



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUIS MIGUEL DA SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE SIMPÁTICA CARDÍACA E
REMODELAMENTO DO TECIDO MIOCÁRDICO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

CAMPINAS
2019

LUIS MIGUEL DA SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE SIMPÁTICA CARDÍACA E
REMODELAMENTO DO TECIDO MIOCÁRDICO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração em Pesquisa Clínica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho

Este trabalho corresponde à versão

Final da tese defendida pelo

Aluno Luis Miguel da Silva, e orientado pelo

Professor. Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Silva, Luis Miguel, 1989-
Si38a Associação entre atividade simpática cardíaca e remodelamento tecido do miocárdico em pacientes com insuficiência cardíaca / Luis Miguel da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Otávio Rizzi Coelho-Filho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Remodelação ventricular. 3. Sistema nervoso simpático. 4. Fibrose. I. Coelho-Filho, Otávio Rizzi, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Association between cardiac sympathetic activity and myocardial

tissue remodeling in patients with heart failure

Palavras-chave em inglês:

Heart failure

Ventricular remodeling

Sympathetic nervous system

Fibrosis

Área de concentração: Pesquisa Clínica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Otávio Rizzi Coelho Filho

Wilson Nadruz Junior

Marcus Vinicius Simões

Data de defesa: 30-07-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8816-8830>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1939825290468046>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUIS MIGUEL DA SILVA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. Otávio Rizzi Coelho Filho**
- 2. PROF. DR. Wilson Nadruz Junior**
- 3. PROF. DR. Marcus Vinicius Simões**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/07/2019

Dedico esse trabalho....

A Deus,
aos meus pais,
a minha esposa,
a minha filha
e, principalmente,
ao meu orientador.

Sem eles jamais teria conseguido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, e por estar ao meu lado em todos os momentos sendo meu alicerce.

Agradeço imensamente aos meus pais por todo amor, carinho e dedicação, pois sem eles jamais estaria aqui e também aos meus irmãos que sempre me apoiaram e incentivaram.

Agradeço infinitamente a minha esposa e minha filha, simplesmente por existirem e por me apoiar em todas as minhas decisões, dedicando todo amor, carinho e paciência em todos os momentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho-Filho pela orientação, dedicação, e por todo suporte durante todo o desenvolvimento desse projeto. Agradeço por todos os ensinamentos e cobranças que só me fizeram refletir e ver o exemplo de ser humano e professor que o senhor é. Eu me sinto abençoado por todo nosso convívio durante todos os anos. Enfim, as palavras são poucas para expressar toda minha gratidão ao senhor, ficando aqui o meu muito obrigado!

Agradeço também aos meus colegas de pesquisa, por proporcionar as melhores condições no desenvolvimento da pesquisa. Gostaria de fazer também um agradecimento especial a Profa. Lígia Antunes Correa, que sempre esteve presente com críticas construtivas, engrandecendo substancialmente esse projeto.

Não poderia deixar de agradecer a todos os funcionários e professores da Unicamp por todo suporte e disposição. Somos também muito grato as agências financiadoras desse projeto, especificamente ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (303366/2015-0, 409072/2016-8, 453960/2016-2), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (2015/15402-2, 2016/26209-1, 2017/03708-5), e ao Fundo de Apoio ao Ensino a Pesquisa e a Extensão (FAEPEX) (2047/17, 2241/17), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Por fim, agradeço todos pacientes da pesquisa que aceitaram participar.

RESUMO

Introdução: Embora o prognóstico de Insuficiência cardíaca (IC) tenha melhorado nos últimos anos, esta condição mantém elevada morbidade e mortalidade. A avaliação da inervação simpática cardíaca com a cintilografia com meta-iodobenzylguanidine marcada com iodo 123 (^{123}I -MIBG) emerge como uma promissora ferramenta para prever desfechos clínicos em indivíduos com IC. Apesar disso a sua relação com remodelamento miocárdico e com a capacidade física ainda não foram completamente esclarecidos.

Objetivos: Investigar atividade simpática cardíaca através da cintilografia com MIBG, avaliando sua relação com o remodelamento miocárdico e com a capacidade física em pacientes com IC sintomática.

Métodos: Pacientes com IC sintomática (classe II-III da NYHA), recebendo terapia otimizada para IC com terapia diurética estável (estado euvolêmico), foram examinados usando: ressonância magnética cardíaca (RMC) com mapa T1, ecocardiograma com *strain* longitudinal global (GLS), teste exercício cardiopulmonar (TECP), cintilografia (SPECT/CT) para avaliação simpática cardíaca com MIBG e biomarcadores.

Resultados: 49 indivíduos (idade: 53.5 ± 10.55 anos, IMC: $30,5 \pm 6 \text{ kg/m}^2$, 26 mulheres, média FEVE: $42,2 \pm 15\%$) foram recrutados prospectivamente. Enquanto a relação coração mediastino (RCM) de ^{123}I -MIBG foi menor em pacientes com IC quando comparado aos controles saudáveis ($n=11$) (IC $1,5 \pm 0,2$ vs. Controles: $1,86 \pm 0,16$, $p < 0,001$), a taxa de clearance (TC) foi acentuadamente aumentada (IC: $31,5 \pm 15$ vs. Controles: $17,6 \pm 18$, $p < 0,002$). A RCM esteve diretamente associada com FEVE ($r=0,52$, $p=0,002$) e inversamente associada com a massa do ventrículo esquerdo ($r=-0,63$, $p < 0,001$), volume atrial esquerdo indexado ($r=-0,5$, $p < 0,001$), GLS ($r=-0,6$, $p < 0,001$) e também a com expansão da matriz extracelular no miocárdio, a fração do volume extracelular (ECV) ($r=-0,65$, $p < 0,001$) Adicionalmente, RCM esteve também relacionada positivamente

com VE/ $\dot{V}CO_2$ /slope ($r=-0,37$, $p=0,01$) e negativamente com os níveis de NT-proBNP ($r=-0,35$, $p=0,01$).

Conclusão: A atividade simpática cardíaca avaliada pelo ^{123}I -MIBG foi anormal em pacientes com IC em comparação aos controles. Enquanto a RCM pelo ^{123}I -MIBG, um marcador validado para atividade simpática no coração, demonstrou associações com marcadores de função sistólica do VE e com capacidade funcional, apresentou também associação inversa com marcadores de remodelamento do tecido miocárdico, como GLS e ECV.

Palavras Chave: Insuficiência Cardíaca; Remodelação Ventricular; Sistema Nervoso Simpático; Fibrose; Ressonância Magnética; Meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG)

ABSTRACT

Introduction: While Heart Failure (HF) prognosis has improved in the past years, it remains a serious disorder with a noticeably elevated morbidity and mortality. Cardiac sympathetic imaging with meta-iodobenzylguanidine marked with iodine 123 (^{123}I -MIBG) has emerged as a very powerful tool to predict outcomes in HF, however its relationship with myocardial tissue remodeling and physical capacity has not been completely established.

Objectives: We sought to investigate cardiac sympathetic activity and its relationship with myocardial tissue remodeling and physical capacity in patients HF.

Methods: Symptomatic HF patients (NYHA II-III) receiving optimal medical therapy with stable diuretic therapy and euvolemic status were examined using Cardiac MRI (CMR) with T1-mapping, Echocardiogram with global longitudinal strain (GLS), Cardiopulmonary exercise test and Cardiac sympathetic imaging with ^{123}I -MIBG and biomarkers.

Results: Forty-nine individuals (age: 53.5 ± 10.55 years, BMI: 30.5 ± 6 , 26 females, mean LVEF: $42.2 \pm 15\%$) were prospectively recruited. While ^{123}I -MIBG derived heart-to mediastinum ratio (HMR) was significantly reduced in HF patients compared to healthy controls (n=11) (HF: 1.5 ± 0.2 vs. Controls: 1.86 ± 0.16 , $p < 0.001$), the wash-out rate (WR) was markedly increased (HF 31.5 ± 15 vs. Controls: 17.6 ± 18 , $p < 0.002$). HMR was directly associated with LVEF ($r = -0.63$, $p < 0.001$) and inversely associated with LV-mass ($r = -0.63$, $p < 0.001$), left atrial volume-indexed ($r = -0.5$, $p < 0.001$), GLS ($r = -0.6$, $p < 0.001$) and myocardial extracellular volume fraction (ECV) ($r = -0.65$, $p < 0.001$). Additionally, HMR was also positively correlated with $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ ($r = -0.37$, $p = 0.01$) and negatively with NT-proBNP-levels ($r = -0.35$, $p = 0.01$).

Conclusion: Cardiac sympathetic activity assessed by ^{123}I -MIBG was abnormal in HF

patients with reduced and preserved EF compared to controls. While HMR by ^{123}I -MIBG, a validated marker of sympathetic activity in the heart, demonstrated significant direct associations with markers of systolic LV function and physical capacity, it was also inversely associated with markers of myocardium tissue remodeling such as GLS and ECV.

Key Words: Heart Failure; Ventricular remodeling; Sympathetic Nervous System; Fibrosis; Magnetic Resonance Imaging; Meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG)

LISTA DE ABREVIATURAS

DC	Débito cardíaco
ECV	Volume extracelular
EOV	Exercício oscilatório
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
GLS	Global longitudinal <i>strain</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
¹²³I-MIBG	Metaiodobenzil-guanidina marcada com iodo-123
NA	Noradrenalina
RCM	Relação coração mediastino
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RT	Realce tardio
SNS	Sistema nervoso simpático
SPECT/CT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/Tomografia Computadorizada

TC	Taxa de clareamento
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
VCO₂	Consumo de dióxido de Carbono
VE	Ventrículo esquerdo
VE/VCO₂ <i>Slope</i>	Eficiência ventilatória
VO₂	Consumo de oxigênio
VO₂/watt	Eficiência aeróbica

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
Tabela 2 Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência Cardíaca.....	30
Tabela 3 Dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos.....	38
Tabela 4 Dados ecocardiográficos.....	40
Tabela 5 Dados da ressonância magnética cardíaca.....	42
Tabela 6 Dados do teste de exercício cardiopulmonar.....	44
Tabela 7 Dados dos biomarcadores e exames laboratoriais.....	46
Tabela 8 Dados da cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG).....	47
Tabela 9 Correlações das variáveis relação coração mediastino (RCM) e taxa de clareamento (TC) pela cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG).....	49

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Espectro da fibrose miocárdica.....	22
Figura 2 Protocolo de ressonância magnética cardíaca.....	32
Figura 3 Cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina.....	33
Figura 4 Análise da deformação miocárdica para obtenção do índice de <i>strain</i> longitudinal.....	35
Figura 5 Correlação entre a relação RCM com: o ECV pela RM (A) , o volume do átrio esquerdo (VAE) pelo ecocardiograma (B) , o VE/VCO ₂ <i>Slope</i> (C) e com o índice de deformação longitudinal (GLS) pelo ecocardiograma (D)	50

SUMÁRIO

	Pág.
1- INTRODUÇÃO	17
2- OBJETIVOS	27
3- METODOLOGIA	28
3.1 Ética e Segurança do Paciente.....	28
3.1.1 Seguimento Clínico.....	28
3.1.2 Delineamento do Estudo.....	28
3.2 Ressonância Magnética Cardíaca.....	31
3.3 Avaliação da atividade adrenérgica cardíaca pela cintilografia miocárdica com metaiodobenzil-guanidina marcada com iodo-123(¹²³ I- MIBG).....	32
3.4 Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP).....	33
3.5 Coleta de Biomarcadores.....	34
3.6 Ecocardiograma.....	34
3.7 Análise Estatística.....	35
4- RESULTADOS	37
4.1 Características Demográficas e Clínicas.....	37

4.2 Avaliação do remodelamento do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma.....	39
4.3 Avaliação do remodelamento miocárdico pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	41
4.4 Avaliação dos parâmetros da capacidade funcional pelo teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	43
4.5 Avaliação dos biomarcadores e exames laboratoriais disponíveis.....	45
4.6 Avaliação da atividade simpática pela cintilografia com ¹²³ I-MIBG.....	47
4.7 Correlações entre a atividade simpática pela cintilografia com ¹²³ I-MIBG e outras variáveis do remodelamento miocárdio e capacidade funcional.....	48
5- DISCUSSÃO.....	51
6- CONCLUSÃO.....	55
7- REFERÊNCIAS.....	56
8- ANEXO.....	66

