

Cintilografia Miocárdica com I¹²³-MIBG na Avaliação da Insuficiência Cardíaca

Artigo de
Atualização

¹²³I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Heart Failure Assessment

Adriana Soares Xavier de Brito^{1,2}, Maurício da Rocha Pantoja^{1,3}

Resumo

O sistema nervoso autônomo (SNA) 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 a principal condição fisiopatológica da insuficiência cardíaca, responsável por progressão da doença, arritmias ventriculares e morte súbita. A neurotransmissão adrenérgica cardíaca pode ser analisada pela cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina - MIBG, um análogo da norepinefrina (NE), que permite estimar o tônus simpático, a distribuição dos receptores, a recaptção e a estocagem dos neurotransmissores no terminal pré-sináptico. O método fornece informações diagnósticas em várias desordens autonômicas, auxiliando também na escolha da terapêutica mais adequada, especialmente nos pacientes com insuficiência cardíaca, cuja avaliação da atividade simpática tem implicações prognósticas extremamente relevantes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Sistema nervoso autônomo, Prognóstico, Cintilografia miocárdica com MIBG

Abstract

The autonomic nervous system plays a fundamental role in the regulation of cardiovascular physiology, acting on chronotropic, inotropic and dromotropic functions, as well as vascular resistance and myocardial blood flow in healthy subjects as well as patients with heart disease. However, the imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous system, with increased adrenergic drive and high circulating catecholamine levels, is the major pathophysiological mechanism of heart failure, related to the progression of the disease, ventricular arrhythmias and sudden death. Adrenergic neurotransmission can be assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, a norepinephrine analog that allows imaging of sympathetic tone, receptor distribution and neurotransmitter uptake and storage mechanisms in pre-synaptic nerve endings. This method can provide diagnoses for many autonomic disorders and improve the management strategies for patients with heart failure.

Keywords: Heart failure, Autonomic nervous system, Prognosis, MIBG myocardial scintigraphy

¹ Setor de Medicina Nuclear - Hospital Barra D'Or - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Setor de Medicina Nuclear - Instituto Nacional de Cardiologia (INC) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Instituto do Coração Edson Saad - Serviço de Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: ajsoares@uol.com.br

Adriana Soares Xavier de Brito | Praça Antônio Callado, 53 ap. 403 - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22793-084

Recebido em: 29/07/2009 | Aceito em: 12/08/2009

Introdução

A partir do século XX, a insuficiência cardíaca tornou-se um dos principais problemas de saúde pública. A estatística americana estima que haja atualmente cinco milhões de pacientes com insuficiência cardíaca nos Estados Unidos, com 550 mil novos casos diagnosticados por ano, sendo a principal causa crescente de mortalidade cardiovascular no mundo.^{1,2} A despeito dos avanços na terapêutica farmacológica e do vasto desenvolvimento tecnológico, com o emprego de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) e marca-passos biventriculares (BIV), o prognóstico dessa doença ainda permanece adverso.

As anormalidades do sistema nervoso autônomo (SNA), caracterizadas pela hiperestimulação adrenérgica em detrimento da atividade vagal, que surgem inicialmente como um mecanismo adaptativo da disfunção ventricular objetivando manter a homeostase, contribuem de forma cardinal e deletéria para a perpetuação da doença.³⁻⁶

A exposição prolongada à norepinefrina (NE) leva à vasoconstrição periférica, retenção de sódio e água, ativação do sistema neuro-humoral renina-angiotensina e desensibilização dos receptores pós-sinápticos β -adrenérgicos, podendo causar arritmias malignas e morte súbita,^{7,8} ou remodelamento ventricular com progressão da insuficiência por toxicidade direta, expressão dos sistemas de interleucinas e TNF α , e consequente perda de cardiomiócitos devido à morte celular programada – apoptose.⁸⁻¹²

O coração normal é densamente innervado pelo sistema nervoso simpático (SNS), sendo possível avaliar a atividade adrenérgica cardíaca, de forma não invasiva, pela cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) marcada com iodo-123, um análogo da NE que apresenta estrutura molecular similar e utiliza o mesmo mecanismo de captação - *uptake-1* e estocagem nas vesículas das terminações nervosas pré-sinápticas. Após a estimulação adrenérgica, a MIBG é liberada na fenda sináptica, entretanto não é metabolizada pelas enzimas monoamino-oxidase (MAO) e catecol-orto-metil-transferase (COMT), e apresenta baixa afinidade pelos receptores pós-sinápticos, sem ação farmacológica (Figura 1).

