

## Atividade Simpática Cardíaca e Teoria Neuro-Humoral na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Já Aprendemos o Suficiente?

*Cardiac Sympathetic Activity and the Neuro-Humoral Theory on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Have We Learned Enough?*

Thiago Quinaglia A. C. Silva e Otávio R. Coelho-Filho

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela <sup>123</sup>I-MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos*

Desde a década de 1970,<sup>1,2</sup> em estudos observacionais e, mais recentemente, em testes randomizados controlados por placebo,<sup>3,4</sup> tem-se demonstrado que o uso de antagonistas dos receptores beta-1 adrenérgicos no miocárdio mitiga os efeitos da insuficiência cardíaca com redução fração de ejeção (ICFER). A mortalidade foi reduzida em 34 a 65%, segundo tais estudos. No entanto, a inibição da ação do sistema nervoso simpático (SNS) periférico pelo bloqueio dos receptores alfa-1 ou pela estimulação dos receptores alfa-2 revelou resultados negativos, ou mesmo um aumento da mortalidade, apesar da redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina.<sup>5-7</sup> Isso indica que os efeitos do SNS nos receptores miocárdicos, mais do que nos periféricos, desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da ICFER.

A hiperativação do SNS e do eixo renina-angiotensina-aldosterona, juntamente com o aumento de peptídeos dependentes de carga e ativação de cascatas inflamatórias constituem a teoria neuro-humoral da progressão da ICFER. A resposta neuro-humoral neutraliza e compensa um insulto inicial do miocárdio, mas a longo prazo, ela contribui para a progressão da doença, de tal forma que, sem tratamento adequado, a homeostase cardiovascular eventualmente sucumbe. Por esse motivo, é fácil entender porque terapias visando controlar essa resposta neuro-humoral mudaram dramaticamente a história natural da ICFER.

Embora a teoria neuro-humoral tenha servido de alicerce para o tratamento da insuficiência cardíaca, o mesmo não se verificou na avaliação diagnóstica da ICFER. Com exceção do uso (ainda) escasso do peptídeo natriurético cerebral (BNP), o diagnóstico e acompanhamento desses pacientes têm se baseado amplamente na estimativa da fração de ejeção (FE). Este parâmetro é obviamente muito importante, mas, além de ser altamente variável (a variabilidade interobservador pode chegar a 13%),<sup>8</sup> a redução da FE ocorre tardiamente na progressão da doença,<sup>9</sup> quando a intervenção é frequentemente

menos eficaz. Assim, novos métodos que contemplem a detecção precoce do miocárdio em risco e permitam quantificar uma resposta ao tratamento são desejáveis.

A avaliação da atividade simpática cardíaca, em teoria, atende a esses critérios. A cintilografia com iodo-123 – metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) é um método bem conhecido para estimar a atividade cardíaca do SNS e, apesar de não ser largamente aplicado, pode fornecer informações importantes sobre uma lesão miocárdica precoce<sup>10</sup> e sobre a resposta ao bloqueio dos receptores beta-1 adrenérgicos.<sup>11</sup> Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Marino et al.,<sup>12</sup> apresentam um estudo com desenho instigante, e esclarecem como ocorre a disfunção simpática cardíaca em pacientes com ICFER. No estudo, os pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas aparentam ter disfunção cardíaca simpática semelhante à de outros pacientes com ICFER. Estes resultados talvez ressaltem o fato de que a eficácia do tratamento não varia entre os grupos de ICFER. Juntamente com a literatura científica publicada, é possível inferir que a doença cardíaca do Chagas começa com denervação simpática, evolui para distúrbios de perfusão e termina no comprometimento da motilidade.<sup>13,14</sup> A intervenção com tratamento médico otimizado poderia, então, retardar a progressão para a doença terminal. Além disso, o manuscrito revela que a função simpática em pacientes com ICFER sob tratamento adequado ainda está abaixo dos limites normais conforme estudos anteriores, sugerindo um possível risco residual relacionado à hiperativação do SNS.

O estudo de Marino et al.,<sup>12</sup> é oportuno porque lembra aos clínicos e pesquisadores que, para manter os progressos na melhoria do tratamento e na prevenção das doenças, é extremamente necessário manter o entendimento de sua fisiopatologia. A hiperativação do SNS, do eixo renina-angiotensina-aldosterona e as cascatas inflamatórias ativadas, entre outros, são pedras angulares da doença. Novos biomarcadores para avaliar o risco miocárdico precoce são altamente necessários, e alguns exemplos interessantes parecem estar a caminho. Realce tardio com gadolínio, fração de volume extracelular e quantificação do tamanho dos miócitos, avaliados por ressonância magnética cardíaca, avaliação de deformação do miocárdio (“strain” por ecocardiografia) e a realização de cintilografia cardíaca global e regional com <sup>123</sup>I-MIBG por imagem nuclear são métodos promissores, mas que requerem validação em coortes maiores e em testes clínicos controlados. Assim, métodos estabelecidos e novos poderão ser integrados para fornecer uma avaliação completa do paciente com ICFER, e talvez reduzir ainda mais o impacto dessa enfermidade tão ameaçadora.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Disautonomias Primárias; Cardiomiopatia Chagásica; Cintilografia Miocárdica; <sup>123</sup>I-metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG).

**Correspondência:** Otavio Rizzi Coelho-Filho •

Disciplina de Cardiologia - Departamento de Medicina Interna - Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Rua Vital Brasil, 251. CEP 13083-888, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Campinas, SP - Brasil  
E-mail: orcfilho@unicamp.br ou tavicocoelho@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180148

### Referências

1. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. 1979;1(8131):1374-6.
2. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37(10):1022-36.
3. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
6. Lang CC, Rayos GH, Chomsky DB, Wood AJ, Wilson JR. Effect of sympathoinhibition on exercise performance in patients with heart failure. *Circulation*. 1997;96(1):238-45.
7. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):659-67.
8. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84.
9. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
10. Lotze U, Kober A, Kaepflinger S, Neubauer S, Gottschild D, Figulla HR. Cardiac sympathetic activity as measured by myocardial 123-I-metaiodobenzylguanidine uptake and heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83(11):1548-51.
11. Yamazaki J, Muto H, Kabano T, Yamashina S, Nanjo S, Inoue A. Evaluation of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy--Clinical meaning of iodine 123-metaiodobenzylguanidine myocardial single-photon emission computed tomography. *Am Heart J*. 2001;141(4):645-52.
12. Marino VP, Dumont SM, Mota SG, Braga LS, Freitas S, Moreira MC. Disautonomia simpática na insuficiência cardíaca pela <sup>123</sup>I-MIBG: comparação entre pacientes chagásicos, não chagásicos e transplantados cardíacos. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(2):182-190.
13. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):975-81.
14. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology*. 1995;86(3):202-6.