1. INTRODUÇÃO

Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por alterações na estrutura e função fisiológica do músculo cardíaco com redução da função contrátil do miocárdio, aumento da pressão do enchimento, expansão da matriz extracelular no miocárdio, assim como, hipertrofia dos cardiomiócitos. Levando a redução do débito cardíaco (DC) e aumento na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE)¹. As alterações hemodinâmicas encontradas na IC ocasionam uma resposta inadequada do DC frente à elevação da pressão venosa, sistêmica e pulmonar, sendo que a maior parte dos indivíduos com IC apresentam uma redução da perfusão tecidual, que no estágio inicial, é manifestada apenas durante o exercício, mas com a evolução da doença, essa condição passa a estar presente aos pequenos esforços e até mesmo durante o repouso². A IC é considerada uma doença com grande importância epidemiológica, sendo que as últimas estimativas apontam para uma prevalência de >20 milhões de casos em todo mundo e cerca de 3-4 milhões no Brasil^{3,4}. Apesar do tratamento da IC ter apresentado substancial avanço nas últimas décadas, com reduções da morbidade e mortalidade, com o advento de tratamentos direcionados para bloquear diferentes alvos do sistema neuro-hormonal, essa condição ainda apresenta considerável taxa de eventos cardiovascular e prognóstico reservado^{1,5}. No Brasil a mortalidade atribuída a IC é maior que em outros países ocidentais, e em outros países em desenvolvimento^{6,7}. Isso ocorre provavelmente devido a limitação do controle primário dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, associado com a dificuldade de acesso dos pacientes com IC para receberem tratamento adequado de acordo com as mais atuais recomendações^{7,8} em centros especializados, refletindo em elevadas taxas de hospitalização e morte por IC^{9,10}.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Em 2016 a Sociedade Europeia de Cardiologia introduziu-se uma nova definição de IC, dividindo a em 3 grupos, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), indivíduos com a FEVE $\leq 40\%$ Insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida (ICFER), ≥ 40 e $\leq 49\%$ Insuficiência cardíaca fração de ejeção intermediária (ICFEi) e $\geq 50\%$ Insuficiência cardíaca fração de ejeção preservada (ICFEp)⁸. Enquanto estudos observacionais^{11,12} e estimativas populacionais¹³ mostraram um aumento significativo da prevalência e da importância clínica da ICFEp em relação ICFER, diversas estratégias de tratamentos, mostraram significativo benefício na ICFER, e falharam em mostrar redução dos desfechos cardiovasculares maiores na ICFEp^{14,15}. Apesar da enorme importância clínica e epidemiológica, terapias direcionadas para a atenuação da fibrose intersticial ou da hipertrofia, apresentaram eficácia muito limitada ou inexistente na ICFEp¹⁴⁻¹⁶, o que evidencia e ressalta a heterogeneidade dessa população, que comumente apresenta grande quantidade de co-morbidades tais como obesidade, hipertensão e diabetes, além da idade avançada. A elucidação da ausência dos efeitos esperados da terapia anti-remodelamento nos pacientes com ICFEp, pode estar relacionada com o fato da introdução das terapias estudadas terem sido empregadas tardiamente, após desenvolvimento irreversível de fibrose miocárdica intersticial. Além disso, a ausência do emprego de métodos de imagem capazes de monitorar adequadamente os efeitos de medicamentos ao nível tecidual celular no músculo cardíaco, pode também ter influenciado na não responsividade de diversas estratégias na ICFEp. Mais recentemente, o estudo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*, ClinicalTrials.gov, NCT00094302), estudando mais de 3 mil pacientes com IC com FEVE preservada, falhou em demonstrar redução do desfecho primário composto de morte cardiovascular, morte súbita abortada e hospitalização por IC com o tratamento com espironolactona, reforçando a necessidade do desenvolvimento de novos métodos de imagem, mais acurados e direcionados para o melhor entendimento das alterações fenotípicas presentes na ICFEp^{17,18}. Além disso, a regressão da hipertrofia do VE, com o controle da pressão arterial, não normalizou o risco elevado de eventos cardiovasculares que estão classicamente associados com a hipertrofia^{19,20}. Cada vez mais a ICFEp é considerada uma doença que não envolve

exclusivamente o coração, mas sim múltiplos órgãos, acometendo também o pulmão, a musculatura esquelética, o fígado, os rins, e a gordura visceral^{21,22}. Frequentemente o fenótipo da ICFEp inclui aumento da parede do VE, aumento do tamanho do átrio esquerdo (AE), diminuição da capacidade de enchimento diastólico do VE, remodelamento concêntrico VE. Por outro lado na ICFEr, apesar de todas as alterações descritas da ICFEp podem estar presentes, porém o que prevalece é a disfunção sistólica do VE com remodelamento excêntrico^{5,23,24}. Estudos recentes mostram que apesar da ICFEr apresentar taxas anuais de mortalidade discretamente maiores, cerca de 8% ano, os pacientes com ICFEp apresentam morbidade e mortalidade semelhantes, cerca de 6% ano^{12,25,26}. Apesar disso, como foi mencionado anteriormente, os pacientes com ICFEp não demonstram a mesma resposta ao tratamento padrão para ICFEr, sendo que diversos estudos contemporâneos, testando diversas terapias diferentes, falharam em mostrar melhora do prognóstico nessa população^{17,27}, ressaltando a necessidade de ampliarmos o entendimento da fisiopatologia nesses indivíduos com IC e com função sistólica do VE preservada. Disparidades regionais na resposta e no potencial do benefício clínico da espironolactona na ICFEp, entre pacientes estudados nas Américas e em certos países da Europa oriental (Rússia e Geórgia)¹⁶, reforçam a existência de grande heterogeneidade nas características clínicas dos pacientes com IC com função do VE preservada, sugerindo que provavelmente uma diferenciação mais precisa em diferentes subtipos da ICFEp seja necessário para identificar aqueles indivíduos que realmente irão se beneficiar de drogas que atuam no eixo neuro-hormonal.

Deformação Segmentar do Músculo Cardíaco pelo Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca

Atualmente a maioria dos métodos de imagem empregados na avaliação dos pacientes com IC são capazes de detectar adequadamente alterações morfológicas e funcionais, sendo que usualmente esses métodos acrescentam pouco em relação ao remodelamento estrutural celular do músculo cardíaco. Nesse contexto, o ecocardiograma é o método mais comumente empregado, pela sua grande disponibilidade, baixo custo e facilidade de implementação. Uma nova modalidade ecocardiográfica, para avaliar a deformação do músculo

cardíaco, através da técnica de *speckle tracking* para identificar alterações precoces ou pré-clínicas da função sistólica e diastólica do VE além da FEVE. Essa técnica é baseada no rastreamento de pontos específicos da velocidade e da deformação do músculo miocárdio, que comumente se alteram muito precocemente^{28,29}, emergindo como um marcador precoce do remodelamento miocárdico, útil em diversas situações clínicas como cardiopatias associadas com valvopatias, diabetes, cardiotoxicidade, dentre outras, tendo inclusive a capacidade de estratificar o risco para eventos cardiovasculares na cardiopatia isquêmica e não isquêmica³⁰.

Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) emergiu nos últimos anos como um método de imagem com alta resolução espacial, permitindo realização de avaliações precisas, da função e morfologia cardíaca, através da determinação de parâmetros consagrados como dimensões/volumes e massa ventriculares além da fração de ejeção (FE)³¹. A técnica do realce tardio (RT) após injeção de gadolínio-DTPA pela RMC se tornou o método de escolha para detecção de necrose e fibrose miocárdica com elevada resolução espacial^{32,33}. O RT é baseado na identificação de áreas focais e densas de fibrose relativas a áreas normais do miocárdio. Em diversas condições clínicas, tais como na cardiopatia isquêmica, cardiopatia dilatada não isquêmica, cardiopatia diabética, cardiopatia hipertensiva e até mesmo na cardiopatia secundária ao uso de quimioterápicos, a presença de fibrose foi comprovada como um marcador do remodelamento ventricular³⁴⁻³⁸. Sabemos que o RT pode estar ausente ou apenas oferecer uma quantificação parcial da extensão do acometimento do músculo cardíaco no remodelamento, sendo que isto é particularmente verdade em condições em que a lesão cardíaca é difusa, como é o caso da IC com FEVE preservada. A presença de fibrose intersticial é um fator de risco independente para morte súbita³⁹ e IC⁴⁰. Mais recentemente, o Dr. Jerosch-Herold descreveu uma técnica baseada na determinação da distribuição relativa do volume de gadolínio injetado e nas mudanças no T1 do miocárdio para quantificar o volume extracelular do miocárdio como um marcador de fibrose e remodelamento. Como o tecido fibrótico é o principal constituinte do espaço intersticial, Jerosch-Herold introduziu o termo “índice de fibrose” se referindo a fração

do volume da matriz extracelular (ECV). Foi demonstrado que através da medida do coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio (λ_{GD}), era possível estimar precisamente o ECV como um marcador objetivo do remodelamento cardíaco⁴¹. O ECV é uma medida contínua e quantitativa da expansão do espaço extracelular, podendo ir desde do miocárdio normal, passando pelo miocárdio com fibrose intersticial, indo até fibrose difusa extensa transmural com miocárdio não viável e densa cicatriz (Figura 1).

O ECV é derivado do coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio (λ_{GD}), corrigindo para concentração do gadolínio no sangue com a medida do hematócrito, uma vez que os meios de contrastes disponíveis a base de gadolínio são meios de contraste essencialmente extracelular. Como o colágeno é o constituinte sólido predominante do ECV, o valor do coeficiente de partição do gadolínio se correlacionou intimamente com o volume de colágeno pela biópsia cardíaca, como foi demonstrado por Flett e colaboradores⁴². Dessa forma o ECV parece ser um marcador extremamente sensível e precoce, com possíveis aplicações em diversas cardiomiopatias que envolva aumento da matriz do tecido extracelular. Recentemente o grupo demonstrou a utilidade da quantificação do ECV pela RMC em algumas condições clínicas, como na suspeita de doença cardíaca por depósito⁴³, no transplante cardíaco⁴⁴ e na cardiotoxicidade pelo uso de quimioterápicos derivados da antraciclina⁴⁵. Devido aos elevados custos e aos riscos inerentes de complicação da biópsia cardíaca, a determinação do ECV parece ser uma alternativa muito interessante e não-invasiva para quantificação do grau de remodelamento cardíaco.

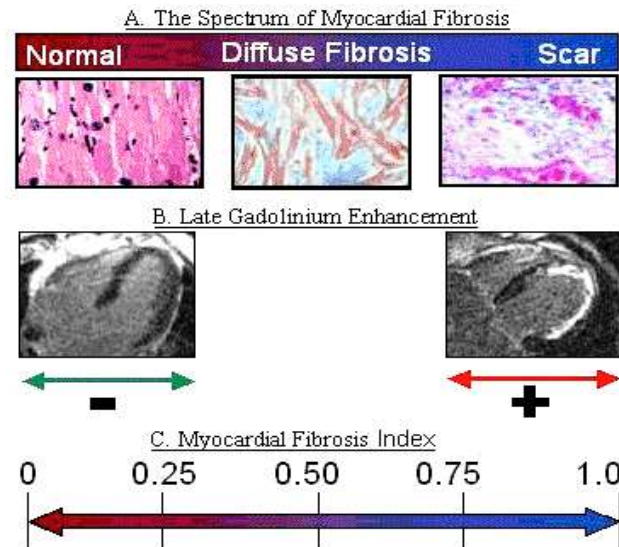


Figura 1- Espectro da fibrose miocárdica

O coeficiente de partição do gadolínio-DTPA(λ_{Gd}), no miocárdio em combinação com o hematócrito sanguíneo fornece a medida continua da fração do volume extra celular (ECV) **(C)**. O RT **(B)** é capaz de detectar apenas áreas com fibrose densa, enquanto que o ECV consegue identificar um amplo espectro da fibrose miocárdica **(A)**.