Tem sido demonstrada que a captação de MIBG *in vivo* se correlaciona à concentração de NE, representando a inervação do SNS cardíaco em condições fisiológicas e patológicas.¹³⁻¹⁸

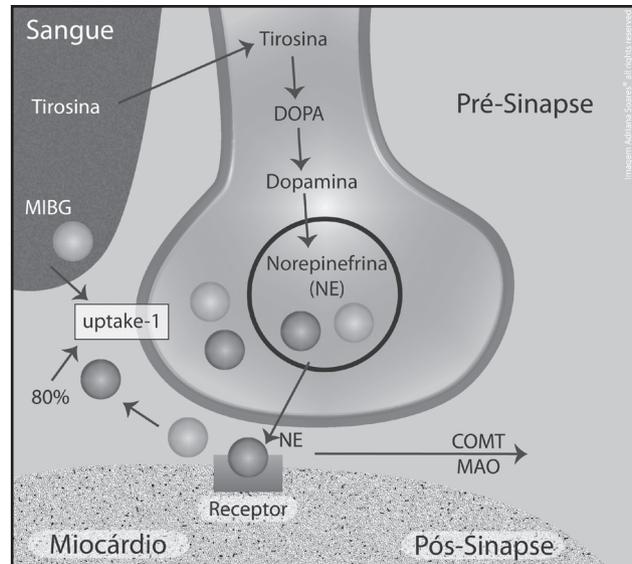


Figura 1

Mecanismo de ação da MIBG no terminal nervoso simpático.

Como utilizar a cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG na rotina clínica

Durante o exame de cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG, são realizadas imagens planares nas projeções anterior e oblíqua anterior esquerda, e tomográficas precoces (20 minutos) e tardias (4 horas), após a administração do radiofármaco (Figura 2).

Pode-se avaliar e quantificar a distribuição do radiotraçador no miocárdio. São realizados cálculos da relação coração-mediastino (RC/M), precoce e tardia, e da taxa de clareamento celular (*washout* – TW). Os mapas polares das imagens tomográficas do eixo-curto também podem ser construídos e comparados aos indivíduos saudáveis (Figura 3).

A RC/M precoce representa, provavelmente, a integridade dos terminais nervosos pré-sinápticos e a densidade dos receptores β -adrenérgicos; a RC/M tardia combina informações da função neural, incluindo captação, liberação e estocagem da NE nas vesículas pré-sinápticas; e a TW reflete a atividade e o tônus adrenérgico.¹⁹

Para realizar o exame com I^{123} -MIBG, é necessário que o paciente receba previamente iodeto ou lugol oral para bloqueio e proteção da tireoide.¹³⁻¹⁸

Parâmetros semiquantitativos

Os índices RC/M e TW, comumente analisados, são obtidos nas imagens planares, na projeção anterior. São desenhadas duas áreas de interesse (ROI): uma no mediastino superior e outra sobre o coração

