

Viviane Santuari Parisotto

**DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA:
avaliação pela cintilografia de inervação
miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada
com ¹²³iodo e pela análise da variabilidade da
frequência cardíaca**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Belo Horizonte
2006

Viviane Santuari Parisotto

**DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA:
avaliação pela cintilografia de inervação
miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada
com ¹²³iodo e pela análise da variabilidade da
frequência cardíaca**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Eleonora Moreira Lima

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

P234d

Parisotto, Viviane Santuari.

Disfunção autonômica cardíaca em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica [manuscrito] : avaliação pela cintilografia de inervação miocárdica com ¹²³I-metaiodobenzilguanidina e pela análise da variabilidade da frequência cardíaca / Viviane Santuari Parisotto Marino. – 2006.
184 f. : il., p & b, color. tab., graf.

Orientadora: Profa. Dra. Eleonora Moreira Lima.

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Teses (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Linha de pesquisa: Doença Renal Crônica e Disfunção Autonômica Cardíaca.

Bibliografia: f. 160-177.

Anexos: f. 178-1180.

Apêndices: f. 181-184.

1. Insuficiência renal crônica – Teses. 2. Pediatria – Teses. 3. Adolescência – Teses. 4. Rins – Doenças – Teses. 5. Anormalidades cardiovasculares – Teses. 6. Frequência cardíaca – Teses. 7. Exploração por radioisótopos – Teses. I. Lima, Eleonora Moreira. II. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 320

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Ronaldo Penna

CONSELHO DE PÓS-GRADUAÇÃO

PRÓ-REITOR: Prof. Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

COLEGIADO:

Prof. Dr. Roberto de Assis Ferreira

Prof. Dr. Joel Alves Lamounier

Prof. Dr. Eduardo Oliveira

Profa. Dr. Ivani Novato Silva

Prof. Dr. Marco Antônio Duarte

Prof. Dr. Marcos Borato Viana

Prof^ª. Dr. Regina Lunardi Rocha

Prof. Dr. Roberto Assis Fonseca

Ao meu pai, João Baptista Parisotto,

in memoriam

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Eleonora Moreira Lima, orientadora desta tese, que com amizade e firmeza confiou-me o legado do estudo da doença cardiovascular nos pacientes portadores de doença renal crônica (DRC), permitindo-me contribuir na abordagem desses pacientes.

Ao Prof. Antonio Pinho Ribeiro, co-orientador desta tese e pesquisador nato, por ter me assistido pensar com confiança e experiência de quem também se deu ao pensar.

À Universidade Pública, especialmente à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), responsável pela minha graduação e pós-graduação, e à Chefia do Departamento de Pediatria da FM-UFMG, pelo apoio para a conclusão deste trabalho.

Aos professores Ana Cristina Simões e Silva, Carlos Jorge Simal Rodrigues e Marco Antônio Duarte, membros da banca de pré-defesa, pelas críticas e sugestões que em muito enriqueceram este estudo.

Aos professores e médicos da Unidade de Nefrologia Pediátrica e do Centro de Diálise do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), responsáveis pela assistência aos pacientes do presente estudo, pelo incentivo para a realização deste projeto.

À Prof^ª. do Departamento de Pediatria da FM-UFMG e cardiologista pediátrica, Dra. Zilda Maria Alves Meira, pela disponibilidade para a realização dos estudos ecocardiográficos, e

ao Dr. Marcos Roberto de Souza, membro do setor de Métodos Gráficos do serviço de Cardiologia do HC-UFMG, pela análise do ECGA dos pacientes do presente estudo.

Aos alunos da FM-UFMG, aos quais também dedico esta tese, real motivação para a realização deste projeto e, em especial, aos alunos Maria Helena Antunes e Túlio Vinícius Campos, que participaram ativamente e decisivamente na elaboração deste estudo.

À Direção, ao Centro de Estudos, à Coordenação e aos funcionários do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Madre Teresa, em especial à farmacêutica e bioquímica responsável pelo setor de Medicina Nuclear, Isabela Rocha Ribeiro, pela total colaboração sem a qual este estudo não teria sido possível.

À minha mãe, Mariza Santuari Parisotto, que desde cedo me incentivou a abraçar a vida acadêmica; maior amiga, companheira e confidente de todos os momentos.

Ao meu filho, Matheus Parisotto Marino, a quem dediquei também minha dissertação de mestrado, desculpando-me pelas frequentes ausências em sua tenra idade, hoje meu “assessor” na área de informática.

Ao Marcos Antônio Marino, por todo respaldo que recebi para a execução deste trabalho, tradução de 18 anos de companheirismo.

Aos pacientes e seus familiares que aceitaram participar deste estudo, apesar de todas as suas dificuldades, por acreditarem que esta contribuição resultará em melhores perspectivas no tratamento de outras crianças portadoras de DRC.