Fibrose Intersticial Difusa e Quantificação do T1 pela RMC

A primeira evidência de que a medida do coeficiente de partição do gadolínio-DTPA no miocárdio (λ_{Gd}) poderia ser útil para caracterizar o remodelamento da matriz extracelular em pacientes com cardiopatia dilatada não-isquêmica foi publicado pelo Dr. Jerosch-Herold⁴⁶. Neste grupo de pacientes, o coeficiente de partição do gadolínio (λ_{Gd}) e o ECV mostraram íntima e robusta associação com o grau de dilatação do VE assim como com o grau de disfunção sistólica do VE. Em seguida, um recente estudo do grupo liderado pelo Dr. Manning confirmou que a medição dos valores de T1 após a infusão de gadolínio era significativamente maior em pacientes com cardiopatia dilatada, quando comparado com voluntários sadios^{47,48}. Cumpre salientar que existem diversas vantagens na

quantificação do λ_{GD} sobre a simples medida do T1 após injeção de gadolínio. Ao invés de apenas refletir o volume extracelular, a quantificação do λ_{GD} depende também de vários outros fatores como a taxa de difusão do contraste do sangue, a dosagem do contraste e o tempo em que as medidas são realizadas. Em outra publicação, a simples medição do T1 após a administração de gadolínio identificou claramente pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados a controles sem doença cardíaca³⁹. Neste estudo os valores anormais de T1 apresentam correlação com a expansão da matriz extracelular. Os valores de T1 também apresentaram correlação com o grau de disfunção diastólica e com a quantidade de colágeno por biópsia miocárdica. Também foi demonstrado que esta associação se mantinha mesmo quando os autores ajustavam para idade, frequência cardíaca e índice cardíaco. Conforme discutido no editorial que acompanhou a publicação⁴⁹, esse método se mostrou muito promissor, sendo “a próxima fronteira para um melhor entendimento da disfunção miocárdica”.

Quantificação da Medida do Coeficiente de Partição do Gadolínio no Miocárdio

O coeficiente de partição para um traçador no miocárdio é definido como a razão da concentração do referido traçador no tecido e no sangue em equilíbrio. Em equilíbrio, a concentração de um contraste extracelular, como é o caso do gadolínio, no espaço intersticial deve ser igual à concentração desse contraste no sangue. Em termos de volumes específicos (volume normalizado pelo peso do tecido, expresso em ml/g) do interstício (V_{inters}) e do plasma (V_{plasma}), é possível expressar o coeficiente de partição para um traçador ou contraste extracelular como,

$$\lambda = (V_{inters} + V_{plasma}) / (1 - Hct) \quad (1)$$

onde Hct é o hematócrito do sangue. Os contrastes utilizados em ressonância magnética tipicamente detectam seu efeito no sinal do H^1 . Dessa forma o coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio pode ser calculado a partir da razão entre mudanças de R1 ($R1=1/T1$) no tecido sobre a mudança de R1 no sangue. Diversas estratégias já foram propostas para a medida do coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio pela RMC, sendo que a maioria desses estudos foram realizados em voluntários sem cardiopatia³⁷, ou em pacientes com cardiopatia

isquêmica⁵⁰. Os estudos iniciais in-vivo assumiram a necessidade de um longo período para obtenção de equilíbrio após administração de gadolínio entre o sangue e o tecido cardíaco^{37,51,52}. Apenas recentemente ficou comprovado ser possível a medida do coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio após única administração de contraste paramagnético extracelular (0,2mmol por peso em Kg), através da aquisição combinada de imagens ponderadas em T1, medindo as mudanças na intensidade de sinal cerca de 30 minutos após a injeção do contraste⁵⁰. O grupo de pesquisa desenvolveu uma técnica pela RMC baseada no mapeamento cardíaco T1, para quantificar a expansão do volume extracelular (ECV)^{53,54}. Essa técnica foi validada em modelo experimental de hipertensão^{53,54}, demonstrando que o biomarcador derivado da RMC pode evidenciar a fisiologia tecidual dinâmica e os efeitos do tratamento em modelos de IC⁵⁵, identificando marcadores precoces do remodelamento miocárdico como a fibrose intersticial, que desempenha papel fundamental durante o desenvolvimento de ambos os fenótipos, após sobrecarga de pressão. Mais recentemente demonstramos também que essa técnica, quando aplicada em indivíduos com FEVE normal submetidos a transplante cardíaco⁴⁴ e em mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento com antracíclicos⁵⁶, foi capaz de detectar alterações estruturais no músculo cardíaco que ocorreram em um estágio muito precoce, antes mesmo da redução da FEVE, destacando o potencial de aplicação dessa metodologia para pacientes com IC.

Ativação Simpática na Insuficiência Cardíaca

A redução da função do VE na transição para IC desencadeia uma série de mecanismos compensatórios que promovem inicialmente o reestabelecimento e preservação da homeostase cardiovascular⁵⁷. Dentre os mecanismos compensatórios mais importantes destacamos eixo renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e as citocinas que, despeito de um benefício inicial, a médio e longo prazo, quando sucessivamente ativados, levam a alterações estruturais no músculo cardíaco, contribuindo para a progressão para IC⁵⁷. O papel do eixo neuro-humoral nos pacientes com IC é bastante conhecido⁵⁸, sendo que uma das principais características da IC é hiperatividade do

sistema nervoso simpático (SNS), havendo um aumento excessivo do tônus simpático e o desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos no coração. O sistema nervoso autônomo desempenha um papel fundamental na regulação da fisiologia cardiovascular, atuando sobre o cronotropismo, inotropismo, dromotropismo, resistência vascular e fluxo sanguíneo miocárdico, tanto em indivíduos saudáveis como em portadores de cardiopatias. Entretanto, o desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, com hiperestimulação adrenérgica e consequente aumento dos níveis de catecolaminas circulantes, constitui uma das principais condições fisiopatológicas da IC, contribuindo para progressão da doença, arritmias ventriculares e morte súbita^{59,60}. A ativação do SNS desencadeia uma série de alterações hemodinâmicas na tentativa de reestabelecer a homeostase e manter a perfusão tecidual adequada, mas a médio e longo prazo essa ativação exacerbada do SNS traz consequências, com o advento da fibrose, dilatação ventricular, remodelamento estrutural e morte dos cardiomiócitos, levando a progressão e deterioração funcional⁶¹. Além disso, a ativação SNS na IC crônica associa-se também com elevados níveis plasmáticos de catecolaminas e diminuição da reserva de noradrenalina (NA) nos cardiomiócitos, levando a redução da atividade dos transportadores e dos receptores de NA^{57,62}, levando a alterações estruturais no músculo cardíaco que incluem a hipertrofia celular e a expansão do espaço extracelular com o aumento da fibrose intersticial, contribuindo significativamente para o avanço do remodelamento cardíaco, piora dos sintomas e aumento dos eventos cardiovasculares^{63,64}. Com a progressão da IC, ocorre aumento excessivo da NA nos terminais sinápticos, não ligada aos receptores de captação, promovendo uma vazão da NA do músculo cardíaco para a periferia, aumentando assim as concentrações plasmáticas da NA, levando a dessensibilização dos receptores beta adrenérgicos^{64,65}, causando o esgotamento das vesículas sinápticas de NA, ocorrendo assim diminuição da inervação simpática miocárdica⁶⁶. Dessa forma comparado aos indivíduos saudáveis, o músculo cardíaco de indivíduos com IC é caracterizado por apresentar redução significativa na captação de NA pré sináptica e na densidade de receptores beta adrenérgicos pós sinápticos^{67,68}. Métodos de imagem com a propriedade de quantificar a atividade simpática cardíaca vem ganhando protagonismo. Nesse contexto o papel prognóstico da atividade simpática em pacientes com IC, pela

cintilografia com meta-iodobenzylguanidine marcado com iodo 123 (^{123}I -MIBG), foi investigado em um recente estudo clínico prospectivo⁶⁹, mostrando que a redução da atividade simpática foi capaz de prever robustamente a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com IC, tornando essa metodologia uma promissora e atrativa ferramenta para prever desfechos clínicos nesse cenário. Apesar dessa metodologia ter sido estudada, comprovando sua aplicabilidade em diversas condições, como na miocardiopatia isquêmica, na amiloidose cardíaca^{70,71} e também na doença de Chagas⁷²⁻⁷⁴, poucos estudos compararam a captação do ^{123}I -MIBG em pacientes com IC com função do VE reduzida e preservada, sendo também limitado o número de observações que correlacionaram a desnervação simpática cardíaca com outros componentes do remodelamento miocárdico.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Investigar atividade simpática cardíaca através da cintilografia com ^{123}I -MIBG em pacientes com IC.

Objetivos secundários

- Comparar a atividade simpática cardíaca através da cintilografia com ^{123}I -MIBG em pacientes com ICFeR e ICFeP.
- Correlacionar a atividade simpática cardíaca através da cintilografia com ^{123}I -MIBG com dados funcionais e do remodelamento miocárdico em pacientes com ICFeR e ICFeP.

3. METODOLOGIA

3.1 Ética e Segurança do Paciente

Os pacientes foram incluídos após assinarem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido sendo que todos tiveram acesso e oportunidade de aceitar ou declinar antes de participar do estudo. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) de acordo com o processo (CAAE: 39500514.2.0000.5404).

3.1.1 Seleção de Casuística

Para a realização do nosso estudo foram avaliados 699 prontuários de pacientes regularmente matriculados nos diversos ambulatórios da disciplina de cardiologia do Hospital das Clínicas da Unicamp (ambulatórios geral, hipertensão, miocardiopatia, geriatria, valvopatia e hipertensão refratária). Desses 699 prontuários avaliados apenas 95 preencheram os critérios de inclusão da presente pesquisa, porém até o momento apenas 38 aceitaram participar, de acordo com a seguinte distribuição dos grupos: 15 pacientes no grupo ICFEp, 23 pacientes no grupo ICFEr e 11 controles saudáveis.

3.1.2 Delineamento do Estudo

O presente estudo recrutou pacientes com IC de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos na Tabela 1. Ressaltamos que apenas pacientes com IC com limitação ao esforço e dispneia (classe funcional da NYHA $\geq$ II), sem contraindicação para realização dos estudos de RMC, teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG), foram elegíveis para participar do experimento. Os pacientes elegíveis foram então submetidos à entrevista realizada por cardiologista certificado pela

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Em seguida os indivíduos foram submetidos a exame de ecocardiograma para definição dos grupos de acordo com FEVE: <45% ICFe_r e FEVE >45% ICFe_p. Ressaltamos que como o presente estudo foi planejado no início de 2015, utilizamos o mesmo critério de corte para definir a FEVE preservada que estudos clínicos da época, como o estudo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*, ClinicalTrials.gov, NCT00094302)¹⁷. Pacientes qualificados foram então enviados para realização de TECP, seguido (entre 2-3 meses) pelo exame de RMC, ¹²³I-MIBG e coleta de sangue para quantificação de biomarcadores.

Tabela 1- Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios e Exclusão
☐ Idade >18 anos	☐ Isquemia grave em qualquer teste de estresse
☐ Limitação funcional (Classe da New York Heart Association II ou pior)	☐ Miocardiopatia Hipertrófica ou qualquer cardiopatia infiltrativa
☐ Ausência de contraindicação a exercício (pelo critério da ACC/AHA)	☐ DPOC, hipertensão pulmonar (PAP >60mmHg)
☐ Elegibilidade para fazer exame de RMC (Ausência de dispositivos metálicos, e GFR 2 >40ml/min/1.73m, etc.)	☐ Doença valvar direita ou esquerda severa
☐ Diagnóstico prévio de IC (pelo critério de Framingham)	☐ Marcapasso ou Cardiodesfibrilador implantável
☐ Terapia com diurético estável e estado de euvolemia (avaliado por cardiologista e TECP)	☐ Infarto do Miocárdio ou revascularização em 3 meses
☐ Ecocardiograma transtorácico	☐ Anemia (hemoglobina <10 gramas/dl) em 1 mês do TECP
TFG= taxa de filtração glomerular, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, RMC=ressonância magnética cardíaca, TECP= teste esforço cardiopulmonar	

Os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo, tiveram como objetivo de incluir apenas indivíduos com IC sintomática e sobretudo excluir possíveis fatores que pudessem confundir e poderiam eventualmente estarem associados com a restrição da capacidade física, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar e doenças infiltrativas no miocárdio. Adicionalmente, destacamos que todos os indivíduos recrutados preencheram o critério de Framingham para o diagnóstico de IC (2 critérios maiores, ou 1 critério maior com 2 critérios menores, Tabela 2) conforme os clássicos critérios de diagnóstico de IC⁷⁵. Os mesmos critérios também excluíram os pacientes que não fecharam o diagnóstico, tanto em ICFeR como em ICFeP^{76,77}, comprovando sua elevada sensibilidade tanto IC com disfunção sistólica (97%) como diastólica (89%), ressaltando a importância desses critérios.