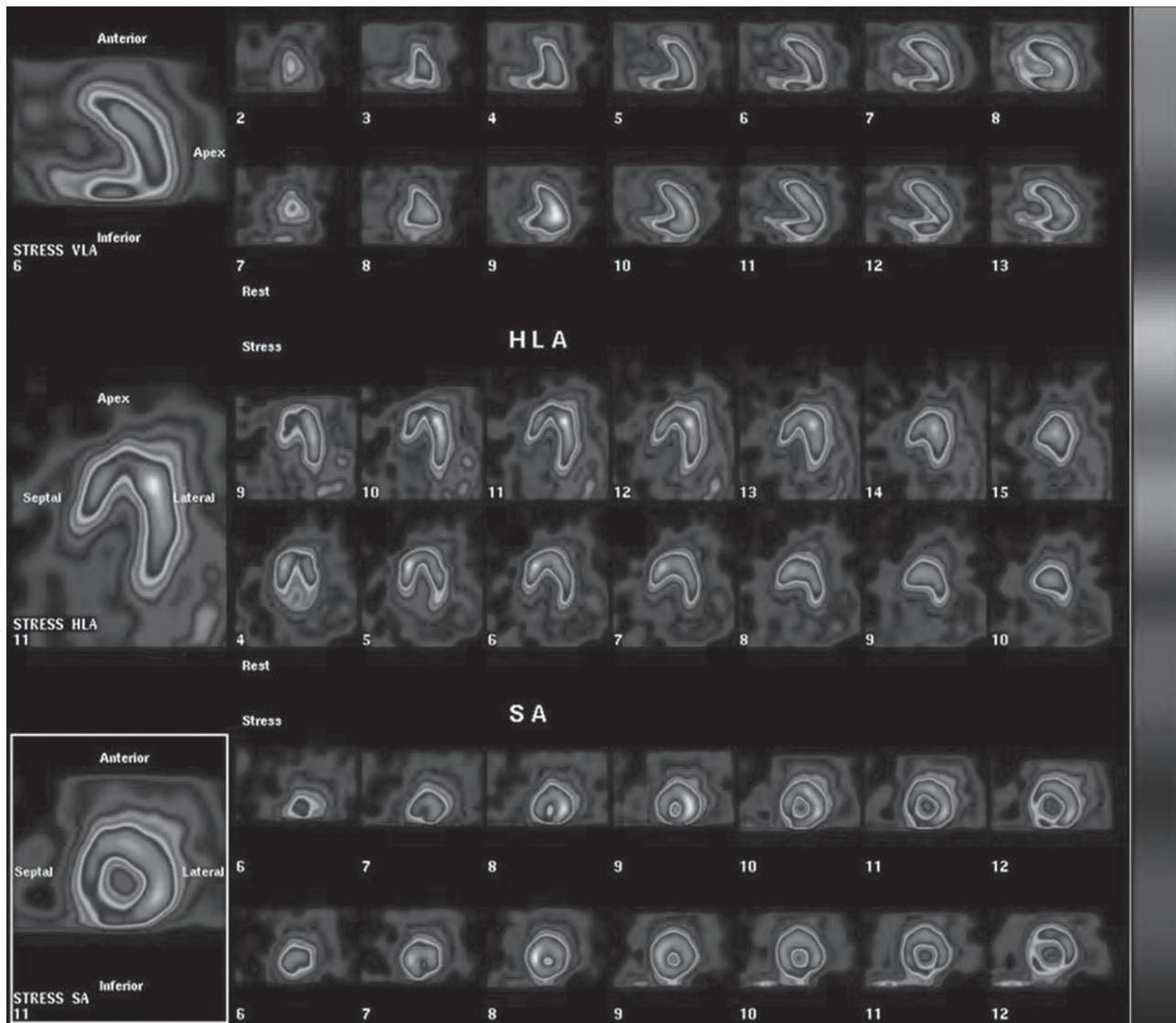


Figura 2
Cintilografia miocárdica com I¹²³-MIBG. A imagem tomográfica dos três eixos mostra captação normal do radiotraçador no miocárdio. A linha superior representa a fase precoce e a linha inferior a fase tardia de aquisição das imagens.

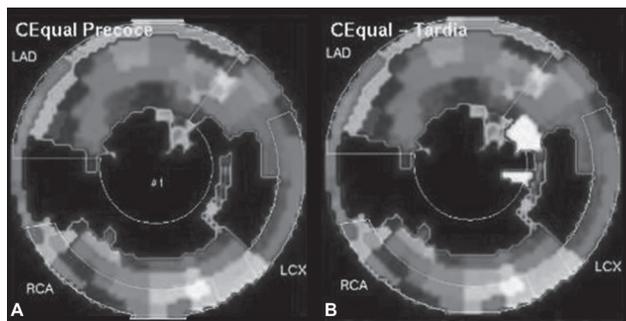


Figura 3
Paciente com miocardiopatia adrenérgica. O mapa polar mostra ausência de captação do I¹²³-MIBG em todos os segmentos apicais e adjacências, nas duas fases: (A) precoce e (B) tardia. A denervação simpática desta área é observada comumente na síndrome de Takotsubo.

(Figuras 4 e 5). Para o cálculo da RC/M, divide-se a média de contagem por *pixel* obtida no ROI do coração pela média obtida no ROI do mediastino. A TW do miocárdio é calculada da imagem precoce para a imagem tardia, e expressa em percentual.

