MBq é feita por via intravenosa periférica lenta, durante cerca de 1 a 2 minutos. A aquisição das imagens planares com câmaras gama é feita 15 a 30 minutos após a injeção de  $^{123}\text{I}$ -MIBG (imagens precoces) e 3 a 5 horas depois (imagens tardias). As imagens de SPECT podem ser obtidas após 5 minutos da aquisição das imagens planares. A interpretação posterior das imagens está dependente do cálculo dos parâmetros semiquantitativos – *HMR* precoce e tardio e o *washout rate*.

máxima (Chen et al., 2011). As imagens são adquiridas com recurso a câmara gama, com obtenção de imagens planares anteriores do tórax cerca de 15 minutos após a administração de  $^{123}\text{I}$ -MIBG (imagens precoces) e 4 horas depois (imagens tardias). A duração adequada da aquisição das imagens deve ser de pelo menos 10 minutos (Verberne et al., 2009). No seguimento da aquisição das imagens planares pode adquirir-se, ainda, um estudo SPECT. Os tempos de aquisição variam de estudo para estudo, sendo que imagens precoces podem ser obtidas até 30 minutos após injeção (Tamaki et al., 2011). O mesmo acontece com as

imagens tardias que podem ser adquiridas entre as 3 e 5 horas (Ji et al., 2010; Chirumamilla et al., 2011). As imagens precoces caracterizam a captação intersticial, enquanto as imagens tardias representam a captação neuronal sendo, por isso, as mais utilizadas para análise e interpretação (Chirumamilla et al., 2011).

A interpretação das imagens colhidas consiste na avaliação da captação global de <sup>123</sup>I-MIBG nas imagens planares e do seu *washout*, entre as imagens precoce e tardia. Para tal, são calculados dois índices semiquantitativos – a relação coração-mediastino (HMR) e o *washout rate* (WR). A utilização de imagens de captação regional de <sup>123</sup>I-MIBG encontra-se menos estudada e relatada, contudo estas imagens parecem ter um interesse particular para avaliação simultânea do SNS cardíaco e da perfusão miocárdica, principalmente para estudo de doentes com risco arritmogénico (Ji et al., 2010; Flotats et al., 2010).

O *HMR* obtido a partir das imagens tardias constitui a medida padrão da captação de <sup>123</sup>I-MIBG (Chen et al., 2011), reflectindo a distribuição relativa dos terminais nervosos simpáticos cardíacos (Flotats et al., 2010). Para o seu cálculo define-se uma região de interesse sobre o coração, ou apenas sobre a parede do ventrículo esquerdo, assim como, no terço superior do mediastino, nas imagens planares tardias e determina-se a contagem média por pixel dessas regiões, dividindo-se o valor da contagem cardíaca pela mediastínica (Flotats et al., 2010), segundo a seguinte fórmula:

$$HMR = \frac{\{ \text{RI coração ou VE} \}}{\{ \text{RI mediastino} \}}$$

Legenda:  
*HMR* – *ratio* coração/mediastino  
RI – Região de interesse  
{ } Contagem média por pixel  
VE- ventrículo esquerdo

O valor normal varia entre 1,8 e 2,8 (média 2,2±0,3), revelando localização miocárdica predominante do MIBG que ocorre em corações normais (Chirumamilla et al., 2011). Uma captação cardíaca diminuída traduz-se por uma redução do *HMR* que revela menor densidade de receptores adrenérgicos cardíacos (Chirumamilla et al., 2011). O *HMR*

calculado através das imagens precoces reflecte provavelmente a integridade dos neurónios adrenérgicos pré-sinápticos e sua função NET-1, enquanto o *HMR* tardio retrata a função neuronal desde a captação até à libertação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG das vesículas de armazenamento dos terminais nervosos (Agostini et al., 2009).

O WR miocárdico de  $^{123}\text{I}$ -MIBG corresponde a uma percentagem que traduz a taxa de diminuição das contagens correspondentes a regiões de interesse cardíacas, obtidas nas imagens precoce e tardia. Desta forma, representa a capacidade do miocárdio reter MIBG e o turnover de catecolaminas, dependentes da integridade neuronal e do tónus simpático miocárdico (Flotats et al., 2010; Ji et al., 2010). Existem vários métodos de cálculo do WR miocárdico, mas Flotats et al (2010) definiram a seguinte fórmula matemática, através de imagem planares:

$$\text{WR} = \frac{\{H\}_e - (\{H\}_l \times 1.21^*)}{\{H\}_e} \times 100$$

Legenda:

WR – *washout rate* miocárdico

{ } Contagem média por pixel

H – região de interesse cardíaca

e – imagem precoce

l – imagem tardia

\*correção do decaimento do  $^{123}\text{I}$  para 3 horas e 45 minutos

O valor normal do WR varia entre 8,5% e 10%, sendo que um valor aumentado indica uma menor retenção de  $^{123}\text{I}$ -MIBG nas imagens tardias que acompanha o aumento da actividade adrenérgica (Chen et al., 2009; Chirumamilla et al., 2011).

