

Artigo
Original

Cintilografia Cardíaca com Metaiodobenzilguanidina Marcada com Iodo-123 em Pacientes no Estágio Inicial da Fase Crônica da Doença de Chagas

6

Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Cardiac Scintigraphy in Early Stage of Chagas' Disease Chronic Phase

Maria Carolina Pinheiro Pessoa Landesmann, Roberto Coury Pedrosa, João Calvino Albuquerque, Sérgio Augusto Lopes de Souza, Léa Mirian Barbosa da Fonseca

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pro-Echo, Hospital Samaritano (RJ)

Objetivo: Avaliar as alterações precoces da inervação cardíaca autonômica simpática em pacientes assintomáticos, com eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma normais, apenas com diagnóstico sorológico de doença de Chagas.

Métodos: 26 pacientes consecutivos com doença de Chagas, com ECG e ecocardiograma normais, foram submetidos à cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (Iodo123-MIBG). Foram excluídos pacientes com diabetes mellitus, arritmias, cardiopatias prévias, doença de Parkinson, uso de simpaticomiméticos. Foram realizadas imagens planares do tórax aos 20 minutos e em 3 horas após a administração intravenosa de 259MBq do radiofármaco, bem como imagens tomográficas (SPECT) do tórax durante o estudo. Foram estabelecidas as relações coração/mediastino (C/M), determinadas as taxas de *washout* e analisadas as imagens SPECT por dois observadores. Oito indivíduos saudáveis também foram avaliados pelo método, constituindo o grupo-controle.

Resultados: Quinze homens e 11 mulheres com média etária de 58,3±14,1 anos foram submetidos à cintilografia com Iodo123-MIBG. A média dos valores obtidos da relação coração/mediastino após 20 minutos, nos pacientes chagásicos, foi de 1,92±0,22 comparada a 2,15±0,18 do grupo-controle ($p<0,05$) e após 3 horas foram de 1,89±0,23 e 2,25±0,20, respectivamente ($p=0,001$). Todos os indivíduos do grupo-controle tiveram valores de relação C/M normais nas imagens iniciais e tardias. As taxas de *washout* nos grupos chagásico e controle foram respectivamente de 25,57±5,91% e 23,12±5,64 ($p=NS$). Hipocaptção segmentar nas imagens SPECT foi

Objective: To assess early alterations to autonomic sympathetic cardiac innervation in asymptomatic patients, with normal electrocardiograms (ECG) and echocardiograms, and only serological diagnoses of Chagas disease.

Methods: 26 consecutive patients with Chagas disease, with normal ECGs and echocardiograms, underwent Iodine-123 metaiodobenzylguanidine (Iodine-123-MIBG) scintigraphy. Patients with diabetes mellitus, arrhythmias, prior cardiopathies and Parkinson's disease were excluded, as well as those taking sympathicomimetics. Planar images of the thorax were taken at twenty minutes and three hours after intravenous administration of 259 MBq of radiotracer, as well as tomographic images (SPECT) of the thorax during the study. The heart/mediastine (H/M) ratios were established, determining the washout rates and analyzing the SPECT images through two observers. Eight healthy individuals were also assessed through this method, constituting the control group.

Results: Fifteen men and eleven women with an average age of 58.3±14.1 years underwent Iodine-123-MIBG scintigraphy. The average values obtained for the heart/mediastine (H/M) ratio after twenty minutes in the patients with Chagas disease were 1.92±0.22 compared to 2.15±0.18 for the control group ($p<0.05$) and 1.89±0.23 and 2.25±0.20 respectively ($p=0.001$) after three hours. All the individuals in the control group had normal H/M ratio values in the initial and later images. The washout rates in the group with Chagas disease and the control group were 25.57±5.91% and 23.12±5.64 ($p=NS$) respectively. Segmentary hypocaptation in the SPECT images was noted in nine of the 26 patients with Chagas disease

Endereço para correspondência: lmirian@hucff.ufrj.br | mcarolpessoa@uol.com.br

Maria Carolina P P Landesmann | UFRJ - Hospital Universitário Clementino Fraga Fº | Departamento de Radiologia
Av. Brigadeiro Trompowsky s/nº | Ilha do Fundão, Rio de Janeiro - RJ | 21941-590

Recebido em: 18/01/2007 | Aceito em: 02/02/2007

observada em 9 dos 26 pacientes chagásicos e em 1 indivíduo do grupo-controle.