Os valores considerados normais da RC/M e da TW são >1,8 e <27%, respectivamente, para pacientes portadores de insuficiência cardíaca.¹⁸

Cintilografia miocárdica com I¹²³-MIBG na avaliação do prognóstico

O coração do paciente com insuficiência cardíaca, ao ser exposto cronicamente a concentrações elevadas de NE circulante, evolui com bloqueio na função responsiva dos receptores agonistas β -adrenérgicos.

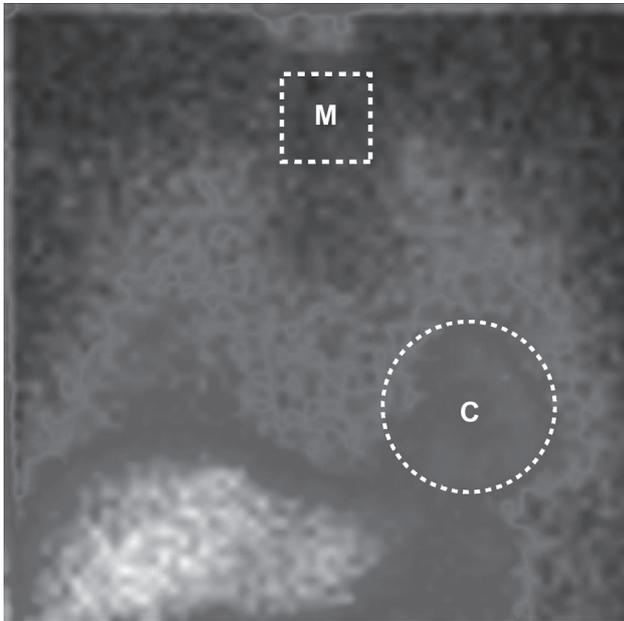


Figura 4
Cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG. A imagem planar anterior do tórax demonstra o padrão normal de captação do radiotraçador. Áreas de interesse (ROI) selecionadas em pontilhado no mediastino (M) e no coração (C) para cálculo da RC/M.

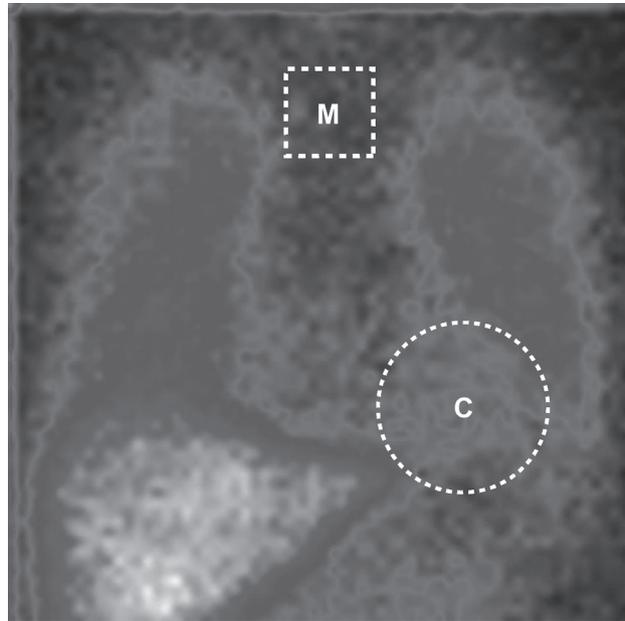


Figura 5
Cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG. A imagem planar anterior do tórax demonstra ausência de captação do radiotraçador em topografia cardíaca. Áreas de interesse (ROI) selecionadas em pontilhado no mediastino (M) e no coração (C).

Diversos mecanismos podem contribuir para esse fenômeno, como o *downregulation* dos receptores β -adrenérgicos, não acoplamento dos subtipos de β -receptores, *upregulation* da enzima β -adrenoreceptor kinase, aumento da atividade da proteína G e redução da atividade da adenilciclase. O próprio remodelamento ventricular, que envolve hipertrofia e apoptose dos miócitos provocados pela NE, está associado à reexpressão dos genes fetais com conseqüente *downregulation* dos genes adultos. Isto demonstra que a estimulação adrenérgica crônica direta dos receptores β -adrenérgicos nos miócitos e fibroblastos é cardiotoxica e contribui para diversas mudanças bioquímicas e estruturais na insuficiência cardíaca.¹⁶⁻²⁰