A distribuição cardíaca normal do MIBG é heterogénea, observando-se uma menor captação ao nível da região inferior e apical do ventrículo esquerdo, que se acentua em idades mais avançadas (Matsuo et al., 2010). Esta heterogeneidade parece explicar-se por alterações na espessura da parede do ventrículo, assim como, por variações espaciais da actividade nervosa simpática (Chirumamilla et al., 2011). Existem também alguns fármacos que interferem com a distribuição do MIBG miocárdico. Neste grupo incluem-se todos aqueles que interferem com o *turnover* de catecolaminas como antidepressivos tricíclicos,

antipsicóticos e bloqueadores dos canais de cálcio, cuja toma deve ser interrompida antes da injeção de  $^{123}\text{I}$ -MIBG durante um período adequado (Ji et al., 2010, Flotats et al., 2010). Doentes que se encontram em terapêutica médica otimizada com bloqueadores  $\beta$ , inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina não requerem suspensão prévia da medicação (Agostini et al., 2009; Flotats et al., 2010; Carrió et al., 2010).

A qualidade das imagens captadas encontra-se dependente de variados factores. Por um lado, a técnica cintigráfica aplicada, desde a escolha do colimador, parâmetros de aquisição de imagens, actividade de  $^{123}\text{I}$ -MIBG injectada, a escolha da região de interesse, assim como, métodos de marcação do radiofármaco, influenciam o tipo e qualidade de imagem obtida e com isso a determinação do *HMR* (Agostini et al., 2009; Chen et al., 2011). Por outro lado, existe uma heterogeneidade normal da captação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG que se relaciona com a idade e o sexo do doente que podem ser erradamente interpretadas (Ji et al., 2010). Também, a gravidade da doença de base que condiciona uma acentuada diminuição da captação cardíaca e redução da qualidade das imagens obtidas, dificultando a interpretação das mesmas (Ji et al., 2010).

## 5. Utilização da cintigrafia cardíaca com $^{123}\text{I}$ -MIBG na insuficiência cardíaca

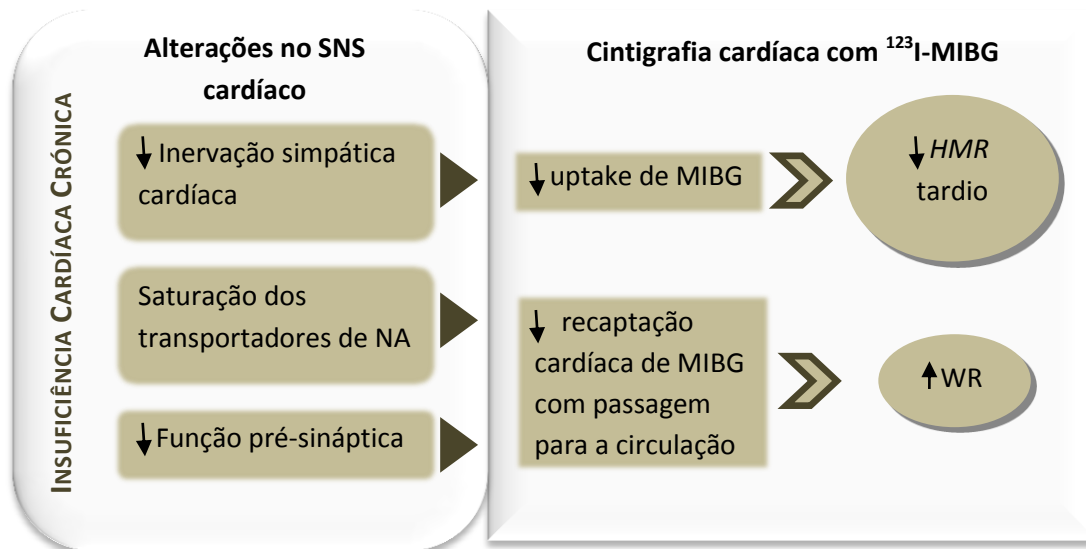
A cintigrafia cardíaca com o  $^{123}\text{I}$ -MIBG ao permitir visualizar e avaliar a função neuronal cardíaca, desde a captação até à libertação da NA dos terminais nervosos pré-sinápticos miocárdicos, parece ter um papel importante no estudo de patologias que cursam com alterações de qualquer um destes processos. Incluem-se nestas situações a insuficiência cardíaca, a diabetes mellitus, a doença isquémica cardíaca, as arritmias cardíacas, a avaliação pós-transplante cardíaco, entre outras (Ji et al., 2010; Chirumamilla et al., 2011).

Diversos estudos têm vindo a comprovar a utilidade da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG na identificação das alterações do sistema adrenérgico cardíaco que acompanham o processo fisiopatológico da insuficiência cardíaca. A avaliação destas alterações, que se manifestam por variações ao nível dos parâmetros semiquantitativos (ver figura 5) determinados através da cintigrafia (*HMR* e o *WR*), tem vindo a revelar importante valor prognóstico (Carrió et al., 2010) e de estratificação do risco (Carrió et al., 2010; Tamaki et al., 2011). Para além deste papel de estudo da condição cardíaca, a cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG permite objectivar os efeitos das intervenções terapêuticas (Goldstein et al., 2009; Ji et al., 2010), assim como ajudar na definição de uma nova estratégia de tratamento.