Conclusões: Os dados preliminares deste estudo sugerem que pacientes com doença de Chagas, assintomáticos, sem alterações no ECG e no ecocardiograma, podem ter alterações da inervação simpática cardíaca demonstrada através da cintilografia com MIBG marcada com Iodo-123.

Palavras-chave: Doença de Chagas, MIBG marcada com Iodo-123, Disautonomia adrenérgica

Decorrido quase um século desde sua descoberta, em 1909, pelo ilustre pesquisador brasileiro Carlos Chagas, a doença de Chagas ainda constitui um dos maiores problemas de saúde pública da América Latina¹. Estudos pioneiros de Köberle sobre o mecanismo neurogênico da Doença de Chagas demonstraram ser a ganglionite um achado comum em todos os órgãos acometidos por esta doença².

Em torno de 20% a 30% dos pacientes chagásicos desenvolvem algum grau de comprometimento cardíaco no decorrer da infecção. Assim, ao se considerar que, no Brasil, cerca de 5 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, pode-se estimar em 1 a 1,5 milhão o número de pacientes chagásicos com comprometimento cardíaco³.

A doença de Chagas, na sua forma cardíaca, caracteriza-se por alteração da inervação autonômica e fibrose das células do miocárdio⁴. Os mecanismos desencadeantes desses distúrbios ainda não estão totalmente esclarecidos.

Trabalhos anteriores mostraram que as alterações no sistema simpático podem anteceder alterações perfusionais e de contratilidade⁵. Além disso, já foram documentados casos de morte súbita em pacientes assintomáticos, com fibrose e denervação, confirmados por estudos anatomopatológicos⁶.

A cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo radioativo constitui o único método de imagem, no Brasil, capaz de gerar informações sobre a integridade da neurotransmissão adrenérgica cardíaca e, portanto, um método útil para avaliar diversas condições cardíacas, dentre elas a miocardiopatia chagásica.

Objetivo

O objetivo do presente estudo é avaliar as alterações precoces da inervação cardíaca autonômica simpática em pacientes no estágio inicial da doença de Chagas, utilizando a

and in one individual in the control group.

Conclusion: The preliminary data from this study suggest that patients with Chagas disease, asymptomatic, without alterations to the ECG and echocardiogram, may have alterations to the sympathetic cardiac innervation, demonstrated through Iodine-123-MIBG scintigraphy.

Key-words: Chagas disease, Iodine-123-MIBG, Adrenergic dysautonomia

cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123.

Metodologia

Foram estudados prospectivamente pacientes provenientes do ambulatório de cardiologia do HUCFF, no Rio de Janeiro, com diagnóstico de doença de Chagas no estágio inicial da fase crônica, através da cintilografia cardíaca com MIBG marcada com Iodo-123, no período de outubro de 2003 a novembro de 2006.

Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma, ecocardiograma e teste ergométrico previamente ao estudo cintilográfico. Deste grupo, foram selecionados pacientes com diagnóstico sorológico de doença de Chagas, realizado pelo método de imunofluorescência e hemaglutinação, assintomáticos e com eletrocardiograma e ecocardiograma normais, que corresponderam ao grupo estudado.

Foram excluídos os pacientes com diabetes, arritmias cardíacas, outras miocardiopatias, doença coronariana prévia, doença de Parkinson, bem como pacientes em uso de simpaticomiméticos, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, cocaína, reserpina ou outras substâncias que possam interferir na captação do MIBG. Também foram excluídas mulheres com suspeita de gravidez ou gravidez confirmada e em período de amamentação.

O preparo para a cintilografia incluiu a administração oral de substância com iodo em sua composição, para evitar excesso de irradiação da tireóide (xaropes de iodeto de potássio, solução de Lugol, etc.), sendo recomendada a ingestão desta na véspera do exame e mantida até o dia seguinte. Os pacientes foram também orientados a permanecer em jejum por 4 horas antes do início do estudo.

A cintilografia foi realizada após a administração intravenosa de 7mCi (259MBq) de MIBG marcado com Iodo-123 através de imagens planares e tomográficas (SPECT) do coração.

Os estudos foram realizados em câmara de cintilação tipo *Anger* tomográfica, SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) digital da marca General Electric, *Milwaukee, Minnesota, USA*, modelo Millenium MG, com dois detectores.