RESUMO

Os eventos cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade em portadores de doença renal crônica (DRC), no entanto, os reais fatores determinantes permanecem desconhecidos, admitindo-se mais recentemente que o desequilíbrio entre o sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e parassimpático ocupe papel relevante na falências cardíaca e renal. Com o objetivo de avaliar o comprometimento da função autonômica cardíaca e sua prevalência foram realizados estudos cintilográficos com ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) e análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em 40 crianças e adolescentes (seis a 21 anos). Os pacientes foram classificados de acordo com o tratamento para DRC em: conservador (n=7), diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) - (n=5), hemodiálise (n=13) e pós-transplante renal (TxR) - (n=15). Os níveis séricos de creatinina, paratormônio (PTH), a depuração de creatinina e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) também foram calculados (ecocardiograma e cintilografia de perfusão miocárdica – *gated*-SPECT). As imagens planares com ^{123}I -MIBG (2mCi /64MBq) foram adquiridas aos 15 e 180 minutos e as tomográficas apenas aos 180 minutos, estimando-se as captações precoce e tardia, *washout* cardíaco ($\text{Wc}^{123}\text{I}\%$) e pulmonar ($\text{Wp}^{123}\text{I}\%$) e a captação regional da ^{123}I -MIBG pelo ventrículo esquerdo. Os pacientes em tratamento dialítico apresentaram $\text{Wc}^{123}\text{I}\%$ aumentado ($p=0,002$) e um padrão mais heterogêneo de distribuição da ^{123}I -MIBG ($p=0,036$) associado a um $\text{Wp}^{123}\text{I}\%$ reduzido ($p=0,030$) naqueles em DPAC. Os pacientes pós-TxR apresentaram valores inferiores para o $\text{Wc}^{123}\text{I}\%$ em relação aos dializados. O $\text{Wc}^{123}\text{I}\%$ apresentou correlação positiva com os valores de PTH e negativa com a depuração de creatinina. O poder do espectro do intervalo RR na baixa frequência (LF) associou-se com a extensão do defeito de captação da ^{123}I -MIBG e correlacionou-se negativamente ao $\text{Wc}^{123}\text{I}\%$ nas imagens tomográficas. A captação miocárdica de ^{123}I -MIBG e a FEVE não se mostraram alterados entre os grupos estudados. A disfunção autonômica cardíaca urêmica pode ser caracterizada por um $\text{Wc}^{123}\text{I}\%$ aumentado e por um padrão heterogêneo de distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do ventrículo esquerdo com melhora após-TxR, sugerindo recuperação funcional autonômica. A cinética anormal da ^{123}I -MIBG no pulmão dos pacientes em DPAC pode sugerir disfunção autonômica pulmonar e/ou disfunção endotelial nesses pacientes.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Disfunção autonômica cardíaca. Análise da variabilidade da frequência cardíaca. ^{123}I -MIBG.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the principal cause of mortality in patients with chronic renal disease (CRD). The pathophysiology of CVD in CRD remains uncertain until recently but today the autonomic dysfunction seems to be involved. To investigate the cardiac autonomic neuropathy in uremic patients, ^{123}I -metaiodobenzilguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy and heart rate variability (HRV) analysis were performed in 40 children and adolescents (5-21 years old). The patients were divided in four groups according to the treatment for CRD: clinical management (n=7), Clinical Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) - (n=5), hemodialysis (n=13) and kidney transplantation (TxR) - (n=15). Serum creatinine and parathyroid hormone levels, the creatinine clearance, and the left ventricular ejection fraction (LVEF – by echocardiogram and scintigraphy – gated-SPECT) were obtained. The ^{123}I -MIBG images (2mCi /64MBq) were acquired at 15 and 180 minutes and the tomography just at the 180. The parameters considered were early and late cardiac uptake, cardiac and lung washout and regional ^{123}I -MIBG uptake. Hemodialysis patients presented increased cardiac washout (p=0,002) and heterogeneous pattern of ^{123}I -MIBG distribution (p=0,036). CAPD subjects had reduced lung washout (p=0,030) and the kidney transplantation group presented lower values for cardiac washout in comparison to dialyzed groups. The cardiac washout had positive correlation with parathyroid hormone levels and negative correlation with creatinine clearance. There was a significant negative association between the RR interval in low frequency (LF) and the extension of the ^{123}I -MIBG uptake defect. ^{123}I -MIBG myocardic uptake and LVEF were not statistically different among the studied groups. Finally, the uremic cardiac dysfunction might be characterized by a heterogeneous ^{123}I -MIBG washout and distribution pattern by left ventricular walls which improve after TxR. These findings suggest autonomic nervous system functional recovery after TxR. The abnormal kinetics of pulmonary ^{123}I -MIBG in CAPD group suggests autonomic dysfunction or endothelial impairment in these individuals.

Key words: Renal chronic disease. Cardiac autonomic dysfunction. Heart rate variability. ^{123}I -MIBG.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{123}I	^{123}i odo
^{123}I -MIBG	Metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}i odo
^{131}I	^{131}i odo
^{131}I -MIBG	Metaiodobenzilguanidina marcada com ^{131}i odo
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{99}T ecnécio metaestável
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin	Tetrofosmin marcado com ^{99}t ecnécio metaestável
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP	Pirofosfato marcado com ^{99}t ecnécio metaestável
ASR	Arritmia sinusal respiratória
ATP	Trifosfato de adenosina
ATR	Acidose tubular renal
AV	Atrioventricular
BCC	Bloqueadores de canal de cálcio
BG	<i>Background</i> – radiação de fundo
C	Coração
C/M	Coração/mediastino
Cp/Mp	Coração/mediastino precoce
Ct/Mt	Coração/mediastino tardia
ClCr	<i>Clearance of creatinine</i> - Depuração de creatinina
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Cr	Creatinina sérica
DCV	Doença cardiovascular
DPA	Diálise peritoneal automatizada
DPAC	Diálise peritoneal ambulatorial contínua.
DPAR	Doença policística autossômica recessiva
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECGA	Eletrocardiograma ambulatorial (sistema <i>Holter</i>)
EFSG	Esclerose focal e segmentar dos glomérulos
EJUP	Estenose da junção ureteropélvica
FAPEMIG	Fundação de Auxílio à Pesquisa de Minas Gerais
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FEVEeco	FEVE estimada pelo ecocardiograma
FEVEc	FEVE estimada pela cintilografia (método <i>gated</i> -SPECT)
Fi/C	Fígado/coração
FM-UFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
GNC	Glomerulonefrite crônica
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HD	Hemodiálise
HF	<i>High frequency</i> - alta frequência
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IEN/CNEN-RJ	Instituto de Energia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear do Rio de Janeiro
IPEN/CNEN-SP	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear de São Paulo
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LF	<i>Low frequency</i> - baixa frequência
LnLF	Transformação logarítmica do valor do componente de baixa frequência
LVED	Dimensão do ventrículo esquerdo em diástole
LVES	Dimensão do ventrículo esquerdo em sístole
MAO	Monoamino-oxidase
MBq	Megabecquerel
MCi	Milicurie
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
MMC	Meningomielocele
MUGA	<i>Gated blood pool study</i> – Cintilografia das câmaras cardíacas
Mrem	Milirem
MSv	Milisievert
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