A insuficiência cardíaca crónica ao acompanhar-se de uma diminuição da inervação adrenérgica conduz a uma menor captação cardíaca do marcador, que ao nível das imagens planares, se traduz por uma diminuição da captação global e, portanto, um valor do *HMR* tardio menor, comparativamente com indivíduos normais. Por outro lado, ocorre uma saturação dos transportadores de NA, devido ao excesso de catecolaminas locais e/ou diminuição da função pré-sináptica, com redução da densidade de NET-1 e do *uptake* de NA, que conduz à passagem de NA para a circulação, que cintigraficamente se manifesta por um aumento do *WR* (figura 5). Portanto, de uma maneira geral, a cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -



MIBG de um doente insuficiente cardíaco crónico com alterações do SNS cardíaco revela um *HMR* tardio diminuído e um *WR* aumentado (Haider et al., 2010; Boogers et al., 2011).



**Figura 5 – Tradução cintigráfica das alterações que ocorrem no SNS cardíaco no decurso da insuficiência cardíaca crónica.** SNS – sistema nervoso simpático; MIBG – metaiodobenzilguanidina; WR – *washout rate*; NA – noradrenalina.

### 5.1. Valor prognóstico da cintigrafia com $^{123}\text{I}$ -MIBG na insuficiência cardíaca

A primeira vez que foi demonstrado o valor prognóstico da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG foi em 1992, por Merlet et al., num estudo com 90 doentes com insuficiência cardíaca com FEVE <45% e classes funcionais NYHA II, III e IV. Merlet et al., concluíram que o nível de captação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG, acedido através do *HMR*, se relacionava com a esperança de vida de um doente insuficiente cardíaco (com cardiomiopatia dilatada ou isquémica), sendo que doentes com *HMR* <1,20 apresentavam pior prognóstico, com taxas de sobrevivência menores, comparativamente com aqueles que apresentavam *HMR* >1,2. Estas observações demonstravam o importante valor prognóstico da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG que se verificou ser superior ao da FEVE (Merlet et al., 1992). Vários autores têm recentemente confirmado e demonstrado o papel da determinação dos parâmetros

cintigráficos como indicadores de prognóstico e de estratificação do risco na insuficiência cardíaca.

Uma metanálise realizada em 2008 por Verberne et al., com 18 estudos, revelou que os parâmetros semiquantitativos obtidos por cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG se apresentavam como promissores marcadores de prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca sistólica. Concluiu-se ainda, que a diminuição do *HMR* tardio se associa a maior incidência de eventos cardíacos, sem se relacionar com fenómenos de morte cardíaca, e o aumento do WR surge também associado à maior ocorrência de eventos cardíacos, incluindo a morte cardíaca (Verberne et al., 2008).

Em 2009, um estudo de Tamaki et al., com o objectivo de comparar o valor prognóstico dos parâmetros cintigráficos com o de outros marcadores, concluiu que o WR é o preditor mais poderoso de morte súbita em doentes com insuficiência cardíaca leve a moderada (Tamaki et al., 2009).

Em 2010, um estudo prospectivo com 64 doentes com insuficiência cardíaca com FEVE <45% descreveu o valor prognóstico do *HMR* na insuficiência cardíaca crónica de causa isquémica e por cardiomiopatia dilatada idiopática (Ya-min et al., 2010). O valor de *cut-off* para o *HMR* definido foi de 1,68, sendo que, doentes com *HMR* <1,68 apresentavam significativamente maior mortalidade que aqueles com valores superiores a 1,68 (15 mortes em 29 doentes com *HMR* >1,68 para 4 mortes em 36 doentes com *HMR* <1,68). Para além da descrição do *HMR* como um marcador independente do prognóstico, a longo prazo, na insuficiência cardíaca crónica, os autores concluíram que a classe funcional NYHA e o valor de FEVE em repouso não apresentavam valor prognóstico (Ya-min et al., 2010). Verificaram ainda, que a associação dos diferentes marcadores (classe funcional NYHA, a FEVE, a concentração plasmática de BNP e o *HMR* tardio) apresentava maior valor prognóstico que qualquer um deles isoladamente. O valor prognóstico dos resultados da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -

MIBG a longo prazo (follow-up de 10 anos) em comparação com parâmetros funcionais convencionais foi, ainda, estudado por Momose et al., em 86 doentes com cardiomiopatia dilatada. Concluíram que os principais critérios de mau prognóstico são a FEVE <30%, o WR > 50% e o *HMR* tardio <1,45, sendo que apenas o WR foi um indicador prognóstico independente de morte súbita (Momose et al., 2011). Assim como no estudo anterior, ficou demonstrado que a combinação de variáveis tem valor prognóstico superior ao dos parâmetros cintigráficos analisados em isolado.