Tabela 2- Critérios de Framingham para o Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

Critérios Maiores	Critérios Menores
Dispneia paroxística noturna	Edema de membros inferiores
Distensão das veias do pescoço (turgência jugular)	Tosse noturna
Estertores pulmonares	Dispneia de esforço
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmão	Derrame pleural
Galope de terceira bulha (B ³)	Capacidade vital reduzida de 1/3 do normal
Pressão venosa aumentada (>16mmHg)	Taquicardia (>120bpm)
Refluxo hepatojugular	
<i>Diagnósticos de Insuficiência Cardíaca = 2 critérios maiores, ou 1 critério maior com 2 critérios menores</i>	

Métodos

3.2 Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)

Os exames de RMC foram realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) em aparelho de 3.0 Tesla (Achieva 3.0 Tesla system, Philips Healthcare, The Netherlands), com aplicações para imagem do coração e com bobina cardíaca dedicada de 5-elementos. O protocolo do estudo (Figura 2) envolve inicialmente a realização de sequências em cine-SSFP (TrueFISP) para determinar as funções ventriculares e volumes tanto do ventrículo esquerdo como direito. Após as imagens em cine, foi administrado por veia periférica o meio de contraste, respeitando a dose máxima cumulativa clinicamente aprovada de gadolínio-DTPA ($0,2 \text{ mmol/kg}$)⁷⁹. Antes e pelo menos 4 vezes a injeção de contraste foram adquiridas as imagens para obtenção das medidas de T1 através de sequência tipo *Look-Locker*, que consiste em uma série de imagens ponderadas em T1 com diferentes tempos de inversão⁸⁰. Os dados de T1 foram obtidos com uso de pulso de inversão não seletivo tipo *adiabático*, sendo utilizados os seguintes parâmetros: TR/TE/flip angle=5/2.2 ms/10°; espessura de corte=8mm; matriz 192 x 100; FOV=340 x 340 milímetros; NEX=1)^{81,82}. Em seguida as aquisições dos dados de T1, adquirimos as imagens de realce tardio padrão, conforme técnica previamente descrita (espessura de corte de 8mm; matriz 256 X 256; pulso de inversão de recuperação de 180°; tempo de inversão variando de 230 a 300msec; FOV de 350 X 280mm, com resolução espacial de 1,5 X 1,1mm, flip angle=30°), para eventual comparação com o espaço extracelular (ECV) sendo muito mais sensível e preciso para estimativa da fibrose intersticial⁵³.

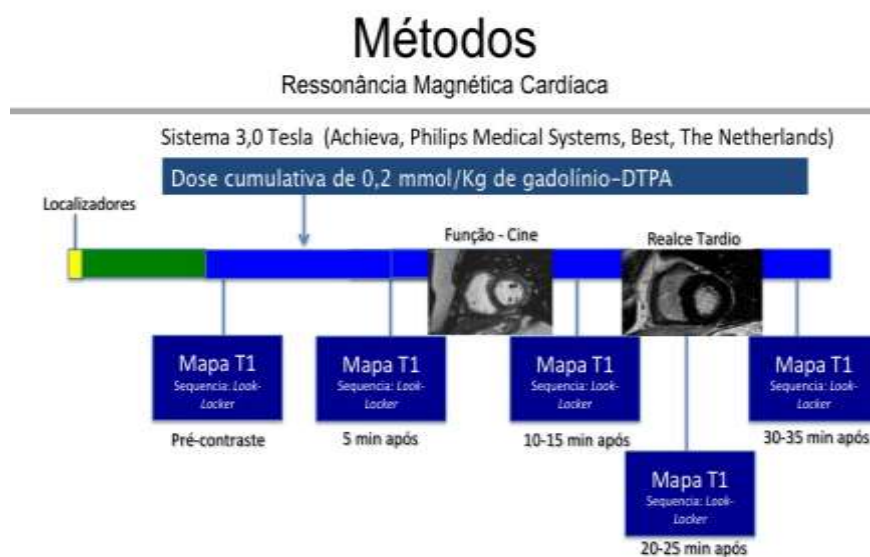


Figura 2- Protocolo do exame de Ressonância Magnética Cardíaca - Serviço de Ressonância Magnética Cardíaca HC-Unicamp.

3.3 Avaliação da atividade adrenérgica cardíaca pela cintilografia miocárdica com meta- iodo-benzil-guanidina marcada com iodo-123(¹²³I-MIBG)

Os exames de cintilografia cardíaca foram realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) em aparelho SPECT/CT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) modelo SYMBIA T Series (Siemens, Germany), com dois canais, dotado aplicação cardíaca e estação de trabalho dedicada, com metodologia conforme previamente reportado⁷²⁻⁷⁴. Os pacientes foram examinados após um período mínimo de repouso de 1 hora. Para os pacientes com IC sintomática, não foi possível suspender drogas para o sistema cardiovascular com potencial interferência na função simpática, tais como betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Apesar disso, outras medicações, tais como antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, reserpina, fenilefrina, pseudo-efedrina, foram suspensas por pelo menos 48 horas. A atividade adrenérgica cardíaca foi avaliada pela cintilografia miocárdica com ¹²³I-MIBG, um análogo da NA, que permite avaliar a integridade da inervação, distribuição dos receptores, recaptção e a estocagem dos neurotransmissores no terminal pré-sináptico⁸³. Todos os pacientes receberam por veia periférica 185 MBq de ¹²³I-MIBG fornecidos pelo Instituto de Engenharia Nuclear

(www.ien.gov.br/produtos/radiofarmacos/mibg.php), seguidos por de 30ml de solução salina, para assegurar a administração endovenosa do radiotraçador. Foram então obtidas imagens planares nas projeções anterior e oblíqua anterior esquerda, e tomográficas precoces (20 minutos) e tardias (4 horas). Foram realizadas quantificações da distribuição do radiotraçador no miocárdio para cálculos da relação coração-mediastino (RCM), precoce e tardia, e da taxa de clareamento do ^{123}I -MIBG (TC) (Figura 3).

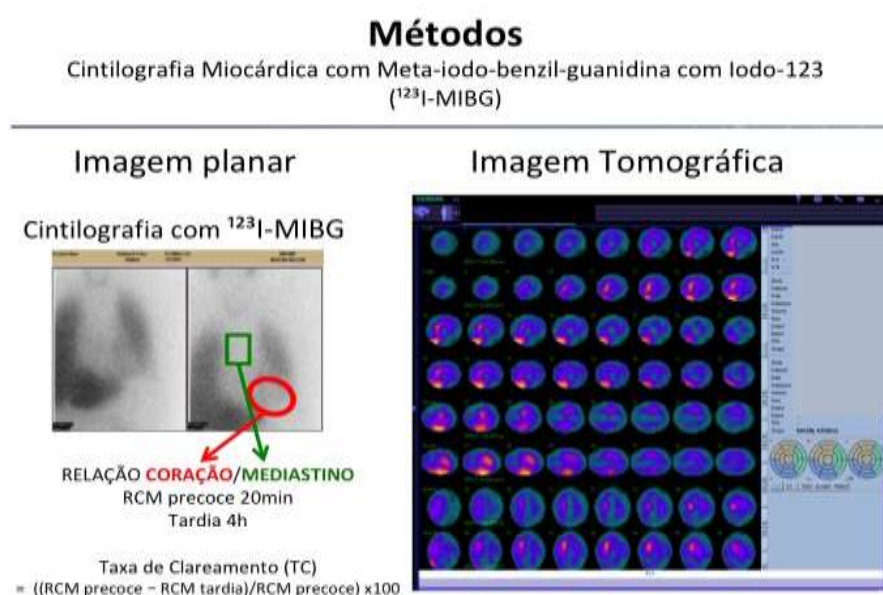


Figura 3- Cintilografia Miocárdica com Meta-iodo-benzil-guanidina Marcada com Iodo-123(^{123}I -MIBG) Serviço de Medicina Nuclear-HC-Unicamp

3.4 Teste Exercício cardiopulmonar

O Teste Exercício cardiopulmonar (TECP) foram realizado utilizando técnica padrão e protocolos desenvolvidos pelos nossos colaboradores externos⁸⁴. Os pacientes recrutados foram submetidos TECP em bicicleta até a exaustão com incremento de 5-15 Watt/minutos após 3 minutos iniciais de exercício sem carga (MedGraphics, St. Paul, MN, USA), conforme previamente descrito⁸⁵.

A análise da troca de gases respiratórios foi realizada pela técnica conhecida como *Breath-to-breath* (respiração-para-respiração), em repouso e durante todo período de exercício, utilizando interface de análise de gases respiratórios com ergoespirômetro validado e comercialmente disponível (MedGraphics, St. Paul, MN, USA). O consumo de oxigênio (VO_2) e dióxido de carbono (VCO_2), assim como a razão da troca respiratória, foram calculadas. O pico de VO_2 foi definido como o consumo mais levado de O_2 , obtido com a média dos dados dos últimos 30 segundos do pico de esforço, conforme previamente descrito⁸⁵. Mensuramos também o VO_2 no limiar anaeróbico através do método conhecido como *V-slope*. Além disso as seguintes variáveis foram também obtidas: **(1)** pulso de oxigênio ($\text{VO}_2/\text{frequência cardíaca}$), **(2)** eficiência ventilatória (VE/VCO_2 , um reconhecido marcador prognóstico na IC; calculado através dos dados *breath-by-breath*, **(3)** exercício oscilatório (EOV, um reconhecido marcador prognóstico na IC), **(4)** eficiência aeróbica (VO_2/watt , um marcador de eficiência e metabolismo cardíaco).

3.5 Coleta e Medida dos Biomarcadores

Amostras sanguíneas foram obtidas após jejum de 12 horas, através de punção venosa simples com jelco, para análise dos seguintes exames laboratoriais: hematócrito, função renal, perfil lipídico, glicose, hemoglobina glicosilada, troponina ultrassensível e peptídeo natriurético cerebral (NT-Pro-BNP). Essas quantificações seguiram o padrão realizado no nosso hospital com *kits* comercialmente disponíveis para quantificação desses exames laboratoriais (todas quantificações, Roche Diagnostics, Germany).

3.6 Ecocardiograma

A avaliação ecocardiográfica bidimensional (Vivid-S60, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) foram realizada com pacientes em decúbito lateral esquerdo, com transdutor de 3,5 MHz de maneira padronizada, conforme preconizado pelo atual guia da “*American Society of Echocardiography*” (ASE)⁸⁶. A quantificação das variáveis emergentes relacionados aos mecanismos de contração e torção do

miocárdio respeitou as últimas recomendações disponíveis²⁹. Foi utilizada a média da obtenção dos valores de 03 ciclos cardíacos consecutivos em 03 medidas distintas de alinhamento junto ao fechamento dos folhetos da valva mitral, em janela acústica no eixo apical 04 câmaras, pelo *doppler* pulsado. Através destas medidas são obtidos a relação E/A. A análise da deformação miocárdica (*strain 2D*) bidimensional foi realizada pela aquisição das imagens axial basal, média e apical em eixo curto e quatro e duas câmaras, sendo obtido para cada paciente o índice de *strain* sistólico, o índice de *strain* diastólico, e a média do *strain* longitudinal (%) (Figura 4).