P	“Pixel” – <i>picture element</i> – ponto que compõe a imagem digitalizada
P	Número de pixels dentro da RI do miocárdio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PET	<i>Positron emission tomography</i> - tomografia por emissão de pósitron
PPAD	Percentil da pressão arterial diastólica
PPAS	Percentil da pressão arterial sistólica
PTH	Paratormônio
Pu	Pulmão direito
Pu/M	Pulmão direito/mediastino
RF	Radiação de fundo
RI	Região de interesse
Ris	Regiões de interesse
RVU	Refluxo vésico-ureteral
SBR	Sensibilidade dos barorreceptores
Se/pu	Septo interventricular cardíaco/pulmão direito
SNA	Sistema nervoso autônomo
SPECT	<i>Single photon emission tomography</i> - Tomografia por emissão de fóton único
GU	Trato geniturinário
tDiálise	Tempo de diálise
tDRC	Tempo de doença renal crônica
TTxR	Tempo de transplante renal
TxR	Transplante renal
Ur	Uréia sérica
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	<i>Very low frequency</i> - frequência muito baixa
VUP	Válvula de uretra posterior
Wc ¹²³ I-MIBG%	<i>Washout</i> cardíaco da ¹²³ I-MIBG expresso em porcentagem
Wc ¹²³ Icor-MIBG%	<i>Washout</i> cardíaco da ¹²³ I-MIBG corrigido pelo decaimento do ¹²³ I, expresso em porcentagem
Wp ¹²³ I-MIBG%	<i>Washout</i> pulmonar da ¹²³ I-MIBG expresso em porcentagem

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

- FIGURA 1 – Diagrama da síntese do neurotransmissor adrenérgico (NE – norepinefrina) na terminação nervosa simpática cardíaca, dos receptores pré e pós-sinápticos e dos terminais pré-sinápticos do “tipo 1” 27
- FIGURA 2 – Representação esquemática do método usado para análise espectral da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).. 34
- FIGURA 3 – Esquema da terminação simpática cardíaca no miocárdio, evidenciando o local de captação dos radiotraçadores análogos à dopamina, à norepinefrina (salientando a ^{123}I -MIBG) e os pós-sinápticos (^{11}C -CGP12177 e ^{11}C -Carazolol)... 40
- FIGURA 4 – Visão esquemática de imagem cintilográfica planar do tórax, na posição anterior, com definição das regiões de interesse (RI) de 25 pixels² posicionadas sobre o mediastino, pulmão direito e fígado e RI do coração traçada à mão livre..... 89
- FIGURA 5 –Cortes tomográficos dos eixos horizontal longo, curto e vertical longo, em sua porção média, divididos em seis segmentos cardíacos. (A- anterior, AS- ântero-septal, AL- ântero-lateral, L- lateral, I inferior, IL- ínfero-lateral, IS- ínfero-septal, S- septal, P- posterior, Ap- apical)..... 92
- FIGURA 6 – Padrão cintilográfico de inervação cardíaca com *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%) de 12 e 45%, estimado a partir da análise semiquantitativa das imagens planares em projeção anterior do tórax aos 15 minutos (preoces) e após 180 minutos (tardias)..... 107
- FIGURA 7 – Padrão cintilográfico de inervação cardíaca evidenciando em: a) adequado *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG (Wp^{123}I -MIBG %) e em b) acentuada redução do Wp^{123}I -MIBG nas imagens tardias (após 180 minutos)..... 108
- FIGURA 8 – Padrão cintilográfico de perfusão ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin) e de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) evidenciando redução da captação na porção mais basal da parede septal mais extensa nas imagens de inervação quando comparadas às de perfusão..... 110
- FIGURA 9 – Imagens cintilográficas de comparação do padrão de inervação/perfusão miocárdica (^{123}I -MIBG / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin)..... 112
- FIGURA 10 – Imagem de “malha” para visualização do coração em sístole e diástole (método *gated*- SPECT)..... 113

Gráficos

GRÁFICO 1 – Proporção entre as causas de DRC, de acordo com os grupos estudados.....	96
GRÁFICO 2 – Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG precoce (Cp/Mp) avaliada semiquantitativamente, nas imagens cintilográficas planares do tórax anterior, expressa pelo valor da mediana ($1^\circ/3^\circ$), de acordo com os grupos estudados.....	105
GRÁFICO 3 – Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG tardia (Ct/Mt) avaliada semiquantitativamente nas imagens cintilográficas planares do tórax anterior, expressa pelo valor da mediana ($1^\circ/3^\circ$), de acordo com os grupos estudados.....	105
GRÁFICO 4 – <i>Washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%) estimado a partir das imagens planares anteriores do tórax de 15 minutos (precoces) e após 180 minutos (tardias), expressos pela mediana ($1^\circ/3^\circ$), de acordo com os grupos estudados.....	106
GRÁFICO 5 – Avaliação quantitativa de acometimento regional (escore) da captação da ^{123}I -MIBG expressos pela mediana ($1^\circ/3^\circ$), de acordo com os grupos estudados.....	111
GRÁFICO 6 – Diagrama de dispersão dos valores da FEVE estimada pelo método ecocardiográfico (FEVEeco) e cintilográfico ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, <i>gated</i> -SPECT) – (FEVEc), expressos em porcentagem.....	114
GRÁFICO 7 – Diagrama de dispersão dos valores do <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax da cintilografia de inervação miocárdica e os valores séricos de paratormônio (PTH), após transformação logarítmica e a respectiva reta de regressão linear.....	114
GRÁFICO 8 – Diagrama de dispersão dos valores do <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax, na cintilografia de inervação miocárdica e dos valores da depuração da creatinina (ClCr) em ml/min, após transformação logarítmica e a respectiva reta de regressão linear.....	115
GRÁFICO 9 – Diagrama de dispersão dos valores do <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax, na cintilografia de inervação miocárdica e dos valores do componente de baixa frequência na menor frequência cardíaca (lnLF) e a respectiva reta de regressão linear.....	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da DRC, de acordo com os grupos estudados.....	96
Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes relativos aos tempos de DRC, de diálise, da realização do TxR e dos níveis pressóricos dos pacientes, de acordo com os grupos estudados.....	99
Tabela 3 – Achados laboratoriais dos pacientes de acordo com os grupos estudados...	101
Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos analisados, de acordo com os grupos estudados.....	102
Tabela 5 – Comparação das variáveis do ECGA corrigidas para a idade, dos grupos 1, 3 e 4.....	104
Tabela 6 – Dados da cinética da ^{123}I -MIBG (captação cardíaca precoce e tardia), <i>washout</i> cardíaco e pulmonar da ^{123}I -MIBG dos grupos estudados.....	109
Tabela 7 – Estudos realizados entre 1975 e 2002 empregando testes clínicos autonômicos para avaliação do componente simpático do sistema nervoso autônomo (SNA) em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste clínico autonômico realizado.....	181
Tabela 8 – Estudos realizados entre 1987 e 2004, empregando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) para avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e análise da VFC.....	182
Tabela 9 – Estudos realizados entre 1972 e 2001 abordando a sensibilidade dos barorreceptores em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste empregado para avaliação da função autonômica cardíaca.....	183
Tabela 10 – Estudos realizados entre 1975 e 1998 empregando testes clínicos autonômicos para avaliação do componente parassimpático do SNA em portadores de DRC, de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste clínico realizado.....	184