Em 2010, foi publicado o primeiro grande estudo prospectivo e multicêntrico – ADMIRE-HF – que incluiu 961 doentes com insuficiência cardíaca e classe funcional da NYHA II e III. As suas conclusões vieram reforçar e confirmar o papel da cintigrafia cardíaca com <sup>123</sup>I-MIBG na avaliação da actividade adrenérgica e prognóstico da insuficiência cardíaca de causa isquémica e não isquémica (Jacobson et al., 2010). A análise primária dos dados deste estudo demonstrou que o valor do *HMR* tardio (obtido às 4 horas após injeção do marcador), em imagens planares, tem importância no estabelecimento da probabilidade de ocorrência de morte cardíaca (morte súbita ou morte por falência cardíaca). O valor de *cut-off* estabelecido foi de 1,6, sendo que os doentes com *HMR* tardio  $\geq 1,6$  apresentavam uma probabilidade de morrer, de causa cardíaca, aos 2 anos, de 1,8%, contrastando com 11,2% se *HMR* tardio fosse inferior a 1,6. Neste estudo a mortalidade foi de cerca de 20% em doentes com *HMR* tardio inferior a 1,2. Quando comparado com dois dos principais marcadores prognósticos - BNP e FEVE -, o *HMR* tardio revelou capacidade de fornecer informação complementar ao valor de BNP plasmático e FEVE para identificar doentes em maior risco de desenvolver eventos cardíacos (progressão da insuficiência cardíaca, evento arritmico potencialmente fatal e morte cardíaca) (Jacobson et al., 2010). Os outros parâmetros semiquantitativos obtidos por cintigrafia cardíaca, nomeadamente o *HMR* precoce e o WR demonstraram também associação com o risco de desenvolvimento de eventos cardíacos,

contudo o *HMR* tardio foi o único que demonstrou significância estatística e valor prognóstico independente (Jacobson et al., 2010).

Um metanálise recente, desenvolvida com base em estudos provenientes do Japão, com o objectivo de determinar o valor prognóstico dos parâmetros cintigráficos com o MIBG concluiu que a diminuição do *HMR* tardio e o aumento do WR que acompanham a insuficiência cardíaca crónica se relacionam com a ocorrência de eventos fatais (Kuwabara et al., 2011). Entre os diversos estudos analisados, foi consensual a utilização do *HMR* tardio como preditor do prognóstico em insuficiência cardíaca crónica, o que vai de encontro com os dados anteriormente referidos (Kuwabara et al., 2011).

Na definição do prognóstico da insuficiência cardíaca o modelo de Seattle é um modelo validado para a estimativa da mortalidade total de doentes com insuficiência cardíaca crónica. Um estudo de Kuramoto et al. (2011) investigou o potencial da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG em providenciar informação prognóstica adicional ao modelo de Seattle. Em 106 doentes com insuficiência cardíaca da classe NYHA I-III, com FEVE <40%, foi calculado o *score* do modelo de Seattle individual e realizadas imagens planares de cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG e foram registadas as mortes cardíacas (morte súbita cardíaca, morte por falência cardíaca e morte cardíaca de outras causas, como enfarte agudo de miocárdio) durante um *follow-up* médio de 6,8 anos (Kuramoto et al., 2011). A análise multivariada Cox revelou que o *score* obtido através do modelo de Seattle e o WR de MIBG são variáveis independentes relacionadas com o risco de morte cardíaca. Demonstrou-se ainda que o WR de MIBG providencia informação prognóstica, a longo prazo, adicional ao modelo de Seattle, e constitui o único factor capaz de predizer, de forma independente, o risco morte súbita. Assim, a combinação de ambos os parâmetros revela maior sensibilidade na identificação de doentes com insuficiência cardíaca crónica que apresentam maior risco de morte (Kuramoto et al., 2011).

As informações relativas ao valor prognóstico da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG apresentadas até este ponto aplicam-se à insuficiência cardíaca com diminuição da FEVE, mas questiona-se o papel desta técnica de neuroimagem na avaliação da insuficiência cardíaca com FEVE preservada.

Com o objectivo de estimar a utilidade da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG na avaliação do prognóstico da insuficiência cardíaca com FEVE preservada, foi realizado, por Katoh et al. (2010), um estudo prospectivo com 117 doentes com insuficiência cardíaca com FEVE  $\geq 50\%$ , nos quais foram considerados eventos, a morte (morte por agravamento da insuficiência cardíaca ou morte súbita) e o agravamento clínico com readmissão hospitalar num período de 1025 dias. Concluiu-se que à semelhança da insuficiência cardíaca com FEVE  $< 50\%$ , a patogénese da insuficiência cardíaca com FEVE  $\geq 50\%$  encontra-se relacionada com uma hiperactividade cardíaca simpática e, que por isso, os parâmetros da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG teriam um papel na definição do prognóstico destes doentes. De entre os parâmetros cintigráficos, o que revelou melhor valor prognóstico foi o WR, sendo que foi considerado o único preditor independente de eventos cardíacos futuros (Katoh et al., 2010). Apesar de FEVE dentro de valores normais, estes doentes apresentam um prognóstico reservado. Veja-se, por exemplo, no estudo de Katoh et al. (2010), dos 117 doentes, 42 (aproximadamente 36% dos doentes) sofreram eventos cardíacos durante um período de cerca de 3 anos. A cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG parece assim constituir um método útil na avaliação do prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE preservada. Estudos adicionais deverão ser realizados no sentido de determinar a aplicabilidade da cintigrafia.