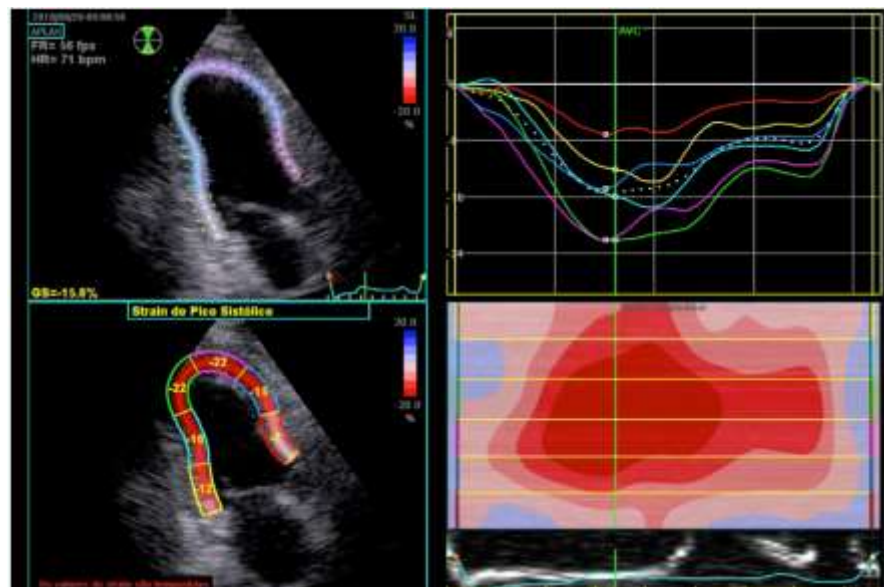


Figura 4- A análise da deformação miocárdica para obtenção do índice de *strain* longitudinal. Serviço de Ecocardiografia HC-Unicamp

3.7 Análise Estatística

Os resultados serão expressos em média e desvio ou erro padrão quando adequado de acordo com a sua distribuição. As diferenças nas proporções de variáveis categóricas foram determinadas pelo teste *Fisher* ou teste de qui-quadrado quando apropriado. Diferenças nas variáveis contínuas/numéricas entre os grupos

(ICFEr, ICFEp e controles) foram avaliadas pela análise de variância de uma via (ANOVA *one-way*). Quando necessário, o teste post-hoc de *Scheffé* foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos. A correlação bivariada foi avaliada pelo método de *Pearson* ou, alternativamente, pelo método de *Spearman*, quando os valores das variáveis não foram normalmente distribuídos. Em todas as análises, uma significância estatística foi considerada com $p < 0,05$. As análises foram realizadas SAS 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

4. RESULTADOS

4.1 Características Demográficas e Clínicas

As características demográficas e clínicas dos pacientes recrutados nos grupos controle, ICFEp e ICFEr estão apresentadas na Tabela 3. Os pacientes com IC recrutados aprestavam classe funcional II (100%) da classificação da NYHA, mostrando-se semelhantes em relação aos dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos, exceto pelo uso de diurético, que foi mais frequente (100%) nos pacientes com ICFEr, atingindo diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Ressaltamos que todas as outras variáveis, incluindo idade, sexo, IMC, comorbidades, incluindo também etiologia da IC foram semelhantes entre os dois grupos de pacientes com IC recrutados.

Detectamos que grande número dos pacientes com ICFEp, além dos critérios de Framingham para o diagnóstico de IC, apresentaram histórico de internação prévia por IC (10/15, 59%), o que certamente contribuiu para comprovação da presença de IC sintomática nesse grupo.

Tabela 3- Dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo controle, FEVE (ICFEp com FEVE $\geq$ 45% e ICFEr com FEVE<45)

	Controle saudável	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
Feminino %, (N)	23,5% (7)	29,4 % (6)	47,1% (13)	0,59
Idade, anos	49,8 $\pm$ 8,4	57,6 $\pm$ 8,9	53,2 $\pm$ 11,7	0,18
Altura, cm	1,7 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,1	0,06
Peso, kg	70,2 $\pm$ 10,7	80,5 $\pm$ 12,0	79,5 $\pm$ 12,0	0,61
Superfície corpórea, m ²	1,7 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,1	0,06
IMC	26,4 $\pm$ 11,1	29,7 $\pm$ 3,1	30,1 $\pm$ 5,6	0,03
Comorbidades				
Hipertensão, % (N)	0	73,3% (11)	73,9% (17)	0,71
Diabetes, % (N)	0	37,5% (6)	47,6% (10)	0,94
Dislipidemia, % (N)	0	43,8% (7)	47,6% (10)	0,76
Tabagismos, % (N)	0	18,8% (3)	23,8% (5)	0,92
Etiologia da Insuficiência				
Cardíaca				
Isquêmico,% (N)	0	18,5% (3)	33,3% (7)	0,16
Hipertensiva,% (N)	0	12,5% (2)	9,5% (2)	0,47
Alcoólica, % (N)	0	0	9,5% (2)	0,36
Idiopática, % (N)	0	60,7% (9)	34,7% (8)	0,04
Puerperal,% (N)	0	6,6% (1)	19,0% (4)	0,12

(Continuação)

	Controle saudável	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Medicações				
IECA, % (N)	0	46,6% (7)	52% (12)	0,83
BRA	0	40,2% (6)	34,3% (8)	0,84
Inibidor da angiotensina Neprisilina, % (N)	0	0	17,3%, (4)	0,16
B bloqueador,% (N)	0	80,0% (12)	95,6 (22)	0,63
Espironolactona,% (N)	0	46,6% (7)	65,2% (15)	0,002
Diurético,% (N)	0	46,6% (7)	100% (23)	0,009
Aspirina,% (N)	0	42,8% (6)	37,5% (9)	0,82
Estatina,% (N)	0	71,4% (10)	58,3% (14)	0,07
Anti Diabético Oral, % (N)	0	42,8% (6)	37,5% (9)	0,91

ICFEp= insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; **ICFEr**= insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; **FC**= frequência cardíaca, **IMC**= índice de massa corpórea, **PAS**= pressão arterial sistólica, **PAD**= pressão arterial diastólica, **IECA**= inibidor da enzima de conversão, **BRA**= bloqueador do receptor de angiotensina, **NA**= não aplicável

*<0,05 vs. Controles, # <0,05 HFpEF vs. HFrEF

4.2 Avaliação do remodelamento do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma:

As avaliações funcionais realizadas pelo ecocardiograma estão representadas na Tabela 4. Na avaliação da função sistólica cardíaca confirmamos as diferenças esperadas na FEVE entre os grupos ICFEp e ICFEr, com FEVE pronunciadamente menor no grupo ICFEr (ICFEr: 31±8,8 vs. ICFEp: 60±6,63 P<0,001, para dados do ecocardiograma). Exceto pela velocidade da onda E transmitral, velocidade da onda A transmitral e pela relação das ondas E/A, todas as variáveis ecocardiográficas foram significativamente diferentes entre os grupos de pacientes com IC e também quando comparados ao grupo controle.

Destacamos também diferenças no padrão do remodelamento do VE entre os grupos, com os pacientes do grupo ICFEp apresentando dimensões e volumes do

VE expressivamente menores comparadas com os pacientes com ICfEr. Além disso, os pacientes com FEVE preservada apresentaram espessura relativa da parede (ERP) e relação entre massa do VE e volume diastólico do VE maiores que os indivíduos com disfunção sistólica, sugerindo que o remodelamento desses pacientes tem a tendência de ser concêntrico quando comparado aos com FEVE reduzida. Apesar disso os pacientes do grupo da ICfEr apresentaram massa do VE maior que o grupo com ICfEp, confirmando que o remodelamento excêntrico também está associado com aumento da massa do VE. Outro aspecto relevante diz respeito ao índice de deformação longitudinal global (GLS) que foi marcadamente mais reduzido nos indivíduos no grupo ICfEr. Enquanto os valores do GLS foram mais pronunciadamente alterados nos indivíduos do grupo ICfEr, os valores encontrados no grupo com ICfEp, apesar de numericamente menos alterados, forma significativamente diferentes dos controles saudáveis. (ICfEr: $-7,8 \pm 3,84\%$, ICfEp: $-14,75 \pm 3,8\%$ e controles: $-18 \pm 3\%$, $p < 0,001$).

Tabela 4- Dados ecocardiográficos dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo controle, FEVE (ICfEp com FEVE $\geq 45\%$ e ICfEr com FEVE $< 45\%$).

	Controles Saudáveis	ICfEp	ICfEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
AE, mm	$35,0 \pm 4,8$	$39,7 \pm 4,7$	$46,0 \pm 7,7^* \#$	$< 0,001$
VEd, mm	$51,4 \pm 2,9$	$55,3 \pm 5$	$66,2 \pm 15,7^* \#$	$< 0,001$
VEs, mm	$31,8 \pm 2,4$	$35,7 \pm 5,9$	$58,8 \pm 15,1^* \#$	$< 0,001$
Septo, mm	$8,2 \pm 0,8$	$10,5 \pm 1,7^*$	$10,0 \pm 1,5^*$	0,004
Parede Posterior, mm	$7,8 \pm 0,7$	$9,6 \pm 1,4^*$	$9,3 \pm 1,4^*$	0,005
FEVE Simpson, %	$67,0 \pm 2,0$	$60,2 \pm 6,6^*$	$31,5 \pm 8,8^* \#$	$< 0,001$
Volume AE, ml	$35,2 \pm 4,8$	$39,9 \pm 4,7$	$46,5 \pm 7,7^* \#$	$< 0,001$
Massa VE, g	$77,3 \pm 12,4$	$108,8 \pm 27,1$	$166,0 \pm 72,9^*$	$< 0,001$
			#	
Espessura Relativa ERP	$0,32 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,26 \pm 0,07^*$	$< 0,001$
Massa/volume	$1,8 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4^* \#$	0,002

(Continuação)				
	Controles Saudáveis	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Velocidade onda E transmural, cm/s	70,4±18,1	71,2±20,0	76,8±26,6	0,12
Velocidade onda A transmural, cm/s	57,0±13,2	50,2±19,3	63,2±25,4	0,08
E/A	1,2±0,2	1,3±0,6	1,0±0,8	0,83
E' septal, cm/s	9,6±3,0	6,7±1,7	5,1±1,5*#	<0,001
E' anterior, cm/s	10,9±3,2	8,2±2,4	5,4±1,8*#	<0,001
E' inferior, cm/s	10,1±2,9	8,0±2,2*	5,1±1,3*#	<0,001
E'E	6,5±2,5	8,7±5,7	14,8±7,1*#	<0,001
Índice deformação global, % (*-1)	-18,2±3	-14,7±3,8*	-7,8±3,8*#	<0,001

AE= átrio esquerdo; **AO**= aorta; **VEd**= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; **VEs**= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

*p<0,05 vs. Controle, #p<0,05 ICFEp vs. ICFEr.

4.3 Avaliação do remodelamento miocárdico pela Ressonância Magnética Cardíaca

Nessa análise objetivamos investigar e comparar o remodelamento do tecido miocárdico na ICFEp e ICFEr utilizando dados da RMC (Tabela 5), correlacionando estes achados com outros métodos como ecocardiograma e o TECP e ¹²³I-MIBG. Como era esperado a FEVE pela RMC foi preservada no grupo ICFEp (59,37±13,8%) e marcadamente reduzida no grupo ICFEr (27,7±12%). As quantificações dos volumes e massa do VE assim como as relações da massa e volume diastólico do VE pela RMC, apesar de discretamente diferente dos valores vistos no ecocardiograma, manteve o mesmo padrão, ou seja, uma tendência ao remodelamento concêntrico na ICFEp e excêntrico na ICFEr. Tanto o T1 nativo (ICFEr: 1140±222,3 vs. ICFEp: 1162±56,8 p=0,4) quanto a fração volumétrica extracelular (ECV), um marcador da expansão da fibrose intersticial, não diferiram estatisticamente entre os grupos de IC (ICFEr: 0,34±0,05 vs. ICFEp: 0,32±0,03,

p=NS), sendo que as diferenças só foram observadas quando ambos foram comparados aos controles saudáveis ($0,29 \pm 0,04$). Esses dados sugerem que tanto a ICFEp como a ICFEr apresentam acentuada expansão do espaço extracelular e fibrose intersticial.

