



ARTIGO ORIGINAL

Utilização da cintigrafia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na estratificação do risco de morte súbita na insuficiência cardíaca

Marta Inês Martins da Silva^{a,*}, Maria João Vidigal Ferreira^b, Ana Paula Morão Moreira^c

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 24 de setembro de 2012; aceite a 1 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 2 de junho de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Cintigrafia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina;
Insuficiência cardíaca;
Morte súbita cardíaca;
Arritmias cardíacas;
Sistema nervoso simpático

Resumo A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um falso neurotransmissor análogo da noradrenalina, captada essencialmente por um mecanismo de transporte de tipo 1 na membrana celular dos neurónios adrenérgicos pré-sinápticos, acumulando-se em grânulos de armazenamento de catecolaminas. Como praticamente não é metabolizada, a sua marcação com um radioisótopo (iodo-123) permite, através de imagens cintigráficas, avaliar de forma não invasiva o *status* funcional da inervação simpática de órgãos com importante componente adrenérgico, incluindo o coração. A sua aplicabilidade em cardiologia nuclear tem vindo a ser estudada e parece revelar importância na avaliação de patologias como a doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita.

A insuficiência cardíaca é um problema à escala global, com uma prevalência estimada nos países desenvolvidos de 2%. Apresenta uma mortalidade elevada, sendo a morte súbita cardíaca a principal causa. A disfunção do sistema nervoso autónomo, nomeadamente a hiperatividade simpática, que acompanha a insuficiência cardíaca crónica, relaciona-se com a remodelação progressiva do miocárdio, o declínio da função ventricular esquerda e o agravamento dos sintomas, participando no desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita.

Dado que a cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG permite a identificação de alterações do sistema adrenérgico cardíaco, questiona-se o seu papel na obtenção de informação diagnóstica e prognóstica em doentes com insuficiência cardíaca.

Pelo interesse e a atualidade do assunto, pareceu-nos oportuno rever os dados publicados sobre a utilização da cintigrafia com ¹²³I-MIBG na estratificação do risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: martainesilva@gmail.com (M.I. Martins da Silva).

KEYWORDS

Iodine-123-
metaiodoben-
zylguanidine
scintigraphy;
Heart failure;
Sudden cardiac
death;
Cardiac arrhythmias;
Sympathetic nervous
system

Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure

Abstract Metaiodobenzylguanidine (MIBG) is a false neurotransmitter noradrenaline analogue that is taken up by the 'uptake 1' transporter mechanism in the cell membrane of presynaptic adrenergic neurons and accumulates in catecholamine storage vesicles. Since it is practically unmetabolized, it can be labeled with a radioisotope (iodine-123) in scintigraphic exams to noninvasively assess the functional status of the sympathetic innervation of organs with a significant adrenergic component, including the heart. Studies of its application in nuclear cardiology appear to confirm its value in the assessment of conditions such as coronary artery disease, heart failure, arrhythmias and sudden death.

Heart failure is a global problem, with an estimated prevalence of 2% in developed countries. Sudden cardiac death is the main cause of its high mortality. The autonomic nervous system dysfunction, including sympathetic hyperactivity, that accompanies chronic heart failure is associated with progressive myocardial remodeling, declining left ventricular function and worsening symptoms, and contributes to the development of ventricular arrhythmias and sudden death.

Since 123I-MIBG cardiac scintigraphy can detect changes in the cardiac adrenergic system, there is considerable interest in its role in obtaining diagnostic and prognostic information in patients with heart failure.

In this article we present a literature review on the use of 123I-MIBG scintigraphy for risk stratification of sudden death in patients with heart failure.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma síndrome clínica com uma prevalência mundial estimada de 2 a 3%¹. Em Portugal, a prevalência global é de 4,36%, aumentando com a idade, sendo que, acima dos 80 anos, se estima uma prevalência de 16,14%². Apesar dos avanços registados ao nível da terapêutica e controlo, o número de doentes com IC tem aumentado, acompanhando o envelhecimento da população dos países desenvolvidos³.