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 A relevância do estudo.....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1 O sistema nervoso autônomo (SNA) e o coração.....	25
2.2 Métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca.....	28
2.3 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	30
2.3.1 Conceito.....	30
2.3.2 O valor do método.....	31
2.3.3 A análise da VFC.....	32
2.3.4 A VFC na doença renal crônica (DRC).....	38
2.4 Cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³ iodo (¹²³ I-MIBG).....	38
2.4.1 O radiotraçador empregado na cintilografia de inervação miocárdica.....	38
2.4.2 Técnicas cintilográficas de aquisição de imagens.....	45
2.4.3 A aquisição das imagens tomográficas de perfusão miocárdica em repouso (²⁰¹ Tálio ou ^{99m} Tc-Tetrofosmin/Isonitrilas) para análise comparativa com as de inervação miocárdica (¹²³ I-MIBG).....	50
2.4.4 O padrão cintilográfico normal de inervação miocárdica (¹²³ I-MIBG).....	50
2.4.5 O padrão cintilográfico na disfunção autonômica cardíaca.....	52
2.4.6 O valor do método.....	55
2.5 A doença cardiovascular (DCV) em pacientes portadores de DRC.....	57
2.5.1 Dados epidemiológicos.....	57
2.5.2 Os fatores etiopatogênicos da doença cardiovascular na DRC.....	59
2.5.3 A disfunção autonômica cardíaca na DRC.....	61
2.5.4 A importância da disfunção autonômica cardíaca na DRC.....	64
2.5.5 O diagnóstico do comprometimento do SNA na DRC.....	65
2.5.6 O comprometimento do SNA na DRC e os episódios de hipotensão arterial durante as sessões de diálise.....	69
2.6 A melhora da função autonômica cardíaca após o TxR	70
2.7 A DCV na DRC em pacientes pediátricos.....	72

3 OBJETIVOS.....	75
3.1 Objetivo geral.....	75
3.2 Objetivos específicos.....	75
4 METODOLOGIA.....	76
4.1 Delineamento da pesquisa.....	76
4.2 Casuística.....	76
4.3 Critérios de inclusão e de exclusão do estudo.....	77
4.3.1 Critérios de inclusão.....	77
4.3.2 Critérios de exclusão.....	77
4.4 Aspectos éticos.....	79
4.5 Métodos.....	79
4.5.1 Dados considerados na revisão do prontuário dos pacientes.....	80
4.5.2 Ecocardiograma.....	81
4.5.3 Eletrocardiografia ambulatorial (ECGA – sistema <i>Holter</i>).....	83
4.5.4 Estudos cintilográficos cardíacos.....	85
4.5.4.1 Cintilografia de inervação miocárdica com ¹²³ I-MIBG.....	85
4.5.4.2 Preparo dos pacientes para a realização da cintilografia com ¹²³ I-MIBG.....	86
4.5.4.3 Aquisição das imagens cintilográficas com ¹²³ I- MIBG.....	87
4.5.5 Análise comparativa das imagens tomográficas (SPECT) de inervação e perfusão miocárdicas	91
4.6 Análise estatística.....	93
5 RESULTADOS.....	94
5.1 Dados clínicos dos pacientes.....	94
5.2 Achados laboratoriais.....	99
5.3 Achados ecocardiográficos.....	101
5.4 Achados ao eletrocardiograma ambulatorial (ECGA – sistema “ <i>Holter</i> ”).....	103
5.5 Achados à cintilografia de inervação miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³ iodo (¹²³ I-MIBG).....	104
5.5.1 Avaliação funcional do componente simpático pela captação da ¹²³ I-MIBG.....	104
5.5.2 Avaliação funcional do componente simpático pelo <i>washout</i> cardíaco da ¹²³ I-MIBG	106

5.5.3 Padrão de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) nos estudos tomográficos.....	109
5.5.4 Análise comparativa das imagens de inervação e perfusão miocárdica (^{123}I -MIBG / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin).....	110
5.5.5 Estimativa da fração de ejeção do VE pelo método <i>gated</i> - SPECT nas imagens de perfusão miocárdica ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin).....	113
5.5.6 Correlação entre as variáveis dependentes e o <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG...	114
5.5.7 Associação entre as variáveis clínicas e as variáveis dependentes.....	116
6 DISCUSSÃO.....	117
6.1 Importância epidemiológica da doença renal crônica (DRC)	117
6.2 A escassez de estudos empregando o método cintilográfico na avaliação do papel da disfunção autonômica na DCV da DRC.....	119
6.3 Os métodos empregados na avaliação da disfunção simpática cardíaca	121
6.3.1 A VFC para avaliação da disfunção autonômica cardíaca	121
6.3.2 Cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG)	125
6.4 Evidências de disfunção autonômica cardíaca	128
6.4.1 O incremento no <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG	129
6.4.1.1 Os valores encontrados para o <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG	129
6.4.1.2 Os fatores e os possíveis mecanismos envolvidos no incremento do <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG	132
6.4.2 Redução do <i>washout</i> cardíaco da ^{123}I -MIBG após o TxR (recuperação funcional)	138
6.4.3 Padrão de captação e de distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do ventrículo esquerdo (VE).....	141
6.4.3.1 Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG.....	141
6.4.3.2 Padrão de distribuição heterogênea da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE.....	143
6.4.3.3 Redução do <i>washout</i> pulmonar da ^{123}I -MIBG.....	147
6.4.4 Redução dos índices da análise da VFC.....	148
6.5 A correlação do componente LF e o padrão heterogêneo da distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE.....	151
6.6 Correlação entre os métodos.....	151
6.7 Os achados clínicos	155

7 CONCLUSÕES.....	159
REFERÊNCIAS	160
ANEXOS	
ANEXOS A	178
ANEXOS B	180
APÊNDICES	
APÊNDICE A	181
APÊNDICE B	182
APÊNDICE C	183
APÊNDICE D	184

1 INTRODUÇÃO

Este estudo é resultado da minha vivência na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), que se iniciou ainda durante a minha experiência acadêmica, quando fui bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob a orientação do Professor Dr. José Silvério Santos Diniz e que, em um primeiro momento, deu origem à minha dissertação de mestrado.