Tabela 5- Dados da RMC dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo da FEVE (ICFEp com FEVE $\geq 45\%$ e ICFEr com FEVE $< 45\%$)

	Controles Saudáveis	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
FEVE, %	65,9 $\pm$ 4,6	59,3 $\pm$ 13,8	27,7 $\pm$ 12,9*#	<0,001
VDFVE, ml	110,7 $\pm$ 27,7	140,2 $\pm$ 64,3	257,7 $\pm$ 165,3*#	<0,001
VSFVE, ml	39,2 $\pm$ 12,1	66,4 $\pm$ 61,7	185,8 $\pm$ 157,2*#	<0,001
Massa, g	81,7 $\pm$ 18,5	101,2 $\pm$ 40,9	151,7 $\pm$ 88,59#	0,002
Massa/Volume Diastólico VE	0,6 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2*#	<0,001
Realce Tardio Presente, %, (N)	0	33,3% (7)	71,4%, (14)	0,05
T1 nativo, ms	1032,2 $\pm$ 257,5	1162,5 $\pm$ 56,8	1140,2 $\pm$ 222,3	0,45
Fração do volume da matriz extracelular (ECV), %	0,29 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,05*	0,002

FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **VDFVE**= volume diastólico final do ventrículo esquerdo; **VSFVE**= volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

*p<0,05 vs. Controle, #p<0,05 ICFEp vs. ICFEr.

4.4 Avaliação dos parâmetros da capacidade funcional pelo teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

Avaliação da capacidade funcional, medida pelo consumo de oxigênio no pico do esforço (VO_2 pico), confirmou que todos os pacientes recrutados com IC apresentavam limitação funcionais, com VO_2 pico ajustado médio de $20,7 \pm 4,7 \text{ ml/min/kg}$. Os dados do TECP dos grupos recrutados estão apresentados na Tabela 6. Interessantemente, a comparação dos grupos com ICFeR e ICFeP mostram que ambos apresentam limitações da capacidade funcional, porém essa limitação foi mais pronunciada no grupo de ICFeR. A comparação com pacientes controles sedentários mostrou que a variável VO_2 máximo, tanto absoluto como ajustado, foi significativamente menor nos pacientes com ICFeR. Apesar dos valores de VO_2 nos pacientes com ICFeP estarem reduzidos em relação aos valores encontrados em pacientes saudáveis ativos da literatura^{87,88}, esses valores não foram diferentes estatisticamente nos controles recrutados, que representam indivíduos sem doenças cardiovasculares prévias.

Tabela 6- Dados do TECP dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo controle, FEVE (ICFEp com FEVE $\geq$ 45% e ICFEr com FEVE $<$ 45)

	Controles Saudáveis	IC FEp	IC FEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
Tempo de Exercício	726,0 $\pm$ 188,1	629,3 $\pm$ 215,8	600,1 $\pm$ 277,9	0,27
FC repouso, bpm	72,4 $\pm$ 4,2	72,6 $\pm$ 13,7	74,9 $\pm$ 13,8	0,83
FC máxima, bpm	156,4 $\pm$ 17,1	133,1 $\pm$ 24,8	132,9 $\pm$ 13,8	0,29
PAS repouso sentado, mmHg	128,7 $\pm$ 27,1	144,6 $\pm$ 18,2	133,8 $\pm$ 22,6	0,11
PAD repouso sentado, mmHg	86,9 $\pm$ 8,7	92,3 $\pm$ 11,8	84,0 $\pm$ 11,5	0,11
PAS máxima sentado, mmHg	175,0 $\pm$ 29,3	195,3 $\pm$ 23,6	168,4 $\pm$ 23,1#	0,04
PAD máxima sentado, mmHg	84,3 $\pm$ 8,4	94,2 $\pm$ 14,3	81,1 $\pm$ 8,9*	0,01
VO2 máximo absoluto, ml/min	1556,4 $\pm$ 549,5	1876,3 $\pm$ 527,7	1462,2 $\pm$ 464,6	0,84
VO2 máximo ajustado, ml/min/kg	22,5 $\pm$ 7,3	23,1 $\pm$ 4,9	18,4 $\pm$ 4,5#	0,01
VE/VCO2 <i>slope</i>	26,2 $\pm$ 2,8	30,3 $\pm$ 4,1	31,9 $\pm$ 9,0	0,15
OUES	1525,8 $\pm$ 613,0	1619,5 $\pm$ 618,8	1437,2 $\pm$ 562,7	0,59
T meio, segundos	96,8 $\pm$ 32,4	101,5 $\pm$ 24,7	117,4 $\pm$ 34,6	0,34
Pulso de oxigênio	10,1 $\pm$ 5,0	14,9 $\pm$ 4,5*	12,4 $\pm$ 3,9	0,03
% Pulso de O2 previsto	92,6 $\pm$ 24,3	120,7 $\pm$ 34,4	107,4 $\pm$ 34,1	0,14
Presença de RPE	0	2	1	0

FC= frequência cardíaca; **PAS**= pressão arterial sistólica; **PAD**= pressão arterial diastólica; **VO₂**= consumo de oxigênio no pico do esforço; **RPE**= respiração periódica ao esforço.

* $p < 0,05$ vs. Controle, # $p < 0,05$ ICFEp vs. ICFEr.

4.5 Avaliação dos biomarcadores e exames laboratoriais disponíveis

A Tabela 7 apresenta os dados sobre os biomarcadores e exames laboratoriais disponíveis para toda a coorte estudada. Inicialmente ressaltamos que os valores do NT-proBNP estão substancialmente maiores no grupo de pacientes com FEVE rebaixada quando comparado aos indivíduos com FEVE preservada. Enquanto os valores para NT-proBNP estão menores nos pacientes do grupo ICFEp, esses valores estão substancialmente acima dos valores dos pacientes controles. A troponina ultrasensível também mostrou diferenças significativas entre os grupos estudados, com valores substancialmente maiores nos pacientes com IC e FEVE reduzida (controles: $4,4 \pm 2,52$, ICFEp: $10,82 \pm 6,26$ e ICFEr: $14,36 \pm 8,14$, $p < 0,001$).

Tabela 7- Dados dos biomarcadores e exames laboratoriais dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo controle, FEVE (ICFEp se FEVE $\geq$ 45% e ICFEr se FEVE<45%).

	Controles Saudáveis	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
Biomarcadores Laboratoriais				
Troponina Ultra-Sensível, ng/dL	4,4 $\pm$ 2,5	10,8 $\pm$ 6,2	14,3 $\pm$ 8,1*	0,008
NT-proBNP, pg/ml	69,9 $\pm$ 19,1	220,3 $\pm$ 301,1	1674,4 $\pm$ 1642,4*#	<0,001
Laboratório				
Hemoglobina, mg/dL	13,9 $\pm$ 1,3	13,8 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 0,8	0,53
Hematócrito	39,6 $\pm$ 3,9	40,9 $\pm$ 2,9	40,3 $\pm$ 1,4	0,26
Creatinina, mg/dL	0,7 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2	0,16
Taxa de filtrado glomerular (TFG)	102,2 $\pm$ 12,8	78,1 $\pm$ 19,3	65,5 $\pm$ 27,0*	0,02
Glicemia de Jejum, mg/dL	85,5 $\pm$ 3,0	136,9 $\pm$ 99,9	119,6 $\pm$ 49,4	0,28
Hemoglobina glicosilada, %	5,2 $\pm$ 0,2	6,6 $\pm$ 1,3	10,9 $\pm$ 2,9	0,08
Colesterol Total, mg/dL	225,7 $\pm$ 30,2	166,1 $\pm$ 38,2*	155,6 $\pm$ 43,7*	0,01
Colesterol HDL, mg/dL	54,7 $\pm$ 10,2	37,9 $\pm$ 10,1*	39,5 $\pm$ 11,8*	0,002
Triglicérides, mg/dL	103,3 $\pm$ 157,4	141,5 $\pm$ 178,7	98,5 $\pm$ 76,5	0,11

*p<0,05 vs. Controle, #p<0,05 ICFEp vs. ICFEr

4.6 Avaliação da atividade simpática pela cintilografia com ^{123}I -MIBG

As avaliações da atividade simpática mensurada pela cintilografia miocárdica com ^{123}I -MIBG, apresentou diferenças expressivas entres os grupos estudados (controles, ICFEp e ICFEr) tanto nas variáveis RCM inicial e tardia, como

$$\text{na TC} = \frac{\text{Inicial (C-M)} - \text{Tardio (C-M)}}{\text{Inicial(C-M)}} \times 100$$

Os dados estratificados por grupo estudado são apresentados na Tabela 8. Primeiramente ressaltamos que tanto a RCM inicial e tardia, como a variável TC foram diferentes entre os indivíduos controles em comparação com aqueles com IC. A avaliação da atividade simpática cardíaca determinada pela RCM confirmou a diferença esperada entre os grupos controle, ICFEr vs. ICFEp, evidenciando que a desnervação cardíaca foi mais pronunciada nos indivíduos com ICFEr. Apesar disso, os valores da RCM inicial e tardia foram também nitidamente menores nos pacientes do grupo ICFEp quando comparados aos pacientes controles sem doença cardíaca prévia (controles: $1,80 \pm 0,1$ vs. $1,66 \pm 0,1$, $p < 0,001$ RCM inicial), (controles: $1,85 \pm 0,16$ vs. $1,64 \pm 0,2$, $p < 0,001$, RCM tardia, Tabela 8). Apesar das taxas de clareamento (TC) do ^{123}I -MIBG serem menos frequentemente utilizadas na prática clínica, talvez menos difundida, esta variável esteve anormalmente elevada nos pacientes com IC de ambos os grupos (ICFEp e ICFEr), reforçando também o fato que este é um importante marcador de desnervação do músculo cardíaco (controles: $19,72 \pm 12,18$, ICFEp: $26,14 \pm 17,2$ e ICFEr: $35,03 \pm 16,5$, $p = 0,045$).

Tabela 8- Dados do ^{123}I -MIBG dos pacientes recrutados estratificados pelo grupo controle, FEVE (ICFEp se FEVE $\geq 45\%$ e ICFEr se FEVE $< 45\%$)

	Controles saudáveis	ICFEp	ICFEr	Valor P
	N=11	N=15	N=23	
Variáveis				
RCM inicial	$1,80 \pm 0,1$	$1,66 \pm 0,1^*$	$1,58 \pm 0,1^*$	0,001
RCM tardia	$1,85 \pm 0,1$	$1,64 \pm 0,2$	$1,38 \pm 0,1^*\#$	$< 0,001$
TC	$19,7 \pm 12,1$	$26,1 \pm 17,2$	$35,0 \pm 16,5^*\#$	0,04

RCM= relação coração mediastino tardia, **TC**= taxa de clareamento

* $p < 0,05$ vs. Controle, # $p < 0,05$ IC FEVEp vs. IC FEVEr

4.7 Correlações entre a atividade simpática pela cintilografia com ^{123}I -MIBG e outras variáveis do remodelamento miocárdio e capacidade funcional

Considerando indivíduos com IC submetidos à avaliação da atividade simpática pela relação RCM tardia, esta última apresentou associações com variáveis relacionadas tanto com a capacidade funcional como com o remodelamento miocárdico estrutural, mostrando que as alterações encontradas na IC apresentam relação com diversos aspectos bem conhecidos da fisiopatologia da IC. A Tabela 9 exhibe as principais correlações da atividade simpática miocárdica pelo ^{123}I -MIBG com variáveis de interesse. A Figura 5 (A-C) exhibe as correlações da RCM tardia com algumas das principais variáveis de interesse. Destacamos a correlação inversa da relação RCM com o ECV pela RMC ($r = -0,5$, $p = 0,0001$), com o volume do átrio esquerdo ($r = -0,53$, $p = 0,001$) e com o índice de deformação longitudinal *strain*(GLS) pelo ecocardiograma ($r = -0,72$, $p < 0,0001$). Interessantemente a RCM pelo ^{123}I -MIBG mostrou associação linear e significativa com o VE/VCO_2 *slope* ($r = -0,37$, $p = 0,011$), um emergente marcador prognóstico para pacientes com IC. Além disso, tanto a RCM como o TC pelo ^{123}I -MIBG apresentaram associações significativas com o NT-proBNP, inversa ($r = -0,35$, $p = 0,017$) e direta ($r = 0,4321$, $p = 0,035$) respectivamente.