Foi utilizado colimador de baixa energia e alta resolução, com janela energética centrada em 159KeV com abertura de 20% e matriz de 128x128 para imagens planares e de 64x64 para imagens tomográficas (SPECT).

As imagens planares do coração foram adquiridas aos 20 minutos e em 3 horas após a administração do radiotraçador nas incidências anterior e oblíqua anterior esquerda a 45°, por um tempo predeterminado de 5 minutos cada.

As imagens tomográficas (SPECT) foram adquiridas 1 hora após a injeção do radiotraçador, com 60 paradas de 30 segundos cada, iniciando-se na projeção oblíqua anterior direita a 45° em sentido anti-horário até a projeção oblíqua posterior esquerda a 45°.

As imagens planares precoces e tardias foram analisadas qualitativamente e semiquantitativamente por dois observadores.

A análise semiquantitativa consistiu na delimitação de áreas de interesse na projeção do mediastino superior na incidência anterior e na projeção da área cardíaca na incidência oblíqua anterior esquerda a 45°. Posteriormente, foram determinadas as contagens da atividade nestas áreas de interesse (contagens por pixel) e estabelecida a relação numérica coração/mediastino e taxa de *washout* do MIBG do coração através da fórmula: (captação inicial do MIBG – captação tardia do MIBG / captação inicial do MIBG) x 100. A relação coração/mediastino, obtida nas imagens planares, foi considerada normal acima de 1,8 e a taxa de *washout* até 20%.

As imagens tomográficas (SPECT) foram processadas através do programa QGS/QPS com determinação de cortes do coração nos eixos transversal curto, horizontal longo e vertical longo. Nessas imagens foram avaliadas as alterações segmentares de captação do MIBG no coração.

Foram realizadas cintilografias com MIBG marcada com Iodo-123 em indivíduos não-

chagásicos, que constituíram o grupo-controle, utilizando-se os mesmos critérios de exclusão, bem como dose e protocolo idênticos aos do grupo chagásico.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas em valores de médias e respectivos desvios-padrão. Na comparação de médias entre os dois grupos aplicou-se o teste t de Student independente, sendo considerado significativo um valor de $p < 0,05$. Para a comparação de proporções, empregou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando o teste do qui-quadrado não foi adequado. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS, versão 11.0.

Resultados

O grupo chagásico constitui-se de 15 homens e 11 mulheres, com média etária de $58,3 \pm 14,1$ anos.

Dentre os 26 pacientes chagásicos, 8 (30,7%) tiveram relação C/M alterada aos 20 minutos, e 9 (34,6%) tiveram relação C/M alterada em 3 horas.

Todos os indivíduos do grupo-controle, em um total de 8, sendo 3 homens e 5 mulheres, com média etária de $35,5 \pm 8,3$ anos, tiveram valores de relação C/M normais nas imagens iniciais e tardias.

A média dos valores obtidos da relação coração/mediastino aos 20 minutos, nos pacientes chagásicos, foi de $1,92 \pm 0,22$ comparada a $2,15 \pm 0,18$ do grupo-controle ($p < 0,05$), e as médias obtidas da relação coração/mediastino em 3 horas foram de $1,89 \pm 0,23$ e $2,25 \pm 0,20$, respectivamente ($p = 0,001$) (Figuras 1 e 2).

A taxa de *washout* encontrou-se alterada em 22 dos 26 pacientes chagásicos e em 5 dos 8 indivíduos-controle. A média da taxa de *washout* foi de $25,57 \pm 5,91\%$ nos pacientes chagásicos e de $23,12 \pm 5,64$ nos indivíduos-controle ($p = NS$).

Hipocaptação segmentar nas imagens SPECT foi observada em 9 dos 26 pacientes chagásicos e os segmentos mais comprometidos foram: inferior, ínfero-septal, ínfero-lateral e apical (Figura 3). Os demais ($n = 17$) tiveram distribuição normal ou alterações consideradas artefatos (Figura 4). Sete dos nove pacientes com SPECT alterado tiveram relação coração/mediastino também alterada na