A referida dissertação permitiu que eu me tornasse mestre e professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), como também me colocou em contato com os estudos de imagem, mais especificamente os cintilográficos.

O ambiente de “livre-pensar” do “grupo” de nefrologia pediátrica levou-me a procurar respostas ainda mais longe, resultando na minha formação como médica nuclear, sob a orientação do professor Dr. Carlos Jorge Simal Rodrigues.

Essa incessante busca era também comum aos meus colegas daquela Unidade. Assim, pude acompanhar todo o processo de formação – projetos de mestrado, doutorado e pós-doutorado – da Prof^a. Dra. Eleonora Moreira Lima que, posteriormente, contribuiu para a expansão das atividades da Unidade e com a criação do serviço de assistência aos pacientes portadores de doença renal crônica (DRC).

Todo esse trabalho estimulou-me a estudar os efeitos da lesão renal em órgão vital como o coração – resultado, também, de atividade na área da cardiologia nuclear, onde tive a oportunidade de trabalhar com o professor de clínica médica e cardiologia, Prof. Dr. Antonio Pinho Ribeiro, já como médica especialista em medicina nuclear.

A possibilidade de integrar as mais diversas formas do conhecimento humano na prática médica diária é que, em última análise, motivou esta tese de doutorado.

A nossa intenção ao realizar este estudo foi contribuir para o reconhecimento dos fatores envolvidos no acometimento cardíaco precoce dos pacientes pediátricos portadores de doença renal crônica (DRC), de modo a garantir a recuperação integral da saúde após o transplante renal (TxR), como também contribuir para a melhoria de sua qualidade de vida. Para tanto, questionamos se a disfunção autonômica cardíaca estava presente nos pacientes pediátricos portadores de DRC, qual o grau de acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco e de que maneira o TxR influenciaria a modulação autonômica cardíaca.

1.1 A relevância do estudo

A relevância do presente estudo está:

- a) no estudo de população pediátrica portadora de DRC quanto à presença de doença cardiovascular (DCV);
- b) na utilização de instrumentos mais refinados para o diagnóstico da disfunção autonômica cardíaca, contribuindo para a determinação de seu valor;
- c) no estudo do papel do SNA no acometimento cardiovascular da DRC.
- d) e, em reforçar a importância da doença cardiovascular no manuseio da DRC para o nefrologista pediátrico.

Os eventos cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade dos portadores de DRC, especialmente entre os adultos. No entanto, a DCV foi responsável por

51% das mortes de pacientes pediátricos em hemodiálise (HD) e de 37% dos submetidos ao TxR – (EHRICH *et al.*, 1992). Quando não foi causa de morte, foi fator limitante para o TxR tanto em adultos como em crianças (LONDON *et al.*, 1987; KURATA *et al.*, 1995; USRDS, 1998a; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999; BREM *et al.*, 2001; CHAVERS *et al.*, 2002).

Se, em um primeiro momento, o comprometimento cardíaco parecia resultar de um estado de anemia, hipervolemia e descontrole da pressão arterial (JOHNSTONE *et al.*, 1996; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999; BERWECK *et al.*, 2000), estudos não tão recentes ressaltam a importância causal da disfunção autonômica cardíaca na gênese multifatorial da doença cardíaca da DRC (DINAPOLI; JOHNSON; LAMBERT, 1966; KERSH *et al.*, 1974; EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; CONVERSE *et al.*, 1992; REMUZZI, 1999; NOTARIUS; FLORAS, 2001).

Muito embora os reais determinantes dos eventos cardiovasculares nos portadores de DRC permaneçam desconhecidos em sua totalidade, admite-se, no entanto, que resultem de fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos (CAMPESE *et al.*, 1981; JOLIS; KOOMANS, 2004). Dentre os não-hemodinâmicos, o desequilíbrio entre o sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático ocupa importante papel na gênese da falência multiórgãos, inclusive do coração, e talvez também seja responsável pela própria evolução da doença renal (CAMPESE *et al.*, 1981; RASHER *et al.*, 1982; SARNAK; LEVEY, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002).

Evidências do comprometimento do SNA e de hiperatividade simpática em portadores de DRC têm sido descritas em várias pesquisas (CAMPESE *et al.*, 1981; ZOCCALI *et al.*, 1986; KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000; KURATA, UEHARA, ISHIKAWA, 2004; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLIS, 2004). Os estudos experimentais demonstraram normalização

dos níveis pressóricos sistêmicos após a denervação simpática em animais (INOUE; ZIPES, 1987; DAE *et al.*, 1992) e vários estudos clínicos confirmaram o estado de hiperatividade simpática empregando métodos como: microneurografia de nervos periféricos (MALLAMACI *et al.*, 1986), mensuração dos níveis séricos de norepinefrina circulante (KINGWELL *et al.*, 1994; KURATA *et al.*, 1997; SATO *et al.*, 2003), desproporção entre o volume plasmático e os níveis séricos de renina circulantes (KURATA *et al.*, 2000) e resposta ao uso de drogas simpaticolíticas (FUKUOKA *et al.*, 1997; LOTZE *et al.*, 2001; TOYAMA *et al.*, 2003; TORY *et al.*, 2004).