A IC sistólica surge na sequência de um evento que lesa o miocárdio e que se acompanha de um declínio da função cardíaca que ativa mecanismos compensatórios fundamentais à preservação da homeóstase cardiovascular que, numa fase inicial, contribuem para a manutenção da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e débito cardíaco (DC), mantendo o doente assintomático^{3,4}. Os principais sistemas envolvidos são o eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e as citocinas, que, quando cronicamente ativados, determinam consequências estruturais e de *performance* cardíacas, que acompanham a progressão da doença⁴. A ativação crónica destes sistemas condiciona hipertrofia e apoptose dos miócitos, proliferação fibroblástica e acumulação intersticial de colagénio, promovendo a remodelagem miocárdica e a disfunção contrátil cardíaca, que condicionam a diminuição do volume de ejeção³. Consequentemente, aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de arritmias e morte súbita⁵. Por outro lado, na IC diastólica, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) encontra-se preservada, estando em causa a disfunção diastólica^{1,3,6}.

A morte súbita cardíaca (MSC) constitui umas das principais causas de mortalidade associada à IC⁷, correspondendo

a cerca de 30 a 50% de todas as mortes⁸. Na sua origem encontram-se sobretudo as alterações rítmicas como a taquicardia ventricular (TV), a fibrilhação ventricular (FV) e as bradiaritmias, nas quais o sistema nervoso autónomo (SNA) apresenta um papel central^{9,10}. De facto, tem vindo a ser demonstrado que os efeitos eletrofisiológicos e potencialmente arritmogénicos das catecolaminas são uma das principais causas de TV e morte súbita em doentes com disfunção autonómica e hiperatividade simpática¹¹.

Os efeitos pró-arrítmicos da IC, relacionados com alterações na concentração de cálcio intracelular e do *tónus* do SNA, predispõem a taquiaritmias e as bradiaritmias que podem culminar em paragem cardíaca e morte súbita¹². Nas primeiras, a sequência elétrica mais comum corresponde a TV que degenera em FV, situações mais frequentemente observadas no contexto de cardiopatias dilatadas e disfunção ventricular com FEVE diminuída¹³.

Atualmente, a decisão de implantar um cardioversor desfibrilhador (CDI) depende do valor da FEVE e da classe funcional da IC, que são os parâmetros mais utilizados para definir o risco de MSC¹⁴. A sua aplicação tem implicações importantes. Por um lado, o risco de morte por arritmias não é igual em doentes com o mesmo valor de FEVE; por outro lado, doentes com FEVE muito baixa apresentam maior risco para morte não arrítmica e, por isso, não beneficiam de CDI¹². Acredita-se que apenas um terço das MSC apresenta um comprometimento da FEVE que se enquadra nos critérios atuais para tratamento profilático com CDI¹⁵. Além disso, cerca de dois terços dos doentes que poderiam beneficiar de terapêutica profilática acabam por ser vítimas de MSC, dado que os valores de FEVE não se enquadram nos critérios¹⁰. Assim, conclui-se que a FEVE é um marcador de risco de morte súbita insuficiente, o que permite explicar o aumento

da prevalência de morte súbita apesar da terapêutica com CDI. Surge, portanto, a necessidade de encontrar novos marcadores mais eficazes e específicos para a estratificação do risco de morte súbita e que permitam uma melhor seleção dos candidatos à terapêutica com CDI. A utilização da cintigrafia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) tem sido amplamente analisada neste sentido.

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) resulta da modificação química da guanetidina, um falso neurotransmissor análogo da noradrenalina (NA)¹⁶, que é captada pelos neurónios adrenérgicos pré-sinápticos por um mecanismo de transporte do tipo 1 (processo ativo, mediado por proteína, sódio e energia, dependente de temperatura)^{16,17}. Depois de captado, o MIBG é transportado para vesículas de armazenamento de catecolaminas¹⁷ e, como não é metabolizado pela monoamino-oxidase (MAO) ou pela catecol-O-metiltransferase (COMT), mantém uma concentração citoplasmática mais elevada do que a NA¹⁶. Desta forma, quando combinado com um composto radioativo, as imagens cintigráficas de captação e *washout* do MIBG permitem a caracterização da função simpática cardíaca e a integridade dos neurónios adrenérgicos¹⁸. A marcação do MIBG com o iodo-123 (^{123}I) permite obter, através de câmaras gama, e de forma minimamente invasiva, imagens planares ou tomográficas (*single photon emission computed tomography* [SPECT]) e é através destas que são calculados 2 parâmetros semiquantitativos fundamentais – relação coração/mediastino (*heart-mediastinum ratio* [HMR]) e *washout rate* do miocárdio (WR)¹⁹. Estes parâmetros podem refletir diretamente a libertação de NA das terminações nervosas e a sua recaptação (*uptake-1*), verificando-se que a concentração local de NA na fenda sináptica aumenta quando há aumento do WR e/ou diminuição do HMR¹⁸.