Tabela 9- Correlações das variáveis C/M tardio e Taxa de clareamento pelo MIBG com variáveis do remodelamento miocárdico e da capacidade funcional

	RCM pelo ^{123}I -MIBG		TC pelo ^{123}I -MIBG	
	Coeficiente de cor. “r”	Valor p	Coeficiente de cor. “r”	Valor p
Variáveis do TECP				
VE/VCO ₂ Slope	-0,37	0,01	0,17	0,24
Variáveis do Ecocardiograma				
FEVE Simpson, %	0,66	<0,0001	-0,46	0,0011
Volume AE, ml	-0,53	<0,0001	0,49	0,0005
Massa VE, g	-0,63	<0,0001	0,33	0,02
E'E	-0,46	0,0008	0,40	0,0053
E' inferior	0,59	<0,0001	-0,51	0,0003
E' anterior	0,56	<0,0001	-0,59	<0,0001
E' lateral	0,57	<0,0001	-0,59	<0,0001
MVE	-0,63	<0,0001	0,33	0,02
Variáveis da RMC				
T1 nativo, ms	-0,17	0,28	0,11	0,48
Fração do volume da matriz extracelular (FVEC), %	-0,58	0,0001	0,25	0,11
Variáveis dos biomarcadores				
Troponina Ultra-Sensível, ng/dL	-0,01	0,90	0,03	0,82
NT-proBNP, pg/ml	-0,35	0,01	0,15	0,32
Taxa de filtrado glomerular	0,34	0,02	0,34	-0,07

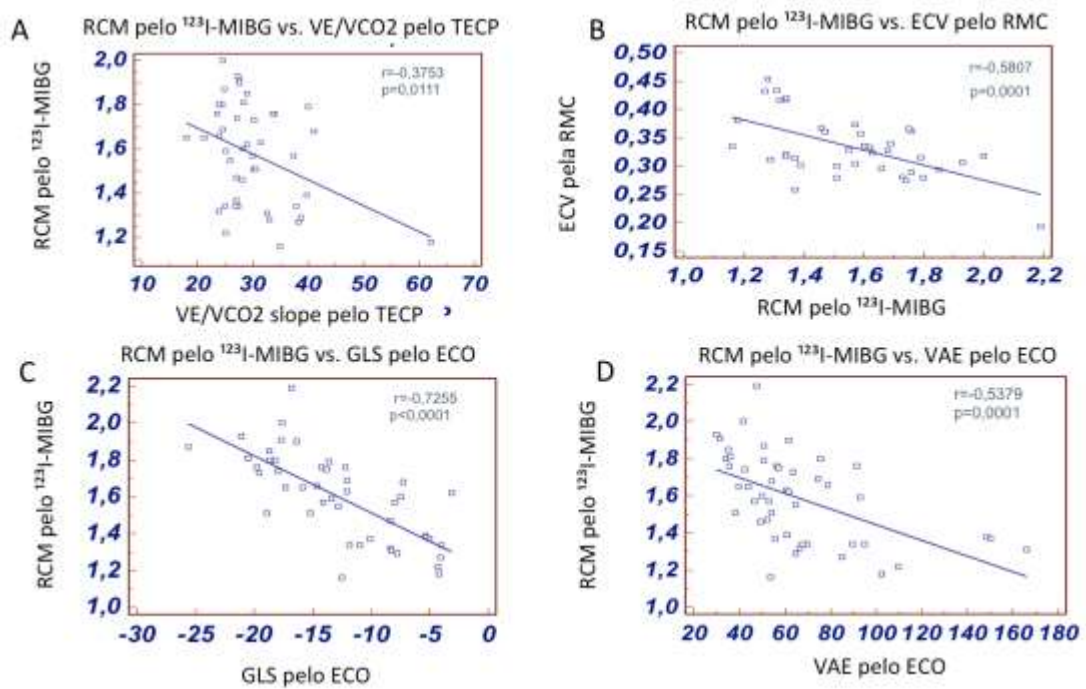


Figura 5- Correlação entre a relação RCM com: o ECV pela RMC **(A)**, o volume do átrio esquerdo (VAE) pelo ecocardiograma **(B)**, o VE/VCO₂ *Slope* **(C)** e com o índice de deformação longitudinal (GLS) pelo ecocardiograma **(D)**

5. DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta os seguintes principais achados:

- i- A atividade simpática cardíaca pela cintilografia com ^{123}I -MIBG foi marcadamente anormal nos pacientes com IC em comparação com os indivíduos controles saudáveis;
- ii- Apesar da atividade simpática ter sido mais pronunciadamente alterada nos pacientes com ICFeR, os pacientes com ICFeP apresentaram valores significativamente menores que os controles, sugerindo que a desnervação do músculo cardíaco ocorre na IC mesmo com a FEVE preservada;
- iii- A atividade simpática apresentou associação com GLS nos indivíduos com ICFeP e na ICFeR pelo ecocardiograma, mostrando que as alterações do músculo cardíaco podem estar associados com marcadores precoces da desnervação do miocárdio;
- iv- A desnervação miocárdica mostrou relação inversa com a expansão da matriz extracelular no miocárdio, o ECV pela RMC, evidenciando que a integridade simpática apresenta associação com quantidade de fibrose intersticial presente no músculo cardíaco.

As alterações observadas tanto na RCM como na TC pelo ^{123}I -MIBG e as respectivas correlações com demais componentes clássicos da desnervação do miocárdio, expandem o conhecimento atual sobre IC com função sistólica do VE preservada. Apesar de preliminar e com tamanho amostral limitado, os resultados expostos fortalecem a importância da desnervação nesse grupo de pacientes. Além disso, a associação do grau de desnervação do músculo cardíaco, com marcadores muito precoces de anormalidade e alterações da função cardíaca, indicam que a diminuição da atividade simpática parece ser um evento precoce e que ocorre mesmo com ausência da redução da FEVE. O aumento do ECV, um marcador precoce e validado da expansão da fibrose intersticial no coração, nos pacientes com ICFeP, comprova também que o aumento da matriz de tecido extracelular é um evento precoce e pronunciadamente alterado nesses indivíduos, o que pode em parte explicar a ausência de repostas com diversas terapias contra o eixo neuro-hormonal em pacientes com ICFeP^{14,15}.

Evidências^{59,89-92} vem mostrando que a atividade cardíaca adrenérgica

anormal, avaliada pela cintilografia miocárdica com ^{123}I -MIBG é um robusto e independente preditor de morte nos pacientes com disfunção ventricular, independentemente da intensidade da diminuição da FEVE, da classe funcional pela classificação da New York Heart Associativo (NYHA) e das dimensões do ventrículo esquerdo (VE). Dados mais recentes^{59,60,92-94} também correlacionaram os achados da cintilografia com ^{123}I -MIBG com morte súbita em pacientes com disfunção ventricular, mesmo naqueles indivíduos com disfunção leve e classe funcional NYHA I. Foi também comprovado que as alterações do SNS cardíaco podem ser um preditor independente para recorrência de arritmias ventriculares como a taquicardia e fibrilação ventricular, mostrando que cintilografia com ^{123}I -MIBG pode ser uma boa opção para o seguimento de pacientes com IC⁹⁵. Apesar da grande importância clínica, a ICfEp foi muito menos estudada nesse contexto. Dados mais recentes mostram que a desnervação do músculo cardíaco pode também ser uma ferramenta útil para identificar pacientes com ICfEp com maior risco para eventos cardiovasculares. Dr. Katoh e colaboradores⁹⁶, estudando uma coorte de 117 pacientes com ICfEp admitidos no hospital, mostraram que tanto a RCM como a TC estavam marcadamente mais alteradas quanto pior era a classe funcional dos pacientes. Eles também evidenciaram a utilidade da TC, pela cintilografia com ^{123}I -MIBG, para prever a ocorrência de eventos cardiovascular (morte e internação por IC), sugerindo que TC acima que 26,5% estaria associada com maiores riscos de eventos. Apesar disso os autores não encontraram associação do prognóstico com a variável mais cometente utilizada na cintilografia com ^{123}I -MIBG, a RCM. Além disso, nesse estudo o BNP não apresentou correlação com a RCM, mostrando apenas uma franca associação com a TC. No nosso estudo é importante ressaltar que a TC foi maior de 26% em ambos os grupos de pacientes com IC e que diferentes do que reportado por Katoh e colaboradores⁹⁶, encontramos diversas correlações da desnervação cardíaca com biomarcadores e outros componentes do remodelamento miocárdico. Avaliando a atividade simpática em indivíduos com IC e FEVE preservada, Sugiura e colaboradores⁹⁷ mostraram também existir correlação da desnervação cardíaca com a classe funcional e com marcadores neuro-hormonais. Nesse mesmo estudo, os autores comprovaram que tanto a TC como a RCM apresentavam associações significativas com o índice de velocidade do fluxo mitral inicial etardio (E/A) avaliado através do fluxo transmitral, sugerindo existir uma associação entre disfunção diastólica e atividade adrenérgica

cardíaca. No nosso estudo, os dados do fluxo mitral pelo ecocardiograma não apresentaram associação com a atividade simpática, mas o GLS, um marcador precoce da disfunção contrátil do músculo cardíaco, e volume do átrio esquerdo mostraram forte associação com a RCM pela cintilografia com ^{123}I -MIBG. Mais recentemente outro grupo investigando uma coorte maior ($n=403$) de pacientes com ICFEp estáveis, demonstrou que ambos as variáveis da cintilografia com ^{123}I -MIBG, a RCM e TC apresentaram associação univariada significativa com eventos cardiovasculares, mas a TC mostrou melhor capacidade discriminativa para predizer eventos⁹⁸. Um interessante estudo investigando o efeito do nebivolol em pacientes com ICFEp revelou a ausência de efeito positivo do nebivolol sobre parâmetros da inervação e atividade adrenérgica cardíaca avaliada pela a cintilografia com ^{123}I -MIBG, ou sobre o VO_2 pico e VE/VCO_2 *slope*, mesmo com um melhor controle da PAS e da FC em repouso e no pico do esforço⁹⁹.

Nenhum dos estudos encontrados até o momento utilizou a RCM inicial e tardia quantificando a fibrose intersticial pelo ECV determinado pela RMC como comparador. Além disso, a grande maioria dos estudos avaliou a função cardíaca com métodos convencionais do ecocardiograma, sem utilizar técnicas mais avançadas e talvez mais apuradas para esse contexto, como o GLS. Apesar da escassez de estudos correlacionando achados da RMC com achados da cintilografia com ^{123}I -MIBG, Barizon e colaboradores¹⁰⁰ estudando uma pequena coorte de pacientes com doença de Chagas, mostrou que áreas com fibrose pela técnica do RT, assim como áreas com defeito de perfusão, apresentaram forte concordância e correlação com áreas com desnervação simpática no coração. No nosso estudo, ao contrário do que foi feito por Barizon e colaboradores, utilizamos uma avaliação mais apurada da fibrose através de mapas de T1, que fornece uma quantificação precisa e previamente validada da expansão da matriz do tecido conectivo no miocárdio. Demostramos no presente estudo que o ECV, um marcador da fibrose intersticial, foi anormalmente elevada na ICFEp, mas também esteve associada com marcadores não invasivos da atividade simpática cardíaca. Além disso, como um grande número de pacientes com IC apresentem ausência de RT, essa técnica parece não ser mesmo a mais adequada de ser utilizada nesse contexto.

O presente estudo apresenta uma série de limitações, algumas relacionadas com o seu desenho e delineamento e principalmente associada com o tamanho amostral limitado. Os critérios de exclusão dos pacientes com IC, na tentativa de excluir pacientes com fatores confundidores, restringiu a amostra e dificultou a ampliação amostral. Além disso, tivemos um cuidado redobrado para incluir única e exclusivamente pacientes com IC sintomática e que preenchessem os clássicos critérios de Framingham. Além disso falhas constantes no fornecimento do ^{123}I -MIBG pelos órgãos nacionais de material para medicina nuclear, contribuíram muito para o tamanho amostral limitado. Destacamos também que as aplicabilidades dos nossos achados podem ser dificultadas, pois as metodologias empregadas no presente estudo requerem habilidades e técnicas específicas que não são amplamente difundidas.