Devido a essas mudanças, a cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG desses pacientes é caracterizada pela distribuição reduzida da captação do radiotraçador e aceleração da TW (Figura 5) quando comparada à dos indivíduos saudáveis.¹³⁻¹⁹

Vários estudos²²⁻²⁵ têm demonstrado que a RC/M anormal bem como a TW acelerada são preditores independentes de morte nos pacientes com disfunção ventricular, melhores ainda que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), classe funcional pela classificação da *New York Heart Association* (NYHA), tamanho do ventrículo esquerdo (VE) e valores de NE plasmática. Alguns autores²⁴⁻²⁸ também correlacionaram

esses achados da cintilografia à morte súbita em pacientes com disfunção ventricular, mesmo naqueles com disfunção leve e classe funcional NYHA I. Akutsu et al.²⁹ demonstraram que as alterações do SNS foram preditores independentes de recorrência de taquicardia e fibrilação ventricular nos pacientes com história prévia dessas arritmias, e concluíram que a cintilografia com I^{123} -MIBG pode ser uma boa opção para o rastreamento de pacientes com alto risco de morte súbita.

No que tange à avaliação terapêutica da disfunção ventricular, diversos estudos^{13-18,22,23,30-33} que utilizaram a cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG demonstraram que o uso de betabloqueadores, inibidores da ECA e espirolactona podem melhorar a atividade do SNS. Kasama et al.²² comprovaram que o uso do carvedilol durante 6-12 meses, nos pacientes com insuficiência cardíaca, melhorou a captação cardíaca e taxa de *washout* de I^{123} -MIBG, a FEVE, os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, a classe funcional, e reduziu os níveis de BNP significativamente, sugerindo que o uso do carvedilol pode melhorar a disfunção adrenérgica e o remodelamento ventricular. Também já foi evidenciado que os pacientes que obtiveram incremento nos índices da cintilografia miocárdica com I^{123} -MIBG após seis meses de introdução do betabloqueador, apresentaram menor taxa de eventos em três anos.³³

Recentemente, Gould et al.³⁴ investigaram se o uso do marca-passo BIV afetaria a atividade simpática nos pacientes com insuficiência cardíaca. Todos os pacientes receberam o marca-passo BIV e realizaram imagens com I¹²³-MIBG; em seguida, foram randomizados em dois grupos: um grupo permaneceu duas semanas com o BIV desligado, e o outro com o BIV atuante. Após esse período, todos repetiram a cintilografia. Os resultados mostraram que o uso do marca-passo BIV aumentou a captação de I¹²³-MIBG precoce e tardia. Esses autores concluíram que o uso desse dispositivo em pacientes com insuficiência cardíaca está associado à melhora significativa da atividade do SNS cardíaco, e que este deva ser o mecanismo potencial dos benefícios observados nos grandes estudos sobre morbidade e mortalidade.

Vale ressaltar que a análise do SNS com I¹²³-MIBG, além de avaliar o prognóstico e os resultados da terapêutica na insuficiência cardíaca por qualquer etiologia, também pode ser útil para pesquisar disautonomias em pacientes com maior risco de morte súbita, com arritmias, cardiopatia isquêmica, cardiopatia adrenérgica - Takotsubo, cardiotoxicidade, transplante cardíaco, diabetes mellitus, e também nas doenças neurodegenerativas como o mal de Parkinson e as demências - Alzheimer e Lewy.¹³⁻¹⁷

O método tem sido utilizado em diversos trabalhos e pesquisas clínicas, com resultados extremamente promissores. Apesar disso, talvez pela disponibilidade limitada do radiofármaco nos Estados Unidos, ainda não há nenhum grande estudo multicêntrico randomizado publicado para ratificar o valor diagnóstico e prognóstico da cintilografia com I¹²³-MIBG na avaliação da insuficiência cardíaca e estabelecer os parâmetros semiquantitativos.