Modificações no sistema nervoso simpático cardíaco e imagens com iodo-123-metaiodobenzilguanidina

A ICC acompanha-se de uma hiperatividade do SNS, cerca de 50 vezes superior ao normal, que constitui um mecanismo compensatório para o défice funcional cardíaco que acompanha esta síndrome^{20,21}. A ativação do SNS constitui uma resposta hemodinâmica de defesa, que é fundamental numa fase inicial de IC, 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 elétrica com progressiva deterioração funcional². O aumento da atividade adrenérgica cardíaca acompanha-se de um aumento da concentração de NA. Numa fase inicial de IC, o aumento da NA é local²¹. Com a progressão da doença, o aumento excessivo da NA nas fendas sinápticas esgota a capacidade de ligação aos recetores e de recaptação, o que promove o *outflow* de NA do coração para os tecidos periféricos, contribuindo para o aumento da sua concentração plasmática²¹.

A hiperatividade adrenérgica, a longo prazo, contribui também para uma dessensibilização e redução significativa da expressão dos transportadores, o que conduz ao aumento dos níveis de NA sináptica²² e ao esgotamento das

vesículas de armazenamento de NA²³, ocorrendo o declínio da inervação simpática miocárdica²⁰. Com a redução da concentração de catecolaminas miocárdicas surge também a dessensibilização seletiva dos recetores β -adrenérgicos²³, com alteração da relação entre os adrenorecetores $\beta 1$ e $\beta 2$ ⁴, no sentido da diminuição da densidade de recetores $\beta 1$ e aumento dos $\beta 2$ e $\beta 3$ (cerca de 2 a 3 vezes o normal)²⁴. De uma forma geral, as alterações que ocorrem na densidade e atividade dos recetores β -adrenérgicos promovem a hiperplasia fibroblástica, a apoptose de cardiomiócitos e a instabilidade elétrica²⁴.

O excesso de catecolaminas miocárdicas altera os mecanismos eletrofisiológicos, promovendo oscilações dos potenciais de membrana com alterações da condução elétrica e a promoção de mecanismos de reentrada que alteram a excitabilidade cardíaca e predispõem à ocorrência de taquiarritmias fatais²⁵.

Um estudo desenvolvido por Rocca et al. estudou a associação da hiperatividade simpática cardíaca à morte súbita e ao agravamento da IC em doentes com disfunção sistólica²⁶. Concluiu que o aumento da atividade adrenérgica se associa a pior prognóstico e constitui um fator de risco para a ocorrência de morte súbita²⁶. O aumento de NA armazenada nos cardiomiócitos, a concentração de NA arterial e o excesso de NA corporal foram ainda considerados importantes fatores de risco para MSC²⁶.

A cintigrafia cardíaca com ^{123}I -MIBG permite, através da análise da sua captação e *washout*, a caracterização da integridade neuronal e a função simpática do coração^{18,19}, dado que, 3 a 4 h após a injeção intravenosa do composto marcado radioativamente, é possível obter imagens que traduzem a sua captação neuronal.

As imagens precoces, obtidas 15 a 30 min após injeção de ^{123}I -MIBG, caracterizam a captação intersticial, enquanto as imagens tardias representam a captação neuronal, sendo, por isso, as mais utilizadas para análise e interpretação²⁷. A interpretação das imagens consiste na avaliação da captação global de ^{123}I -MIBG nas imagens planares e do seu *washout*, entre as imagens precoce e tardia. Para tal, são calculados 2 índices semiquantitativos – a HMR e o WR.