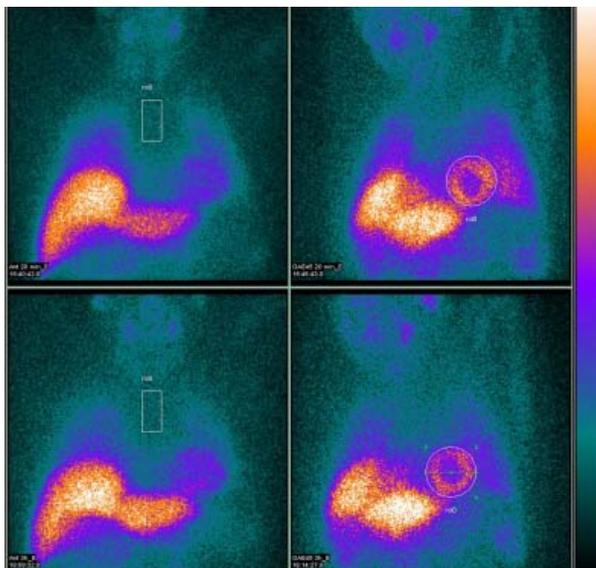


Figura 1
Padrão normal de imagem cardíaca com MIBG-Iodo-123. Distribuição homogênea do radiotraçador nas paredes no ventrículo esquerdo. Captação fisiológica no fígado.

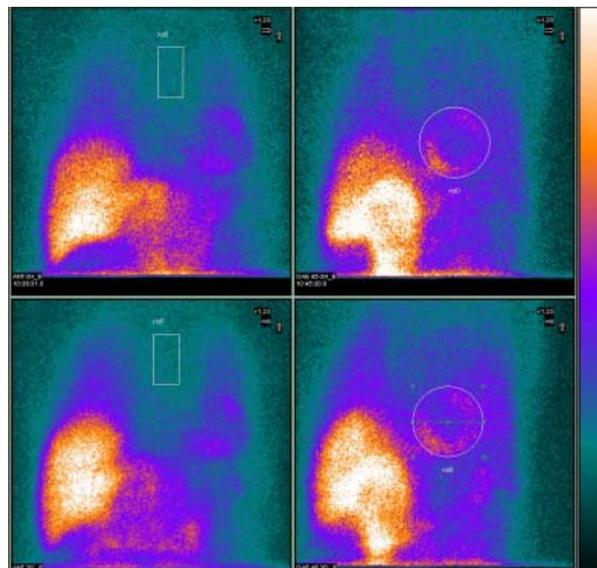


Figura 2
Significativa redução da captação do MIBG-Iodo-123 nas paredes do ventrículo esquerdo em paciente com doença de Chagas. Captação aumentada do radiotraçador em campos pulmonares.