## **5.2. Cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG na avaliação prévia à implantação de CDI em doentes com insuficiência cardíaca**

A morte súbita cardíaca constitui uma importante situação em doentes com insuficiência cardíaca, correspondendo a cerca de 30 a 50% dos eventos mortais em insuficiência cardíaca crónica (Adabag et al., 2010). Na maior parte dos casos ocorre por anomalias do ritmo cardíaco, principalmente devido a taquiarritmias ventriculares que degeneram em fibrilação ventricular (Turakhia et al., 2007). Estas podem ser hoje em dia prevenidas através da implantação de cardioversores-desfibriladores que estão indicados na insuficiência cardíaca associada a grave depressão da função ventricular. As arritmias no contexto da insuficiência cardíaca podem surgir como resultado da doença de base, que condiciona o estado de insuficiência cardíaca, como por exemplo, a insuficiência cardíaca que surge secundariamente ao enfarte do miocárdio, ou devido aos efeitos arritmogénicos da insuficiência cardíaca, relacionados com alterações da concentração de cálcio intracelular e anomalias do tónus simpático (Lorvidhaya et al., 2011). As alterações que ocorrem ao nível do sistema nervoso simpático cardíaco têm sido estudadas como possíveis marcadores de estratificação do risco de morte súbita, podendo com isso contribuir para uma melhor selecção de candidatos a CDI. Vários estudos têm vindo a demonstrar a capacidade da cintigrafia cardíaca com <sup>123</sup>I-MIBG em identificar doentes com maior risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares espontâneas (Akutsu et al., 2009), choques apropriados de CDI (Nagahara et al., 2008; Boogers et al., 2010) e morte súbita cardíaca (Kioka et al., 2007; Tamaki et al., 2009; Koutelou et al., 2009; Jacobson et al., 2010).

O primeiro estudo a avaliar o valor da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG na predição de morte súbita em insuficiência cardíaca foi realizado por Kioka et al (2007). Neste estudo prospectivo com 97 doentes com insuficiência cardíaca leve a moderada, com FEVE <40%, foi demonstrada a existência de uma associação entre os parâmetros cintigráficos e a morte súbita

cardíaca (Kioka et al., 2007) Apenas o WR de MIBG foi identificado como preditor independente de morte súbita, comparativamente com o *HMR*, a FEVE e classe funcional NYHA. Mais tarde, outros estudos vieram confirmar estas evidências e o WR tem vindo a ser demonstrado como um importante preditor de eventos arrítmicos ventriculares (Koutelou et al., 2009) e morte súbita cardíaca (Tamaki et al., 2009; Kuramoto et al., 2011; Momose et al., 2011).

Os estudos que têm como objectivo estudar fenómenos de morte súbita são de difícil definição já que esta constitui um acontecimento inesperado e cuja causa nem sempre é possível de esclarecer. Para contornar este problema os estudos que pretendem analisar situações arrítmicas potencialmente fatais poderão ser desenhados em doentes que se encontram em terapêutica profilática com CDI. Com base neste princípio, realizaram-se múltiplos estudos com o objectivo de identificar o papel da cintigrafia cardíaca na avaliação do risco de taquiarritmias ventriculares (Koutelou et al., 2009) e morte súbita (Nagahara et al., 2008; Boogers et al., 2010; Nishisato et al., 2010).

Nagahara e os seus colegas (2008), num estudo prospectivo com 54 doentes com cardioversores-desfibrilhadores implantados, observaram que o *HMR* apresentava capacidade para prever choques e para estratificar o risco em morte súbita cardíaca, independentemente da FEVE e da concentração plasmática de BNP. Por outro lado, a actividade do MIBG, determinada por cintigrafia cardíaca, permitia identificar doentes em elevado e baixo risco de desenvolver eventos cardíacos (morte súbita e taquiarritmias ventriculares que conduzem a choques apropriados), falhando na identificação dos doentes de risco intermédio. Esta lacuna era colmatada pela associação dos parâmetros cintigráficos com outros marcadores, nomeadamente a concentração plasmática de BNP e a FEVE (Nagahara et al., 2008). Assim, Nagahara et al. definiram 3 variáveis que contribuíssem para identificar doentes com maior risco de morte súbita cardíaca, nos quais a terapêutica com cardioversor desfibrilhador

implantado estaria indicada: *HMR* (*cut-off* de 1,95); concentração plasmática de BNP (*cut-off* de 187pg/mL) e FEVE (*cut-off* de 50%) (Nagahara et al., 2008). A evidência de que o *HMR* tardio poderá ser um bom marcador de risco de morte súbita em doentes com insuficiência cardíaca foi também demonstrada no estudo ADMIRE-HF, publicado em 2010. Neste estudo multicêntrico Jacobson et al. observaram que eventos arrítmicos, incluindo eventos arrítmicos não fatais e morte súbita, foram mais frequentes em doentes com *HMR* tardio inferior a 1,60.