6. CONCLUSÃO

A atividade simpática cardíaca avaliada pelo ^{123}I -MIBG foi anormal em pacientes com IC com FEVE reduzida e preservada em comparação aos controles. Enquanto a RCM pelo ^{123}I -MIBG, um marcador validado para atividade simpática no coração, demonstrou associações com marcadores de função sistólica do VE e com capacidade funcional, apresentou também associação inversa com marcadores de remodelamento do tecido miocárdico, como GLS e ECV, comprovando a íntima relação entre a desnervação cardíaca com diversos componentes fisiopatológicos da IC.

7. REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, et al. In Arq Bras Cardiol. 2018;p.436-539.
2. Bocchi EA., et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 Suppl 1):p.3-70.
3. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):p.e67-e492.
4. Bleumink GS, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):p.1614-9.
5. Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):p.891-975.
6. Albuquerque DC, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):p.433-42.
7. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, et al. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):p.436-539.
8. Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):p.2129-2200.
9. Bocchi EA, et al. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol. 2013;62(11):p.949-58.

10. Jorg, AL, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016;22(2):p.153-7.
11. Steinberg BA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):p.65-75.
12. Owan TE, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):p.251-9.
13. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):p.401-10.
14. Redfield MM, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial: rationale and design. *Circulation*. 2012; 125(5):p.653-9.
15. Edelmann F, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013;309(8):p.781-91.
16. Pfeffer MA, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):p.34-42.
17. Pitt B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):p.1383-92.
18. Pfeffer MA, Pitt B, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;371(2):p.181-2.
19. Mathew J, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104(14):p.1615-21.
20. Devereux RB, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;292(19):p.2350-6.

21. Sharma K, Kass DA, Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res*. 2014;115(1):p.79-96.
22. Shah SJ, Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(3):p.233-44.
23. Tham YK, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015; 89(9):p1401-38.
24. González A, et al. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):p.1696-706.
25. Carlsen CM, et al. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):p.240-7.
26. Kasama S. et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):p.661-7.
27. Triposkiadis F, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):p.744-58.
28. Abduch MC, et al. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):p.403-12.
29. Mor-Avi V, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):p.277-313.
30. Murtaza G, et al. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: A Review. *Cureus*. 2017;9(6):p.e1372.
31. Haaf P, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):p.89.

32. Kim RJ, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):p.1445-53.
33. Kim RJ, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):p.1992-2002.
34. Tandri H, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):p.98-103.
35. Hunold P, et al. Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(4):p.649-55.
36. Harris PA, et al. Regional measurement of the Gd-DTPA tissue partition coefficient in canine myocardium. *Magn Reson Med*. 1997;38(4):p.541-5.
37. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology*. 2001;218(3):p.703-10.
38. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol*. 2006;33(3 Suppl 8):p.S2-7.
39. Iles L, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):p.1574-80.
40. Ellinor PT, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy, diffuse myocardial fibrosis, and sudden death on chromosome 10q25-26. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):p.106-11.
41. Kehr E, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(1):p.61-8.
42. Flett AS, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 122(2):p.138-44.

43. Mongeon FP, et al. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5(9):p.897-907.
44. Coelho-Filho OR, et al. Myocardial tissue remodeling after orthotopic heart transplantation: a pilot cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1):p.15-24.
45. Neilan TG, et al. Myocardial Extracellular Volume by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy. *The American journal of cardiology*. 2012.
46. Jerosch-Herold M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(3):p.H1234-H1242.
47. Han Y, et al. Shorter difference between myocardium and blood optimal inversion time suggests diffuse fibrosis in dilated cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(5):p.967-72.
48. Han Y, Peters D, Manning W. Diffuse fibrosis in dilated cardiomyopathy results in a shorter myocardial null time. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11(Suppl 1):p.P286.
49. Friedrich MG, There is more than shape and function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):p.1581-3.
50. Thornhill RE, et al. Feasibility of the single-bolus strategy for measuring the partition coefficient of Gd-DTPA in patients with myocardial infarction: independence of image delay time and maturity of scar. *Magn Reson Med*. 2006;55(4):p.780-9.
51. Pereira RS, et al. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):p.684-93.
52. Lekx KS, et al. The partition coefficient of Gd-DTPA reflects maintained tissue viability in a canine model of chronic significant coronary stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(1):p.33-42.

53. Coelho-Filho OR, et al. Role of transcytolemmal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):p.134-41.
54. Coelho-Filho OR, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation*. 2013;128(11):p.1225-33.
55. Coelho-Filho OR, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of interstitial myocardial fibrosis and cardiomyocyte hypertrophy in hypertensive mice treated with spironolactone. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):p.e000790.
56. Ferreira de Souza T, et al. Anthracycline Therapy Is Associated with Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):p.1045-55.
57. Triposkiadis F, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):p.1747-62.
58. Miranda SM, et al. Effects of short-term carvedilol on the cardiac sympathetic activity assessed by 123I-MIBG scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):p.308-12, 328-32.
59. Nakata T, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol*. 1998;5(6):p.579-90.
60. Arora R, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(2):p.121-31.
61. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90(2):p.513-57.
62. Strauss HW, et al. Metaiodobenzylguanidine imaging comes of age. A new arrow in the prognostic quiver for heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):p.2222-4.

63. Boogers MJ, 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(24):p.2769-77.
64. Haider N, 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(1):p.71-5.
65. Silva MIM, Ferreira MJV, Moreira APM. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(6):p.509-16.
66. Sánchez-Lázaro IJ, et al. Autonomic nervous system dysfunction in advanced systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):p.83-7.
67. Ungerer M, et al. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1993;87(2):p.454-63.
68. Caldwell JH, et al. Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure. *J Nucl Med.* 2008;49(2):p.234-41.
69. Jacobson AF, 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(20):p.2212-21.
70. Piekarski E, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):p.1108-18.
71. Coutinho MC, et al. Reduced myocardial 123-iodine metaiodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):p.627-36.
72. Gadioli LP, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in

chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):p.75-83.

73. Miranda CH, et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2011;52(4):p.504-10.

74. Simoes MV, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):p.975-81.

75. McKee PA, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):p.1441-6.

76. Maestre A, et al. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):p.55-61.

77. Jimeno Sainz A, et al. [Validity of Framingham criteria as a clinical test for systolic heart failure]. *Rev Clin Esp*. 2006;206(10):p.495-8.

78. Reddy YNV, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):p.861-870.

79. Osman NF, et al. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):p.1048-60.

80. Brix G, et al. Fast and precise T1 imaging using a TOMROP sequence. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(4):p.351-6.

81. Ho CY, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):p.415-22.

82. Neilan TG, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):p.717-22.

83. Carrio I, et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):p.92-100.
84. Lewis GD, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):p.276-85.
85. Lewis GD, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116(14):p.1555-62.
86. Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):p.1-39 e14.
87. Herdy AH, Uhlendorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):p.54-9.
88. Jones NL, Summers E, Killian KJ. Influence of age and stature on exercise capacity during incremental cycle ergometry in men and women. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):p.1373-80.
89. Somsen GA, et al. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):p.126-33.
90. Kasama S, et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. *Eur Heart J*. 2007;28(8):p.989-95.
91. Henneman MM, Bax JJ, van der Wall EE. Monitoring of therapeutic effect in heart failure patients: a clinical application of 123I MIBG imaging? *Eur Heart J*. 2007;28(8):p.922-3.

92. Gill JS, et al. Asymmetry of cardiac [123I] meta-iodobenzyl-guanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J*. 1993;69(1):p.6-13.
93. Kioka H, 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(10):p.1213-8.
94. Tamaki S, 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(5):p.426-35.
95. Akutsu 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(1):p.61-7.
96. Katoh S, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med*. 2010;24(9):p.679-86.
97. Sugiura M, et al. The relationship between variables of 123-I-metaiodobenzylguanidine cardiac imaging and clinical status of the patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):p.223-8.
98. Hashimoto H, et al. Prognostic values of (123)I-MIBG myocardial scintigraphy and heart rate variability in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Nucl Cardiol*. 2018.
99. Messias LR, et al. Effect of Nebivolol on MIBG Parameters and Exercise in Heart Failure with Normal Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):p.358-66.
100. Barizon GC, et al. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2018.

8. ANEXO

 CEP UNICAMP Comitê de Ética em Pesquisa	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DA EMENDA														
Título da Pesquisa: Caracterização da Fibrose Intersticial e da Hipertrofia dos Cardiomiócitos pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na Transição para Insuficiência Cardíaca														
Pesquisador: Otavio Rizzi Coelho Filho														
Área Temática:														
Versão: 9														
CAAE: 53967215.8.0000.5404														
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP														
Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 3.297.486														
Apresentação do Projeto:														
Trata-se de uma emenda que visa solicitar aprovação para a inclusão de dois novos pesquisadores na equipe da presente pesquisa.														
Objetivo da Pesquisa:														
Mantidos em relação ao projeto original.														
Avaliação dos Riscos e Benefícios:														
Mantidos em relação ao projeto original.														
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:														
Segundo informações do pesquisador no documento: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1314544_E3.pdf", com a seguinte justificativa: "A presente emenda tem como objetivo único e exclusivo de adicionar 2 membros da equipe de pesquisa que irão após aprovação deste CEP, iniciar tarefas relacionadas ao presente projeto. Os novos membros são: • LUIS MIGUEL DA SILVA – Fisioterapeuta – CPF: 372.592.758-80 • LAYDE ROSANE PAIM – Biomédica – CPF: 302.865.058-43 O pesquisador Luis Miguel da Silva irá ser auxiliar na tabulação de dados clínicos, coleta de dados e pós processamento dos exames de imagem. A pesquisadora Layde Rosane Paim irá ficar responsável pela processamento e dosagem dos micro-RNA. Salientamos que ambos os novos membros ainda não iniciaram qualquer atividade relacionada ao presente projeto, sendo que aguardam aprovação.														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bairro: Barão Geraldo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo			UF: SP	Município: CAMPINAS		Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo														
UF: SP	Município: CAMPINAS													
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



Continuação do Parecer: 3.297.492

oficial dessa ementa para integrarem o time de pesquisadores ativos do referido projeto. Ambos os novos membros já realizaram inscrição na plataforma Brasil e na plataforma Lattes, sendo pesquisadores associados à programas de pós graduação da FCM – UNICAMP. Cumpri elucidar que essa emenda não modifica nenhum procedimento do presente projeto previamente aprovado no último parecer em vigor (Parecer Número: 2.115.102).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação desta emenda foi analisado o documento anexado: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1314544_E3.pdf".

Recomendações:

—

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

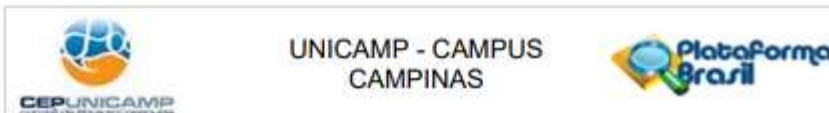
- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-867
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.297.488

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, Item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1314544_E3.pdf	18/03/2019 23:49:20		Aceito
Outros	Notificacao_Propaganda_2017_Radio.pdf	16/05/2017 10:19:52	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ICC_17_12_2016_atualizado.pdf	25/01/2017 23:46:06	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	Respostas_Pedencias_EMENDA_CEP_17_12_2016.pdf	25/01/2017 23:43:55	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	Respostas_Pedencias_CEP_25_01_2017_NOVO.pdf	25/01/2017 23:41:00	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ICC_25_01_2017_NOVO.pdf	25/01/2017 23:29:51	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	carta_adendo_12_09_2016.pdf	13/09/2016 11:34:45	Ligia de Moraes Antunes Corrêa	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.297.486

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_NOVA.pdf	09/06/2016 07:54:06	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Atletas_NOVO.pdf	05/06/2016 23:45:18	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES_ICC.pdf	05/06/2016 23:23:05	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES_ATLETAS.pdf	05/06/2016 23:19:55	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Orçamento	Orcamento_FAPESP.pdf	20/10/2015 00:41:41	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Manifestacao_Diretor_FCM_UNICAMP.pdf	20/10/2015 00:38:42	Otávio Rizzi Coelho Filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 02 de Maio de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))