O HMR obtido a partir das imagens tardias constitui a medida padrão da captação de ^{123}I -MIBG, refletindo a distribuição relativa dos terminais nervosos simpáticos cardíacos¹⁹. Para o seu cálculo, define-se uma região de interesse sobre o coração, a parede do ventrículo esquerdo, e outra no terço superior do mediastino. Nas imagens planares tardias, determina-se a contagem média por pixel dessas regiões, dividindo-se o valor da contagem cardíaca pela mediastínica¹⁹. O valor normal varia entre 1,8 e 2,8 (média $2,2 \pm 0,3$), revelando localização miocárdica predominante do MIBG que ocorre em corações normais²⁷. Uma captação cardíaca diminuída traduz-se por uma redução do HMR que revela menor densidade de recetores adrenérgicos cardíacos²⁷. O HMR calculado através das imagens precoces reflete provavelmente a integridade dos neurónios adrenérgicos pré-sinápticos, enquanto o HMR tardio retrata a função neuronal desde a captação até à libertação de ^{123}I -MIBG das vesículas de armazenamento dos terminais nervosos²⁸. O WR miocárdico de ^{123}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

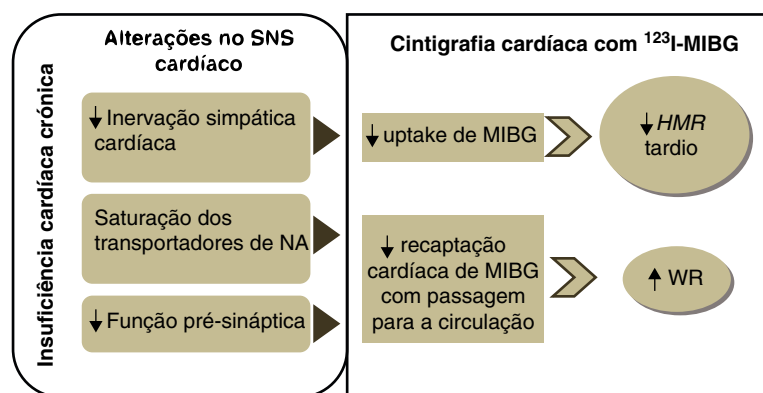


Figura 1 Tradução cintigráfica das alterações que ocorrem no SNS cardíaco no decurso da insuficiência cardíaca crónica. NA: noradrenalina; MIBG: metaiodobenzilguanidina; SNS: sistema nervoso simpático; WR: *washout rate*.

forma, representa a capacidade de o miocárdio reter MIBG, dependente da integridade neuronal e do tónus simpático miocárdico¹⁹.

Diversos estudos têm vindo a comprovar a utilidade da cintigrafia com ¹²³I-MIBG na identificação das alterações do sistema adrenérgico cardíaco que acompanham o processo fisiopatológico da IC. A avaliação destas alterações, que se manifestam por variações a nível dos parâmetros semiquantitativos (Figura 1) determinados através da cintigrafia, tem vindo a revelar importante valor prognóstico⁷ e de estratificação do risco^{7,18}. Para além deste papel de estudo da condição cardíaca, a cintigrafia com ¹²³I-MIBG permite objetivar os efeitos das intervenções terapêuticas¹⁶, assim como ajudar na definição de uma nova estratégia de tratamento.

Valor prognóstico da cintigrafia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na insuficiência cardíaca

A primeira vez que foi demonstrado o valor prognóstico da cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG foi em 1992, por Merlet et al., num estudo com 90 doentes com IC com FEVE < 45% e classes funcionais NYHA II, III e IV²⁹. Merlet et al., concluíram que o nível de captação de ¹²³I-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 > 1,2²⁹. Estas observações demonstravam o importante valor prognóstico da cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG, que se verificou ser superior ao da FEVE²⁹. Vários autores têm recentemente confirmado e demonstrado o papel da determinação dos parâmetros cintigráficos como indicadores de prognóstico e de estratificação do risco na IC.

Uma meta-análise realizada em 2008 por Verberne et al., com 18 estudos, revelou que os parâmetros semiquantitativos obtidos por cintigrafia com ¹²³I-MIBG pareciam marcadores promissores de prognóstico em doentes com IC sistólica³⁰. Concluíram ainda que a diminuição do HMR tardio se associava à maior incidência de eventos cardíacos, sem se relacionar com fenómenos de morte cardíaca, e o aumento do WR surgia também associado à maior ocorrência de eventos cardíacos, incluindo a morte cardíaca³⁰.

Em 2009, um estudo de Tamaki et al., com o objetivo de comparar o valor prognóstico dos parâmetros cintigráficos com o de outros marcadores, demonstrou que o WR é o preditor mais poderoso de morte súbita em doentes com IC leve a moderada (Tabela 1)³¹.