As pesquisas sobre disfunção autonômica cardíaca, no entanto, só ganharam impulso após os estudos em portadores de infarto agudo do miocárdio (IAM) em função das evidências de seu elevado valor prognóstico (KLEIGER *et al.*, 1987; FLOTATS; CARRIÓ, 2004). A associação entre disfunção autonômica cardíaca, quadros de morte súbita por arritmias, quadros de isquemia miocárdica silenciosa e de disfunção ventricular esquerda grave, nesses pacientes, ressaltou a importância clínica da disfunção autonômica cardíaca (YAMADA, *et al.*, 2003) e estimulou avaliações em outros grupos populacionais, como diabéticos e portadores de DRC (AKSELROD *et al.*, 1987; CLOAREC-BLANCHARD *et al.*, 1992; TAKAHASHI *et al.*, 1996; TAMURA *et al.*, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000; GIORDANO *et al.*, 2001; KARAYAYLALI *et al.*, 2003; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

O uso de instrumentos mais refinados em comparação aos testes clínicos autonômicos, como os estudos da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) - (AKSELROD *et al.*, 1987; VITA *et al.*, 1999) e da inervação miocárdica pela cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³iodo (¹²³I-MIBG), tem reforçado o papel da disfunção autonômica cardíaca no acometimento cardiovascular da DRC e permitido seu diagnóstico precoce (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*

2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004). Salienta-se, ainda, que a cintilografia com ^{123}I -MIBG tem se mostrado um método capaz de discriminar adequadamente pacientes com comprometimento autonômico cardíaco de alto e baixo risco, em termos de sobrevida (MERLET *et al.*, 1992; YAMADA *et al.*, 2003; ARIMOTO *et al.*, 2004).

Os trabalhos mais recentes relatam melhora no equilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático cardíaco, assim como da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após o TxR, corroborando a participação do SNA e do próprio rim nas alterações cardiovasculares da DRC (GLOWNIAK *et al.*, 1989; AGARWAL *et al.*, 1991; KURATA *et al.*, 2000).

Estudos sobre os potenciais fatores de risco de morbimortalidade cardiovascular em crianças e adolescentes portadores de DRC são escassos, envolvem pequenas populações e freqüentemente se baseiam na hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) ou na presença de calcificações coronarianas (BOSH *et al.*, 1990; MERLET *et al.*, 1992; GOODMAN *et al.*, 2000; CHAVERS *et al.*, 2002).

Já se documentou que a disfunção autonômica está presente também na população pediátrica, porém empregando testes clínicos autonômicos como recurso propedêutico (TORY *et al.*, 2001). Só mais recentemente a análise da VFC pelo eletrocardiograma ambulatorial (ECGA) e a cintilografia de inervação miocárdica com ^{123}I -MIBG tem sido usadas (VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 1995).

Considerando-se que o método cintilográfico é o único não invasivo capaz de avaliar diretamente a atividade simpática cardíaca, todo esforço foi feito para a obtenção da ^{123}I -MIBG. Não foram poucas as dificuldades encontradas, apesar do auxílio da Fundação de Auxílio à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), para a compra do radiofármaco e de um gravador de *Holter*. A produção irregular da ^{123}I -MIBG pelo Instituto de Energia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear do Rio de Janeiro (IEN/CNEN-RJ); a

perda de material por atraso nos vôos comerciais; a dificuldade em agendar os pacientes em horários não coincidentes com os do procedimento dialítico; a necessidade de retornos adicionais ao hospital para a realização de outros exames além dos habituais; o não comparecimento no dia marcado, com perda do radiofármaco encomendado; a grande distância da moradia (boa parte do interior do Estado) e a situação socioeconômica dos pacientes foram as maiores dificuldades encontradas.

Temos certeza que o presente estudo só foi possível graças à colaboração dos próprios pacientes, de seus familiares e de todos os envolvidos na assistência clínica e na execução da propedêutica (médicos, alunos de graduação em medicina, bioquímicos, enfermeiros, secretários e assistentes sociais), resultando no primeiro estudo da literatura a abordar o comprometimento da função autonômica cardíaca em crianças e adolescentes portadores de DRC empregando a cintilografia de inervação miocárdica com ^{123}I -MIBG e o segundo a estudar a população pediátrica por este método (MAUNOURY *et al.*, 2000).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O sistema nervoso autônomo (SNA) e o coração

O SNA cardíaco é constituído por dois componentes: o simpático e o parassimpático. Enquanto as fibras parassimpáticas predominam nos átrios, as do simpático são predominantes nos ventrículos, acompanham as estruturas vasculares epicárdicas e penetram no miocárdio de maneira similar aos vasos coronarianos (BENGEL; SCHWAIGER, 2004). As fibras parassimpáticas são menos numerosas, distribuem-se ao longo do endocárdio e penetram no miocárdio em oposição ao epicárdio (PATEL; ISKANDRIAN, 2002; BENGEL; SCHWAIGER, 2004).

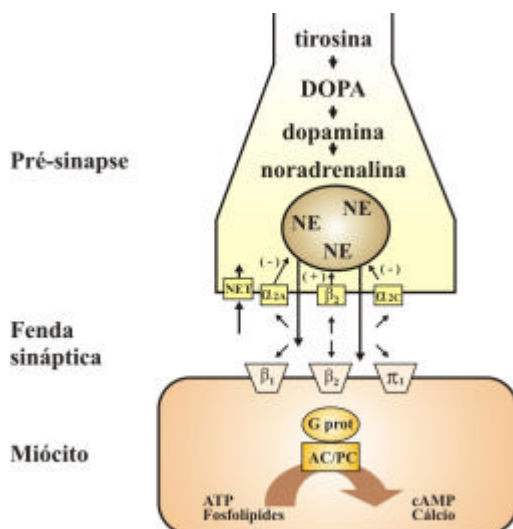
A modulação simpático-vagal é tônica e fásica e resulta da interação de pelo menos três importantes fatores: integração neural central, mecanismos reflexos inibitórios periféricos (retroalimentação negativa), mecanismos reflexos excitatórios periféricos (retroalimentação positiva) - (MALLIANI *et al.*, 1991) e é mediada por neurotransmissores que atuam diretamente no coração através de receptores específicos presentes na superfície da membrana das células miocárdicas, principalmente receptores adrenérgicos (alfa e beta) e colinérgicos muscarínicos simpáticos e parassimpáticos. A ligação dos neurotransmissores com seus receptores causa alterações na conformação da membrana celular resultando, direta ou indiretamente, na abertura ou fechamento de canais iônicos (MALLIANI *et al.*, 1991).