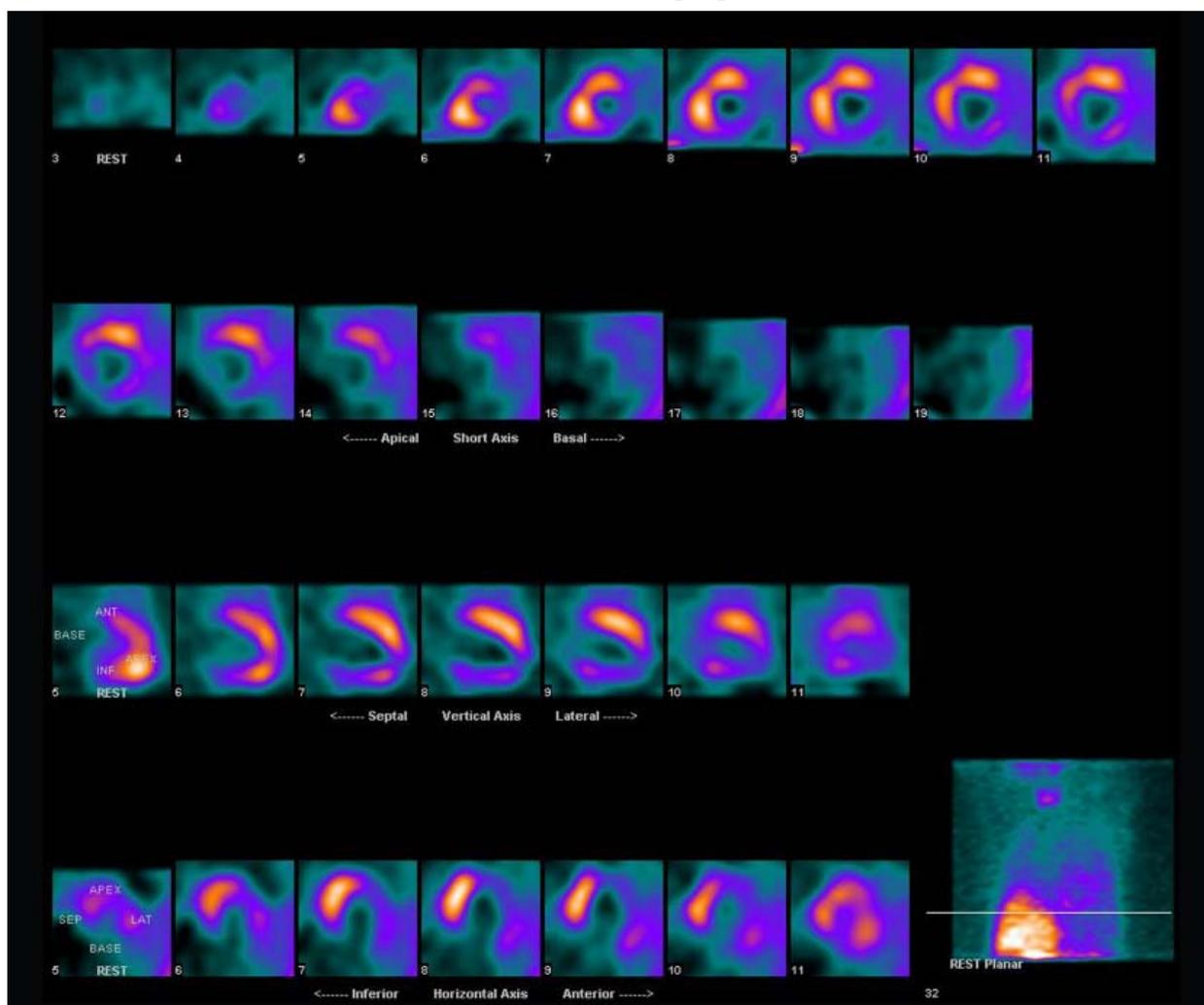


Figura 3
Hipocaptação segmentar do radiotraçador em paciente com doença de Chagas