Em 2010, um estudo prospetivo com 64 doentes com IC com FEVE < 45% comprovou o valor prognóstico do HMR na IC crónica de causa isquémica e por cardiomiopatia dilatada idiopática³². O valor de *cut-off* para o HMR definido foi de 1,68, sendo que doentes com HMR < 1,68 apresentavam significativamente maior mortalidade do que aqueles com valores superiores a 1,68 (15 mortes em 29 doentes com HMR

Tabela 1 Risco de morte súbita e/ou morte cardíaca e/ou choque cardiogénico atribuído à disfunção do SNA em doentes com insuficiência cardíaca

	Número de doentes	FEVE	Follow-up	HR (95% IC) - Análise univariada de Cox	
				HMR tardio	WR
Kioka et al. (2007) ⁴⁰	97	< 40%	65 meses	0,065 (0,010-0,426)	1,057 (1,023-1,091)
Tamaki et al. (2009) ³¹	106	< 40%	65 ± 31 meses	0,131 (0,034-0,511)	1,045 (1,017-1,074)
Kuramoto et al. (2010) ³⁶	106	< 40%	6,8 ± 3,5 anos	0,089 (0,019-0,412)	1,052 (1,022-1,082)

FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; HMR - relação coração - mediastino; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; WR: *washout rate*.

> 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 IC crónica, os autores concluíram que a classe funcional NYHA e o valor de FEVE em repouso não se relacionaram com o prognóstico³². 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 do que qualquer um deles isoladamente³². O valor prognóstico dos resultados da cintigrafia com ¹²³I-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 dilatada³³. 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 súbita³³. 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 prospetivo e multicêntrico – ADMIRE-HF – que incluiu 961 doentes com IC e classe funcional da NYHA II e III. As suas conclusões vieram reforçar e confirmar o papel da cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG na avaliação da atividade adrenérgica e no prognóstico da IC de causa isquémica e não isquémica³⁴. A análise primária dos dados deste estudo demonstrou que o valor do HMR tardio (obtido às 4 h 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 2 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 IC, evento arritmico potencialmente fatal e morte cardíaca)³⁴. 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 independente³⁴.

Uma meta-análise recente, que teve por base estudos realizados no Japão, com o objetivo 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 IC crónica se relacionam com a ocorrência de eventos fatais³⁵. Entre os diversos estudos analisados, foi consensual a utilização do HMR tardio como preditor do prognóstico em IC crónica, o que vai ao encontro dos dados anteriormente referidos³⁵.

Na definição do prognóstico da IC, o modelo de Seattle é um modelo validado para a estimativa da mortalidade total de doentes com IC crónica. Um estudo de Kuramoto et al. (2011) investigou o potencial da cintigrafia com ¹²³I-MIBG em providenciar informação prognóstica adicional ao modelo de Seattle³⁶. Em 106 doentes com IC da classe NYHA

I-III, com FEVE < 40%, foi calculado o *score* do modelo de Seattle individual e realizadas imagens planares de cintigrafia com ¹²³I-MIBG e foram registadas as mortes cardíacas (MSC, morte por falência cardíaca e morte cardíaca de outras causas, como enfarte agudo de miocárdio) durante um *follow-up* médio de 6,8 anos³⁶. 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 fator capaz de prever, de forma independente, o risco de morte súbita. Assim, a combinação de ambos os parâmetros revela maior sensibilidade na identificação de doentes com IC crónica que apresentam maior risco de morte³⁶.

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

Com o objetivo de estimar a utilidade da cintigrafia com ¹²³I-MIBG na avaliação do prognóstico da IC com FEVE preservada, foi realizado, por Katoh et al. (2010), um estudo prospetivo com 117 doentes com IC com FEVE $\geq 50\%$, nos quais foram considerados eventos, a morte (morte por agravamento da IC ou morte súbita) e o agravamento clínico com readmissão hospitalar num período de 1 025 d³⁷. Concluiu-se que, à semelhança da IC com FEVE < 50%, a patogénese da IC com FEVE $\geq 50\%$ encontra-se relacionada com uma hiperatividade cardíaca simpática e, que por isso, os parâmetros da cintigrafia cardíaca com ¹²³I-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 futuros³⁷. 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 anos³⁷. A cintigrafia com ¹²³I-MIBG parece assim constituir um método útil na avaliação do prognóstico dos pacientes com IC e FEVE preservada. Deverão ser realizados estudos adicionais no sentido de determinar a aplicabilidade da cintigrafia.