Para além do reconhecimento de que o comprometimento da actividade nervosa simpática miocárdica contribui para eventos arritmogénicos e de morte súbita, em doentes com insuficiência cardíaca, um outro fenómeno que se relaciona é a existência de alterações na perfusão e inervação do tecido miocárdico. Encontra-se relatado que a heterogeneidade regional da perfusão e inervação simpática intervém na génese de fenómenos arrítmicos, principalmente em doentes com história de cardiopatia isquémica (Chirumamilla et al., 2011). Um estudo prospectivo recente de Nishisato et al. (2010) investigou as implicações prognósticas da cintigrafia cardíaca com <sup>123</sup>I-MIBG em associação com estudos de perfusão miocárdica, confirmando a existência de uma relação do comprometimento da inervação e da perfusão miocárdica com eventos arrítmicos e morte súbita. Estes dados indicam que a combinação de técnicas de avaliação da perfusão e da inervação adrenérgica contribuem para identificar doentes em maior risco de taquiarritmias e morte súbita.

O valor prognóstico dos parâmetros derivados de imagens planares da cintigrafia cardíaca com <sup>123</sup>I-MIBG encontra-se relatado em múltiplos estudos. Pelo contrário, as imagens de SPECT são pouco estudadas havendo poucas referências quanto ao seu uso na avaliação da inervação simpática cardíaca e seu valor preditivo. Um estudo recente desenvolvido por Boogers et al. (2010) avaliou o papel da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG na previsão de arritmias ventriculares em doentes propostos para tratamento com cardioversor desfibrilhador implantado. Antes da colocação do dispositivo, foram obtidas imagens planares



e de SPECT da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG dos 116 doentes envolvidos. Boogers et al. observaram que a desinervação simpática cardíaca observada nas imagens de SPECT era preditiva de arritmias ventriculares permitindo melhorar a estratificação do risco de morte por arritmias em doentes com indicação para implantação de cardioversor desfibrilhador. Com este estudo surge então um possível novo critério prognóstico: a desinervação miocárdica traduzida pela extensão do defeito do MIBG nas imagens de SPECT (Boogers et al., 2010).

## Conclusão

A insuficiência cardíaca é uma patologia de elevada prevalência e incidência a nível mundial. Apesar de grandes progressos terapêuticos e de intervenções profiláticas que contribuíram para melhorar a qualidade de vida de doentes insuficientes cardíacos, a mortalidade associada é significativa. A morte súbita cardíaca constitui uma das principais causas de mortalidade e ocorre sobretudo como consequência de eventos arrítmicos fatais que surgem num contexto de hiperactividade adrenérgica cardíaca. Existem diversas técnicas que permitem avaliar e estudar a função do sistema nervoso simpático no coração, de entre elas, a cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Diversos estudos apontam-na como um instrumento útil na identificação de doentes que apresentam maior comprometimento da função simpática, indicando o seu potencial valor como marcador de estratificação de risco de morte súbita em insuficiência cardíaca. O seu valor prognóstico é maior quando utilizada em associação com outros índices conhecidos. Tem-se tornado evidente o contributo dos parâmetros cintigráficos, sobretudo aqueles obtidos através de imagens planares, no aumento da eficácia e valor prognóstico dos marcadores clássicos, o que acarreta implicações importantes, nomeadamente na definição de uma estratégia terapêutica e particularmente no reconhecimento de doentes que beneficiam de tratamento com CDI.

O papel da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG tem sido descrito sobretudo em situações de insuficiência cardíaca sistólica, contudo, a função do sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca com FEVE preservada não se encontra tão bem estabelecida. Apesar de resultados promissores, estudos adicionais, no sentido de investigar o papel e a utilidade da cintigrafia cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG na avaliação prognóstica e terapêutica deste tipo particular de insuficiência cardíaca, serão necessários.

## Conclusion

Heart failure is a disease of high worldwide prevalence and incidence. Besides great progresses in prophylactic and therapeutic interventions, that helped to improve the quality of life in heart failure patients, is associated with significant mortality. Sudden cardiac death is a major cause of mortality and occurs mainly as a result of fatal arrhythmic events arising in the context of cardiac adrenergic hyperactivity. There are several techniques for assessing and studying the function of the sympathetic nervous system in the heart, such as cardiac scintigraphy with <sup>123</sup>I-MIBG. Several studies indicate it as a useful tool in identifying patients who have greater impairment of sympathetic function, indicating its potential value as a marker for risk stratification of sudden death in heart failure. The prognostic value is greater when it is utilized in combination with other known markers. It has become clear that scintigraphic parameters, especially those obtained from planar images, in increasing the efficiency and prognostic value of classical markers, which carries implications, particularly in the definition of a therapeutic strategy and particularly in the recognition of patients who benefit from treatment with CDI.

The role of cardiac scintigraphy with <sup>123</sup>I MIBG has been described essentially in situations of systolic heart failure, however, the role of the sympathetic nervous system in heart failure with preserved LVEF is not so well established. Despite promising results, additional studies, to investigate the role and usefulness of cardiac scintigraphy with <sup>123</sup>I-MIBG in the prognostic evaluation and treatment of this particular type of heart failure, will be needed.