No entanto, os resultados iniciais do *trial* ADMIRE-HF, prospectivo e multicêntrico,³⁵ desenhado com essa finalidade, foram divulgados este ano durante o congresso do *American College of Cardiology*, e revelaram que os pacientes portadores de insuficiência cardíaca, classe funcional II ou III da NYHA, com RC/M <1,6 (baixa captação do I¹²³-MIBG) tiveram uma taxa de morte cardíaca de 19,1% versus 1,8% no grupo que apresentou RC/M >1,6 (alta captação do I¹²³-MIBG), com valor preditivo negativo para esse desfecho, em dois anos, de 98,8%, permitindo assim a identificação dos indivíduos com pior prognóstico. Com esses resultados, os autores concluíram que o exame já pode ser aplicado na prática clínica, auxiliando a instituir terapêuticas mais efetivas para o paciente com insuficiência cardíaca.

Diante dessas novas perspectivas, este grupo iniciou, neste ano, um estudo multicêntrico utilizando a

cintilografia miocárdica com I¹²³-MIBG nos pacientes internados com sintomas de disfunção ventricular e FEVE ≤45%, objetivando analisar e validar o método para avaliação do prognóstico e da eficácia terapêutica, a médio e longo prazo. Espera-se dar seguimento ao estudo, publicar a experiência, e oferecer ao clínico, informações valiosas para aprimorar a conduta e o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112:154-235.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas (Tex): Am Heart Association; 2005.
3. Cohn JN, Levine BT, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-23.
4. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978;41:233-43.
5. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:248-54.
6. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1257-263.
7. Meredith I, Broughton A, Jennings S, et al. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1991;325:618-24.
8. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamine, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*. 2000;101:129-32.
9. Mann DL. Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail*. 2002;8:S379-S86.
10. Kang PM, Izumo S. Apoptosis in heart: basic mechanisms and implications in cardiovascular diseases. *Trends Mol Med*. 2003;9:177-82.
11. Wenker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest*. 2003;111:1497-504.
12. Swynghedauw B. Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79:215-62.

13. Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med.* 2001;42:1062-1076.
14. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol.* 2002;9:75-94.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cintilografia miocárdica para estudo da inervação simpática. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(supl 1): 18-20.
16. Knuuti J, Sipola P. Is it time for cardiac innervation imaging? *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49:97-105.
17. Flotats A, Carrió I. Cardiac neurotransmission SPECT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:587-602.
18. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, et al. Prognostic significance of cardiac (123)I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart.* 2001;86:656-60.
19. Agostini D, Carrió I, Verbene HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:555-59.
20. Liang C-s, Fan THM, Sullebarger JT, et al. Decreased adrenergic neuronal uptake activity in experimental right heart failure: a chamber specific contributor to beta adrenoceptor down regulation. *J Clin Invest.* 1989;84:1267-275.
21. Somsen GA, Verbene HJ, Fleury E, 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;11:126-33.
22. Kasama S, Toyama T, Takashi H, et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. *Eur Heart J.* 2007;28:989-95.
23. Henneman MM, Bax JJ, and van der Wall EE. Monitoring of therapeutic effect in heart failure patients: a clinical application of ¹²³I MIBG imaging. *Eur Heart J.* 2007;28:922-23.
24. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol.* 1998;5:579-90.
25. Gill JS, Hunter GJ, Gane J, et al. Asymmetry of cardiac [¹²³I] metaiodobenzyl-guanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J.* 1993;83:295-300.
26. Kioka H, Yamada T, Mine T, et al. Prediction of sudden death in patients with mild-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123-metaiodo-benzyl-guanidine imaging. *Heart.* 2007;93:1213-218.
27. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, et al. ¹²³I-MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:121-31.
28. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. Cardiac Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:426-35.
29. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. *J Nucl Med.* 2009;50(1):61-67.
30. Gerson MC, Craft LL, McGuire N, et al. Carvedilol improves left ventricular function in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and a wide range of sympathetic nervous system function as measured by iodine-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol.* 2002;9:608-15.
31. Somsen GA, van Vlies B, de Milliano PA, et al. Increased myocardial [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine uptake after enalapril treatment in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1996;76:218-22.
32. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:574-81.
33. Fujimoto S, Inoue A, Hisatake S, et al. Usefulness of (123) I-meta-iodo-benzyl-guanidine myocardial scintigraphy for predicting the effectiveness of beta-blockers in patients with dilated cardiomyopathy from the standpoint of long-term prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1356-361.
34. Gould PA, Kong G, Kalff V, et al. Improvement in cardiac adrenergic function post biventricular pacing for heart failure. *Europace.* 2007;9:751-56.
35. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: Design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:113-21.