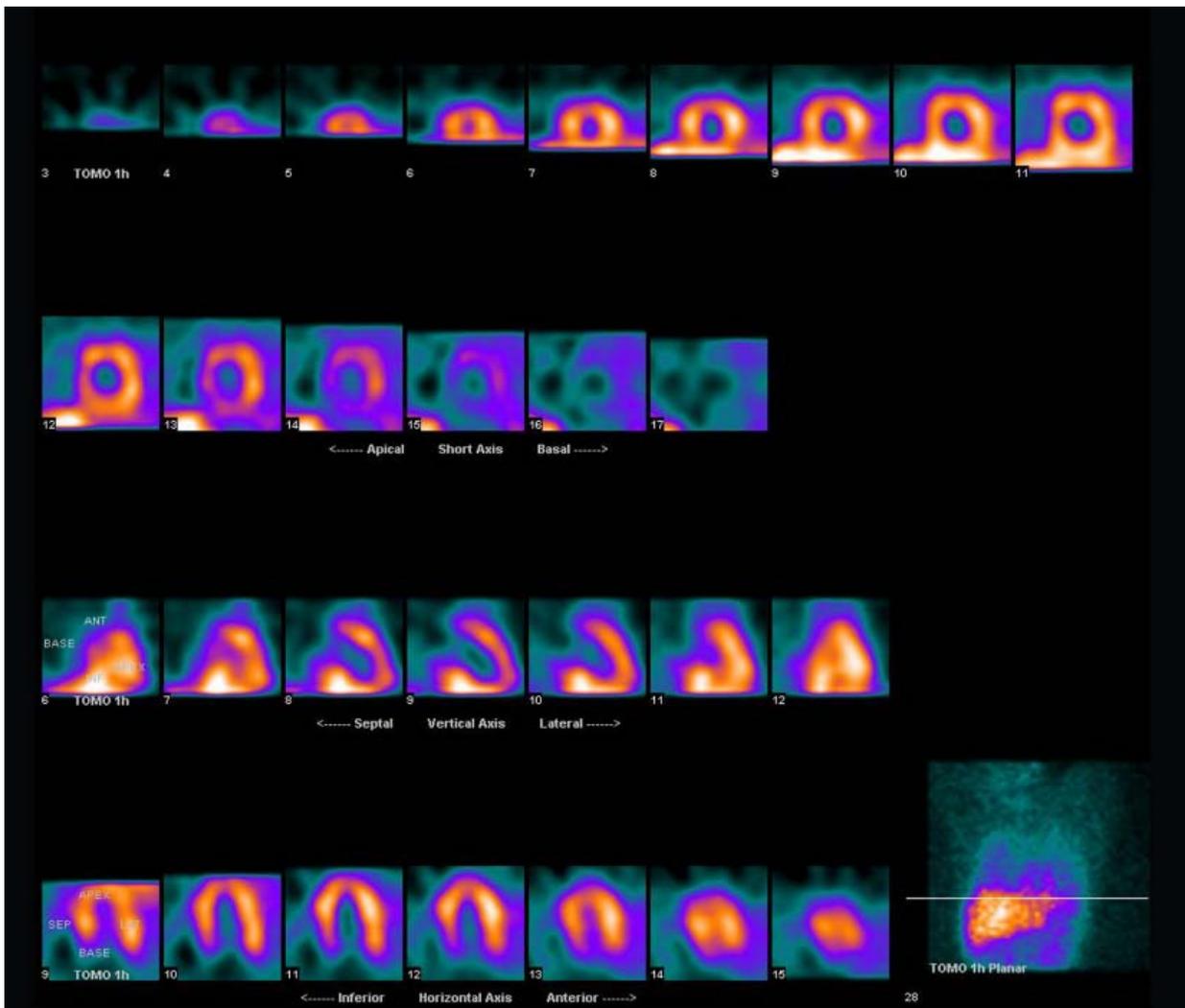


Figura 4

Padrão normal de imagem cardíaca SPECT de MIBG-Iodo-123. Distribuição homogênea do radiotraçador nas paredes do ventrículo esquerdo.

avaliação inicial ou tardia. O SPECT foi normal em sete dos oito indivíduos do grupo-controle.

Discussão

Desde a introdução da MIBG marcada com Iodo-123 para imagens cardíacas, em 1981, a avaliação da função simpática pré-sináptica com este análogo da norepinefrina tem sido amplamente utilizada na Europa e na Ásia para o estudo de diversas condições cardíacas⁷. Entretanto, as informações obtidas com o uso desse radiotraçador ainda não foram totalmente compreendidas, sobretudo em algumas miocardiopatias como a doença de Chagas.

Estudos anteriores relataram a precocidade das alterações da neurotransmissão simpática cardíaca em pacientes com doença de Chagas, demonstrando o seu surgimento numa fase que antecede as alterações de perfusão e contratilidade. Todavia,

essas séries avaliaram pacientes chagásicos nas diversas classes funcionais, compreendendo pequenos grupos de pacientes no estágio I da doença⁵.

Alguns pesquisadores também já demonstraram que alterações da inervação simpática cardíaca através da MIBG marcada com Iodo-123 permitem identificar pacientes com risco aumentado de morte cardiogênica, considerando-se, porém, que esses trabalhos incluíram pacientes com cardiomiopatia isquêmica e idiopática⁸. A morte súbita pode ocorrer em pacientes chagásicos assintomáticos numa frequência não conhecida, porém não desprezível⁹. Esta pode ser precipitada por exercícios físicos e associada à taquicardia ventricular e fibrilação ou, mais raramente, a bloqueio completo atrioventricular. Estudos de necropsia revelaram que estes pacientes têm graus variáveis de inflamação e despopulação neuronal cardíaca⁶.

Este estudo teve como objetivo único avaliar de forma restrita pacientes chagásicos no estágio inicial com ECG e ecocardiograma normais, a fim de demonstrar a frequência de alterações da inervação cardíaca, por se tratar de indivíduos em potencial risco de morte súbita, mesmo sem evidências clínicas de doença cardíaca.

Trabalhos clássicos com metaiodobenzilguanidina, como o de Carrió¹⁰, estabeleceram protocolos para a avaliação da inervação cardíaca, que orientaram o presente estudo; entretanto, alguns parâmetros como, por exemplo, a taxa de *washout*, tem valores de referência variáveis na literatura¹¹. Padronizou-se a relação coração/mediastino normal acima de 1,8 e taxa de *washout* normal até 20%, considerando-se os dados mais consistentes da literatura, porém julgou-se necessária a comparação com um grupo-controle.