Os receptores, em geral, são proteínas ou glicoproteínas presentes na membrana plasmática, que apresentam atividade e seletividade extremamente alta para substâncias específicas. Os receptores β -adrenérgicos são os mais abundantes no miocárdio e exercem

efeitos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico. No coração saudável, a relação entre os subtipos de receptores, β_1 e β_2 , é de 5:1. Os α -receptores estão presentes também no miocárdio (15%), embora predominem nas paredes vasculares. Os receptores pós-sinápticos α_1 regulam o tônus vascular e a contratilidade miocárdica, enquanto os α_2 são pré e pós-sinápticos responsáveis pela retroalimentação negativa da excitação e pelas respostas cardíacas ao estímulo simpático (BENGEL; SCHWAIGER, 2004).

O neurotransmissor mais abundante, a norepinefrina, é sintetizada a partir da tirosina por uma cadeia enzimática. A dopa é gerada a partir da tirosina e, subsequentemente, convertida em dopamina pela enzima dopa-decarboxilase. A dopamina é transportada para dentro das vesículas de armazenamento, via transporte ativo, e através da β -hidroxilase é convertida em norepinefrina. A liberação da norepinefrina na fenda sináptica é regulada por estimulação neuronal, pelo número de receptores pré-sinápticos, incluindo-se receptores α_2 -adrenérgicos, os quais são responsáveis pela retroalimentação negativa da excitação. Na fenda sináptica, a norepinefrina liberada ativa os receptores pós-sinápticos na superfície dos miócitos. A maior parte da norepinefrina é recaptada pelos terminais pré-sinápticos (mecanismo “tipo 1”), reciclada dentro das vesículas e metabolizada no citosol (BENGEL; SCHWAIGER, 2004) – (FIG 1).

O mecanismo “tipo 1” é dependente de sódio, energia e de temperatura. Estruturalmente, está relacionado a aminas como epinefrina, guanetidina e metaraminol. O mecanismo “tipo 2” equivale à difusão passiva da norepinefrina para o citosol de células não neuronais, onde é rapidamente degradada pela monoamino-oxidase (MAO). Uma pequena fração da norepinefrina liberada difunde-se para o espaço vascular e pode ser mensurada no sangue venoso do seio coronariano (BENGEL; SCHWAIGER, 2004)



Fonte: Flotats, A.; Carrió, I. (2004, p.587-602).

FIGURA 1 – Diagrama da síntese do neurotransmissor adrenérgico (NE – norepinefrina) na terminação nervosa simpática cardíaca, dos receptores pré e pós-sinápticos e dos terminais pré-sinápticos do “tipo 1”.

As setas grandes indicam os processos que facilitam o transporte da norepinefrina para e a partir da fenda sináptica. As setas pequenas indicam a interação da norepinefrina com os receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos. Os sinais (+) e (-) representam os mecanismos de retroalimentação positivos e negativos.

O coração é, portanto, um órgão densamente innervado por terminais do sistema nervoso simpático, os quais se distribuem de forma heterogênea pelo miocárdio (BENGEL; SCHWAIGER, 2004). Essa verdadeira rede nervosa influencia profundamente a atividade elétrica e mecânica do coração e, mais, exerce papel de destaque na regulação do fluxo coronariano (YANOWITZ; PRESTON; ABILDSKOW, 1966; SCHWARTZ; SNEBOLD; BROWN, 1976; WIELAND *et al.*, 1981; FLOTATS; CARRIÓ, 2004).

A perda da regulação autonômica com predomínio da atividade simpática resulta em redução do limiar para arritmias cardíacas (fibrilação ventricular), servindo de substrato para os episódios de morte súbita em portadores de cardiopatias (LOWN, 1979; SHARMA; CORR, 1983; SCHWARTZ; LA ROVERE; VANOLI, 1992). Supõe-se que as áreas denervadas sejam hipersensíveis às catecolaminas, resultando em arritmias, hipertrofia miocárdica e dessensibilização dos receptores β-adrenérgicos relacionadas à

etiopatogenia da miocardiopatia dilatada (DAE; BOTNOVICK, 1990).

O coração é, também, regulado por receptores de pressão arterial (barorreceptores) situados no seio carotídeo, nas carótidas internas, logo acima da bifurcação das artérias carótidas comuns, assim como no arco aórtico e seus ramos proximais. As terminações nervosas barorreceptoras livres ou encapsuladas estão entremeadas na camada adventícia da parede das artérias (SANDERS; MARK; FERGUSON, 1989; ROBINSON; CARR, 2002).

Os sinais nervosos são emitidos tonicamente a partir da distensão da parede dos vasos arteriais e da elevação da pressão transmural, secundária ao aumento da pressão sanguínea, via fibras aferentes do glossofaríngeo (carótida) e do vago (aorta) para núcleos especializados no tronco cerebral, incluindo o núcleo do trato solitário, núcleo ambíguo e núcleos ventrolaterais do bulbo. Fibras centrais no núcleo do trato solitário podem ser influenciadas pelo hipotálamo, córtex cerebral e outros centros cerebrais (ROBINSON; CARR, 2002). As descargas eferentes são feitas via trato parassimpático e simpático, atuando sobre o nó sino-atrial, parede ventricular, arteriolar e na capacitância dos vasos sanguíneos em resposta a uma mudança abrupta da pressão arterial (ROBINSON; CARR, 2002).

2.2 Métodos para avaliação da disfunção autonômica cardíaca

As anormalidades no funcionamento do SNA podem ser avaliadas pela mensuração das respostas cardiovasculares a agentes neurofarmacológicos (clonidina, atropina, fenilefrina, nitroglicerina e propranolol) – (SMYTH; SLEIGHT; PICKERING, 1969); pelas dosagens de catecolaminas circulantes (métodos neuroquímicos); pelas respostas fisiológicas cardíacas (testes clínicos autonômicos e análise da variabilidade da

frequência cardíaca - VFC); e, mais recentemente, pelas imagens cintilográficas das terminações nervosas cardíacas (KURATA *et al.*, 1997; GRASSI *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000; GOLDSTEIN, 2003).

Classicamente, as técnicas invasivas intra-arteriais são empregadas para avaliar a resposta da frequência cardíaca (FC) a estímulos farmacológicos pressores (fenilefrina, angiotensina II) ou depressores (nitratos e nitroprussiato de sódio) - (SMYTH; SLEIGHT; PICKERING, 1969).