## Referências bibliográficas

1. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ (2010) Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 7(4): 216-25.
2. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS (2009) Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 87: 493–514.
3. Agostini D, Carrio I, Verberne HJ (2009) How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Med Mol Imaging* 36: 555-559.
4. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Li H, Kawamura M, Asano T, Tanno K, Shinozuka T, Kobayashi Y (2009) The significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. *J Nucl Med* 50: 61–67.
5. Banna M, Indik JH (2011) Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Patients with Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 13(6): 517-27.
6. Boogers MJ, Borleffs CJW, Henneman MM, Bommel RJ, Ramshorst J, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ (2010) Cardiac Sympathetic Denervation Assessed With 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients. *JACC* 55(24): 2769-77.
7. Boogers MJ, Fukushima K, Bengel FM, Bax JJ (2011) The role of nuclear imaging in the failing heart: myocardial blood flow, sympathetic innervations, and future applications. *Heart Fail Rev* 16: 411-423.

8. Cambão MS, Moreira AFL (2009) Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crónica. *Rev Port Cardiol* 28(4): 439-471.
9. Carneiro AV (2008) A Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica por Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo: Revisão Científica. I. Introdução. *Rev Port Cardiol* 27(6): 851-856.
10. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J Camici PG (2010) Cardiac Sympathetic Imaging With mIBG in Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging* 3(1): 92-100.
11. Charkoudian N, Rabbitts JA (2009) Sympathetic Neural Mechanisms in Human Cardiovascular Health and Disease. *Mayo Clin Proc.* 84(9): 822-830.
12. Chen GP, Caldwell JH (2009) Evaluating Presynaptic and Postsynaptic Innervation in Heart Failure. *Current Cardiology Reports* 11: 141–147.
13. Chen PS, Choi EK, Zhou S, Lin SF, Chen LS (2010). Cardiac neural remodeling and its role in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 7(10): 1512–1513.
14. Chen W, Cao Q, Dilsizian V (2011). Variation of Heart-to-Mediastinal *Ratio* in <sup>123</sup>I-mIBG Cardiac Sympathetic Imaging: Its Affecting Factors and Potential Corrections. *Curr Cardiol Rep* 13: 132-137.
15. Chirumamilla A, Travin MI (2011) Cardiac Applications of <sup>123</sup>I-mIBG Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 41(5): 374-387.
16. Chugh SS (2010) Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol.* 7(6): 318-326.
17. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of

- Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure* (10):933-89.
18. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, Gillion AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlantky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 51: 1-62.
19. Esler M (2010) The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* 108: 227–237.
20. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JH, Tinsley R (2009) Harrison Medicina Interna. 17ª Edição. Parte IX Doenças do Sistema Cardiovascular, Seção 4 Doenças do coração, Capítulo 227, pp1443-455. São Paulo: McGraw-Hill.
21. Floras JS (2009) Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure: Clinical Implications of an Updated Model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 375-385.
22. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Guludec D, Marcassa C, Schaffers , Somsen A, Unlu M, Verberne HJ (2010) Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 1802-1812.
23. Gaddam KK, Jarreau T, Ventura H (2011) Developments in Heart Failure 2010. *Congest Heart Fail.*17: 92–100.

24. Gerson MC, Abdallah M, Muth JN, Costea AI (2010) Will Imaging Assist in the Selection of Patients With Heart Failure for an ICD?. *JACC: Cardiovascular Imaging* 3(1): 101-10.
25. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP (2008) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death : A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 118: 1497-1518.
26. Guimarães GV, Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA (2011) Behavior of Central and Peripheral Chemoreflexes in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 96(2): 161-167.
27. Haider N, Baliga RR, Chandrashekhar Y, Narula J (2010) Adrenergic Excess, h NET1 Down-Regulation, and Compromised mIBG Uptake in Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging* 3(1): 71-5.
28. Hildreth V, Anderson RH, Henderson DJ (2009) Autonomic Innervation of the Developing Heart: Origins and Function. *Clinical Anatomy* 22: 36-46.
29. Houmsse M, Franco V, Abraham WT (2011) Epidemiology of sudden cardiac death in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 7(2): 147-55.
30. Howlett JG (2011) Acute Heart Failure: Lessons Learned So Far. *Can J Cardiol.* 27(3):284-95.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko P, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, 2005 Writing Committee Members. (2009) 2009 Focused Update

Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* 119: e391-e479.

32. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J, Investigators ADMIRE-HF (2010) Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine 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.* 55(20):2212-21.
33. Ji SY, Travin MI (2010) Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervations. *Journal of Nuclear Cardiology* 17(4): 655-66.
34. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D, Arimoto T, Netsu S, Funayama A, Ishino M, Niizeki T, Nishiyama S, Takahashi H, Miyashita T, Miyamoto T, Ntobe J, Watanabe T, Kubota I (2010) Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med* 24: 679-686
35. Kazik A, Wilczek K, Poloński L (2010) Management of diastolic heart failure. *Cardiology Journal* 17(6): 558–565.
36. Kioka H, Yamada T, Mine T, Morta T, Tsukamoto Y, Tamaki S, Masuda M, Okuda K, Hori M, Fukunami M (2007) Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart* 93: 1213-1218.
37. Klein HU, Ferrari GM (2010) Vagus nerve stimulation: A new approach to reduce heart failure. *Cardiology Journal* 17(6): 638-643.
38. Koutelou M, Katsikis A, Flevari P, Theodorakis G, Livanis E, Georgiadis M, -voudris V, Kremastinos D (2009) Predictive value of cardiac autonomic indexes and MIBG