Cintigrafia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na avaliação prévia à implantação de cardiodesfibrilhador em doentes com insuficiência cardíaca

As alterações que ocorrem a nível do SNS cardíaco têm sido estudadas como possíveis marcadores de estratificação do risco de MSC, podendo com isso contribuir para uma melhor seleção de candidatos a CDI. Vários estudos têm vindo a demonstrar a capacidade da cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG em identificar doentes com maior risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares espontâneas¹¹, choques apropriados de CDI^{38,39} e MSC (Tabela 1)^{9,31,34,36,40}.

O primeiro estudo a avaliar o valor da cintigrafia com ^{123}I -MIBG na predição de morte súbita em IC foi realizado por Kioka et al. em 2007⁴⁰. Neste estudo prospetivo com 97 doentes com IC leve a moderada, com FEVE <40%, foi demonstrada a existência de uma associação entre os parâmetros cintigráficos e a MSC⁴⁰. Apenas o WR de MIBG foi identificado como preditor independente de morte súbita, comparativamente com o HMR, a FEVE e a classe funcional NYHA⁴⁰. Mais tarde, outros estudos vieram confirmar estas evidências e o WR tem vindo a ser demonstrado como um importante preditor de eventos arritmicos ventriculares⁹ e MSC^{31,33,36}.

Os estudos que têm como objetivo estudar fenómenos de morte súbita são de difícil definição, já que esta constitui um acontecimento inesperado e a sua causa nem sempre é possível de esclarecer. Para contornar este problema, os estudos que pretendem analisar situações arritmicas 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 objetivo de identificar o papel da cintigrafia cardíaca na avaliação do risco de taquiarritmias ventriculares⁹ e morte súbita^{38,39,41}.

Nagahara et al. (2008), num estudo prospetivo com 54 doentes com CDI, observaram que o HMR apresentava capacidade para prever choques e para estratificar o risco de MSC, independentemente da FEVE e da concentração plasmática de BNP³⁸. Por outro lado, a atividade 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 intermédio³⁸. Esta lacuna era colmatada pela associação dos parâmetros cintigráficos com outros marcadores, nomeadamente a concentração plasmática de BNP e a FEVE³⁸. Assim, Nagahara et al. definiram 3 variáveis que contribuíam para identificar doentes com maior risco de MSC, nos quais a terapêutica com CDI estaria indicada: HMR (*cut-off* de 1,95); concentração plasmática de BNP (*cut-off* de 187 pg/mL) e FEVE (*cut-off* de 50%)³⁸. A evidência de que o HMR tardio poderá ser um bom marcador de risco de morte súbita em doentes com IC foi também demonstrada no estudo ADMIRE-HF, publicado em 2010³⁴. Neste estudo multicêntrico, Jacobson et al. observaram que eventos arritmicos, incluindo eventos arritmicos não fatais e morte súbita, foram mais frequentes em doentes com HMR tardio inferior a 1,60³⁴.

Para além do reconhecimento de que o comprometimento da atividade nervosa simpática miocárdica contribui para eventos arritmogénicos e de morte súbita, em doentes com IC, 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 gênese de fenómenos arritmicos, principalmente em doentes com história de cardiopatia isquémica²⁷. Um estudo prospetivo recente de Nishisato et al. investigou as implicações prognósticas da cintigrafia cardíaca com ^{123}I -MIBG em associação a estudos de perfusão miocárdica, confirmando a existência de uma relação do comprometimento da inervação e da perfusão miocárdica com eventos arritmicos e morte súbita⁴¹. 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 ^{123}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. avaliou o papel da cintigrafia com ^{123}I -MIBG na previsão de arritmias ventriculares em doentes propostos para tratamento com CDI³⁹. Antes da colocação do dispositivo, foram obtidas imagens planares e de SPECT cardíaco com ^{123}I -MIBG nos 116 doentes envolvidos³⁹. Os autores observaram que a desinervação simpática miocárdica observada nas imagens de SPECT era preditiva de arritmias ventriculares, permitindo melhorar a estratificação do risco de morte por arritmias em doentes referenciados para CDI³⁹. Com este estudo surge então um possível novo critério prognóstico: a desinervação miocárdica traduzida pela extensão do defeito do MIBG nas imagens de SPECT.

Considerações finais

A mortalidade associada à IC por MS é elevada, apesar dos progressos terapêuticos e de intervenções profiláticas.