Apesar de o grupo-controle compreender apenas 8 indivíduos, observou-se uma diferença significativa entre os valores obtidos na relação coração/mediastino inicial e tardia quando comparada ao grupo chagásico. Entretanto, no que diz respeito à taxa de *washout*, não houve diferença significativa, podendo isto ser atribuído ao fato de que são pacientes que não têm disfunção cardíaca que possa levar a uma sobrecarga do sistema adrenérgico e, portanto, a alteração da inervação cardíaca poderia estar associada principalmente à disfunção autonômica simpática demonstrada através da relação coração/mediastino significativamente alterada.

Convém ressaltar que houve um número elevado de indivíduos do grupo-controle com taxa de *washout* alterada (62,5%), o que pode ser explicado pela grande variabilidade na literatura no que diz respeito ao valor normal deste parâmetro¹². Ressalte-se ainda que valores normais de taxa de *washout* do MIBG não foram pesquisados na população estudada.

O SPECT realizado durante o estudo tem como objetivo avaliar os segmentos que mais comumente são afetados pela denervação e, embora os trabalhos da literatura demonstrem maior comprometimento das paredes inferior e lateral⁴, é fato que essas mesmas regiões são descritas como mais propensas aos artefatos secundários à atenuação dos fótons^{13,14}.

No presente estudo, os segmentos mais comprometidos definidos pelas imagens SPECT

foram os da parede inferior e apical. Apenas um paciente do grupo-controle teve alterações segmentares no SPECT, porém este achado pode estar relacionado a alterações consideradas artefatos.

Todos os pacientes, do presente estudo, são de baixo risco para doença coronariana e foram submetidos a teste ergométrico cujo resultado foi normal; portanto, julga-se ser desnecessária a realização de outros métodos para a avaliação de doença isquêmica.

Considera-se uma das limitações deste estudo não somente o número limitado de indivíduos do grupo-controle, bem como a média etária significativamente inferior à do grupo chagásico.

O presente estudo consiste tão somente em uma demonstração da frequência de alterações da neurotransmissão adrenérgica cardíaca, em pacientes no estágio mais precoce da doença de Chagas, num total de aproximadamente 34% dos pacientes da série estudada de 26 chagásicos, comparada a 33% na série de 12 pacientes estudados por Simões⁵.

Uma série maior de pacientes semelhantes aos do estudo, acompanhados por um período mais longo, poderá estabelecer o real significado prognóstico dos achados deste estudo.

Conclusão

Pacientes com doença de Chagas, sem alterações no eletrocardiograma e no ecocardiograma, podem ter alterações da inervação simpática cardíaca demonstrada através da cintilografia com MIBG marcada com Iodo-123.

Até aproximadamente 34% dos pacientes deste grupo podem ter algum grau de comprometimento neuronal cardíaco, sendo indicado acompanhamento cardiológico mais freqüente, tendo em vista o maior risco de morte súbita.

Um número maior de pacientes no estágio inicial da fase crônica da doença de Chagas deve ser avaliado a fim de demonstrar de forma mais precisa a frequência das alterações da inervação cardíaca e, se possível, definir a frequência de eventos cardíacos nesta população.

Referências

1. WHO. Control of Chagas Disease. Second report of a WHO Expert Committee. Geneva. WHO Technical Report Series. 2002;905:109.
2. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116.
3. Xavier SS, Sousa AS, Carvalho Filho A, et al. Mecanismos de morte e função ventricular na fase crônica da doença de Chagas. *Rev SOCERJ.* 2006;19(3):239-46.
4. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, et al. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol.* 1994;144:1403-411.
5. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-81.
6. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1975;9:269-82.
7. Chen GP, Tabibiazar R, Branch KR, et al. Cardiac receptor physiology and imaging: an update. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:714-30.
8. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at risk of cardiac death. *J Nucl Med.* 2001;42:1757-767.
9. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(3):264-80.
10. Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med.* 2001;42:1062-1076.
11. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG Imaging review. *J Nucl Cardiol.* 2002;9:75-94.
12. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome x detected by 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation.* 1997;96:821-26.
13. Tsuchimochi S. Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging. *J Nucl Med.* 1995;36:969-74.
14. Sakata K. Physiologic fluctuation of the human left ventricle sympathetic nervous system assessed by Iodine-123-MIBG. *J Nucl Med.* 1998;39:1667-671.