*washout* in ICD patients with mild to moderate heart failure. *Ann Nucl Med* 23: 677-684

39. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, Tanaka K, Iwasaki Y, Yasui T, Ueda H, Okada T, Kawasaki M, Levy WC, Komuro I, Fukunami M (2011) Usefulness of cardiac iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging to improve prognostic power of Seattle heart failure model in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 107(8): 1185-90.
40. Kuwabara Y, Tamaki N, Nakata T, Yamashina S, Yamazaki J (2011). Determination of the survival rate in patients with congestive heart failure stratified by <sup>123</sup>I-MIBG imaging: a meta-analysis from the studies performed in Japan. *Ann Nucl Med.* 25(2): 101-7.
41. Lázaro IJS, Pérez OC, Llorca CR, Bonet LA, Tello MJS, Dolz LM, Mateo AN, Sanz AS (2011) Autonomic nervous system dysfunction in advanced systolic heart failure. *International Journal of Cardiology* 152: 83–87.
42. Levy WC, Mozaffarian D, Linke DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M (2006) The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 113: 1424-1433.
43. Lopera G, Curtis AB (2009) Risk Stratification for Sudden Cardiac Death: Current Approaches and Predictive Value. *Current Cardiology Reviews* 5: 56-64.
44. Lorvidhaya P, Addo K, Chodosh A, Iyer V, Lum J, Buxton AE (2011) Sudden cardiac death risk stratification in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 7(2): 157-74.
45. Malpas SC (2010) Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiol Rev* 90: 513–557.

46. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S (2010) Clinical use of nuclear cardiology in the assessment of heart failure. *World J Cardiol.* 2(10): 344-356.
47. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé J, Moysé D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisançe D, Castaigne A, Syrota A (1992) Prognostic Value of Cardiac Metiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Heart Failure. *The Journal of Nuclear Medicine* 33(4): 471-477
48. Momose M, Okayama D, Nagamatsu H, Kondo C, Hagiwara N, Sakai S (2011) Long-term prognostic stratification by a combination of (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med.* 25(6): 419-24.
49. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, Shimoshige S, Uno K, Tsuchihashi K, Shimamoto K (2008) Predicting the Need for an Implantable Cardioverter Defibrillator Using Cardiac Metaiodobenzylguanidine Activity Together with Plasma Natriuretic Peptide Concentration or Left Ventricular Function. *J Nucl Med* 49: 225–233.
50. Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, Doi T, Yamamoto H, Nagahara D, Shimoshige S, Yuda S, Tsuchihashi K, Shimamoto K (2010) Impaired Cardiac Sympathetic Innervation and Myocardial Perfusion Are Related to Lethal Arrhythmia: Quantification of Cardiac Tracers in Patients with ICDs. *J Nucl Med* 51: 1241-1249.
51. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR (2010) Chronic Heart Failure: Contemporary Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 85(2): 180-195.
52. Richards AM, Lam C, Wong RC, Ping C (2011) Heart Failure: A Problem of Our Age. *Annals Academy of Medicine*, Vol. 40 No. 9.

53. Rocca HPB, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM (2001) Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *European Heart Journal* 22: 1136–1143.
54. Schwartz PJ, Ferrari GM (2011) Sympathetic–parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev* 16:101–107.
55. Sinescu C, Axente L (2010) Heart failure – concepts and significance. Birth of a prognostic model. *Journal of Medicine and Life* 3(4): 421-429.
56. Strauss HW, Johnson MN, Schöder H, Tamaki N (2010) Metaiodobenzylguanidine Imaging Comes of Age. *Journal of the American College of Cardiology* 55(20): 2222-4
57. Swedberg K, Kjeksus J (1988) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 62(2): 60A-66A.
58. Tamaki N, Yoshinaga K (2011) Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *Journal of Nuclear Cardiology* 18(1): 135-43.
59. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, Masuda M, Okuda K, Iwasaki Y, Yasui T, Hori M, Fukunami M (2009) Cardiac Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Sudden Cardiac Death Independently of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JACC* 53(5): 426-35.
60. Thomas GD (2011). Neural control of the circulation. *Adv Physiol Educ* 35: 28–32.
61. Travin MI (2009) Cardiac Neuronal Imaging at the Edge of Clinical Application. *Cardiol Clin* 27: 311–327.

62. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J (2009) The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54: 1747-1762.
63. Turakhia M, Tseng ZH (2007) Sudden Cardiac Death: Epidemiology, Mechanisms, and Therapy. *Curr Probl Cardiol* 32: 501-546.
64. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen AG, Eck-Smit BLF (2008) Prognostic value of myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *European Heart Journal* 29: 1147-1159.
65. Verberne HJ, Somsen GA, Eck-Smit BLF (2009) <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine in patients with chronic heart failure: technical aspects, conceptual issues, and future prospects. *Nuclear Medicine Communications* 30: 411-414.
66. Workman AJ (2010) Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 381(3): 235–249.
67. Ya-min CAO, Patrick J, François F (2010) Long-term prognostic value of analysis of sympathetic drive by myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylganidine scintigraphy in chronic heart failure. *Chinese Med Journal* 123(15): 2023-2027.
68. Zipes DP (2008) Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: Role of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75(2): S94-6.