A cintigrafia cardíaca com ^{123}I -MIBG constitui um instrumento que faculta a demonstração de alterações do SNS cardíaco, com potencial na avaliação de doentes com IC e na seleção de doentes para CDI.

A sua aplicação no contexto clínico depende da realização de estudos multicêntricos prospetivos com amostras corretamente dimensionadas e ajustadas ao tempo de seguimento clínico, incluindo também doentes com IC e FEVE preservada. Para além da evidência científica, importa considerar o custo do exame e a sua exigência técnica que constituem, sem dúvida, importantes limitações à sua generalização.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que, para esta investigação, não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933–89.
2. Seixas Cambão M, Leite Moreira AF. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:439–71.
 3. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: Contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:180–95.
 4. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure: Physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1747–62.
 5. Boogers MJ, Fukushima K, Bengel FM, et al. The role of nuclear imaging in the failing heart: Myocardial blood flow, sympathetic innervations, and future applications. *Heart Fail Rev.* 2011;16:411–23.
 6. Gaddam KK, Jarreau T, Ventura H. Developments in heart failure 2010. *Congest Heart Fail.* 2011;17:93–101.
 7. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:92–100.
 8. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, et al. Sudden cardiac death: Epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:216–25.
 9. Koutelou M, Katsikis A, Flevari P, et al. Predictive value of cardiac autonomic indexes and MIBG washout in ICD patients with mild to moderate heart failure. *Ann Nucl Med.* 2009;23:677–84.
 10. Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:318–26.
 11. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. *J Nucl Med.* 2009;50:61–7.
 12. Lorvidhaya P, Addo K, Chodosh A, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2011;7:157–74.
 13. Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: Epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:501–46.
 14. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:e1–62.
 15. Gerson MC, Abdallah M, Muth JN, et al. Will imaging assist in the selection of patients with heart failure for an ICD? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:101–10.
 16. Ji SY, Travin MI. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervations. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:655–66.
 17. Strauss HW, Johnson MN, Schöder H, et al. Metaiodobenzylguanidine imaging comes of age. A new arrow in the prognostic quiver for heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2222–4.
 18. Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2011;18:135–43.
 19. Flotats A, Carrió I, Agostini D, et al. 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.* 2010;37:1802–12.
 20. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2010;90:513–57.
 21. Esler M. 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.* 2010;108:227–37.
 22. Haider N, Baliga RR, Chandrashekar Y, et al. Adrenergic excess, hNET1 down-regulation, and compromised mIBG uptake in heart failure poverty in the presence of plenty. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:71–5.
 23. Sánchez-Lázaro IJ, Cano-Pérez O, Ruiz-Llorca C, et al. Autonomic nervous system dysfunction in advanced systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;152:83–7.
 24. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:493–514.
 25. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: Role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:S94–6.
 26. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, et al. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1136–43.
 27. Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of ¹²³I-mIBG imaging. *Semin Nucl Med.* 2011;41:374–87.
 28. Agostini D, Carrió I, Verberne HJ. How to use myocardial ¹²³I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Med Mol Imaging.* 2009;36:555–9.
 29. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, et al. Prognostic value of cardiac metiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 1992;33:471–7.
 30. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, et al. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1147–59.
 31. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. 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: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:426–35.
 32. Cao YM, Patrick J, François F. Long-term prognostic value of analysis of sympathetic drive by myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in chronic heart failure. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:2023–7.
 33. Momose M, Okayama D, Nagamatsu H, et al. Long-term prognostic stratification by a combination of (123I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med.* 2011;25:419–24.
 34. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. 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.* 2010;55:2212–21.
 35. Kuwabara Y, Tamaki N, Nakata T, et al. Determination of the survival rate in patients with congestive heart failure stratified by ¹²³I-MIBG imaging: A meta-analysis from the studies performed in Japan. *Ann Nucl Med.* 2011;25:101–7.
 36. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, et al. 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.* 2011;107:1185–90.
 37. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med.* 2010;24:679–86.
 38. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. 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.* 2008;49:225–33.
39. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2769–77.
 40. Kioka H, Yamada T, Mine T, et al. Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart.* 2007;93:1213–8.
 41. Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, et al. Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion are related to lethal arrhythmia: Quantification of cardiac tracers in patients with ICDs. *J Nucl Med.* 2010;51:1241–9.