Os níveis de norepinefrina plasmáticos refletem a taxa de descarga na fenda sináptica e a remoção da norepinefrina do plasma. A atividade simpática pré-sináptica pode ser avaliada pela mensuração da norepinefrina cardíaca liberada na fenda sináptica, marcando-se a norepinefrina com trício (³H-norepinefrina). Essa mensuração requer cateterismo cardíaco e, embora seja considerada padrão-ouro no diagnóstico da disfunção autonômica cardíaca, tem uso restrito (KINGWELL *et al.*, 1994; AZEVEDO; PARKER, 1999; NOTARIUS; FLORAS, 2001). A técnica de mensuração da norepinefrina no sangue periférico é de difícil execução e reprodutibilidade (ATUK *et al.*, 1976; CAMPESE *et al.*, 1981; ROBINSON; CARR, 2002). O teste da tiramina é realizado com o objetivo de avaliar os depósitos extra-adrenais de norepinefrina (BONDIA *et al.*, 1988).

Os testes clínicos autonômicos podem estimar a sensibilidade dos barorreceptores cardíacos através da manobra de Valsalva que, ao estimular os barorreceptores intratorácicos, provoca taquicardia transitória seguida de bradicardia (BONDIA *et al.*, 1988; GRASSI *et al.*, 1999; ROBINSON; CARR, 2002). Os testes mais utilizados na avaliação do padrão da integridade do sistema parassimpático são: teste da arritmia respiratória; manobra de Valsalva padronizada; resposta pressórica e cronotrópica ao estresse ortostático ativo (EWING; WINNEY, 1975; BARKAI; MADACSY, 1995; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; GERHARDT *et al.*, 1999; TORY *et al.*, 2001). As

avaliações clínicas do sistema nervoso simpático são feitas pela mensuração da resposta cardíaca com a mudança de decúbito para ortostatismo (*tilt* teste), de exercício isométrico com o teste de *hand-grip*, pela realização de cálculos aritméticos mentais e pelo estímulo cutâneo ao frio (ROBINSON; CARR, 2002).

2.3 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

2.3.1 Conceito

A variabilidade do período entre os batimentos cardíacos é referida como VFC e definida como flutuações dos intervalos RR em torno da média (BIGGER, 1995). A VFC é um fenômeno fisiológico, ocorrendo sempre que se alteram as condições cardiocirculatórias, refletindo a integridade do SNA frente ao estresse ou ao exercício físico (AKSELROD *et al.*, 1981; EWING; NEILSON; TRAVIS, 1984; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Task Force. NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; FURLAN *et al.*, 1998).

A VFC avalia a influência autonômica sobre o nó sinusal. No entanto, assume-se que reflita o controle autonômico global do coração. Embora com certas limitações, este método permite identificar o componente simpático e parassimpático e, principalmente, a modulação do SNA na função cardiovascular (AKSELROD *et al.*, 1987; TAMURA *et al.*, 1998; YILDIZ *et al.*, 1998; VITA *et al.*, 1999).

A VFC foi primeiramente relatada por Hales, em 1733, quando da descrição da relação entre o intervalo dos batimentos cardíacos, o ciclo respiratório e os níveis de pressão arterial (HALES *apud* BARROS; BRITO, 1999). Inicialmente, os estudos

restringiam-se à arritmia sinusal respiratória (ROBINSON; CARR, 2002). Em 1965, a VFC foi adotada para monitoração fetal (HON LEE *apud* BARROS; BRITO, 1999). Seguiram-se pesquisas abordando as bases fisiológicas da VFC (AKSELROLD *et al.*, 1981), a neuropatia autonômica diabética (EWING; NEILSON; TRAVIS, 1984) e a associação entre redução da VFC e risco de mortalidade aumentado após infarto agudo do miocárdio (IAM) - (WOLF *et al.*, 1978; KLEIGER *et al.*, 1987; THOMSON *et al.*, 1991).

O registro da VFC pode ser feito no período de 24 horas, monitorando-se o paciente com o eletrocardiograma ambulatorial (ECGA – sistema *Holter*) sem interferência em suas atividades habituais (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. TASK FORCE; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

2.3.2 O valor do método

A análise da VFC tem sido aceita como um método simples, não invasivo, quantitativo e capaz de avaliar a influência do SNA sobre o coração (NOTARIUS; FLORAS, 2001). É capaz de detectar as manifestações precoces da disfunção autonômica cardíaca e avaliar quantitativamente a progressão das doenças cardíacas ou a eficácia terapêutica (MALLIANI *et al.*, 1991; SCHWARTZ; LA ROVERE; VANOLI, 1992). Comparativamente aos testes clínicos autonômicos, o estudo da VFC apresenta mais sensibilidade e reprodutibilidade na avaliação do SNA cardíaco, além de ser de mais fácil aplicação na população pediátrica (TAMURA *et al.*, 1998; ZIEGLER *et al.*, 1999).

O método tem se mostrado promissor na identificação de pacientes de risco para eventos cardíacos adversos e na avaliação do impacto das intervenções farmacológicas e não-farmacológicas nesses pacientes (GOTO *et al.*, 1997; NOTARIUS;

FLORAS, 2001). No entanto, a VFC apresenta limitações, como refletir predominantemente alterações do componente vagal e sofrer influência da faixa etária, da doença de base, da ingestão de determinados alimentos, do estado hemodinâmico do paciente e de suas atividades físicas no momento da aquisição do registro eletrocardiográfico (GOTO *et al.*, 1997; NOTARIUS; FLORAS, 2001; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

O valor preditivo da redução da VFC no IAM foi primeiramente sugerido por Wolf *et al.* (1978). Adquiriu mais importância clínica após a publicação de estudo multicêntrico sobre IAM em 1987, quando se mostrou uma variável independente em prever risco de eventos cardíacos adversos (KLEIGER *et al.*, 1987). Posteriormente, revelou-se também de alto valor prognóstico incremental (KLEIGER *et al.*, 1987; BIGGER *et al.*, 1992; HUIKURI *et al.*, 1996; TAMURA *et al.*, 1998). A partir de então, surgiram muitas pesquisas sobre a VFC em outras doenças, como na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), na miocardiopatia diabética, nas cardiopatias congênitas, na doença de Chagas, assim como na doença renal crônica (DRC) – (EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; AMORIM; MARIN-NETO, 1995; MASSIN; VonBERNUTH, 1997; GOTO *et al.*, 1997; RIBEIRO, 2001).

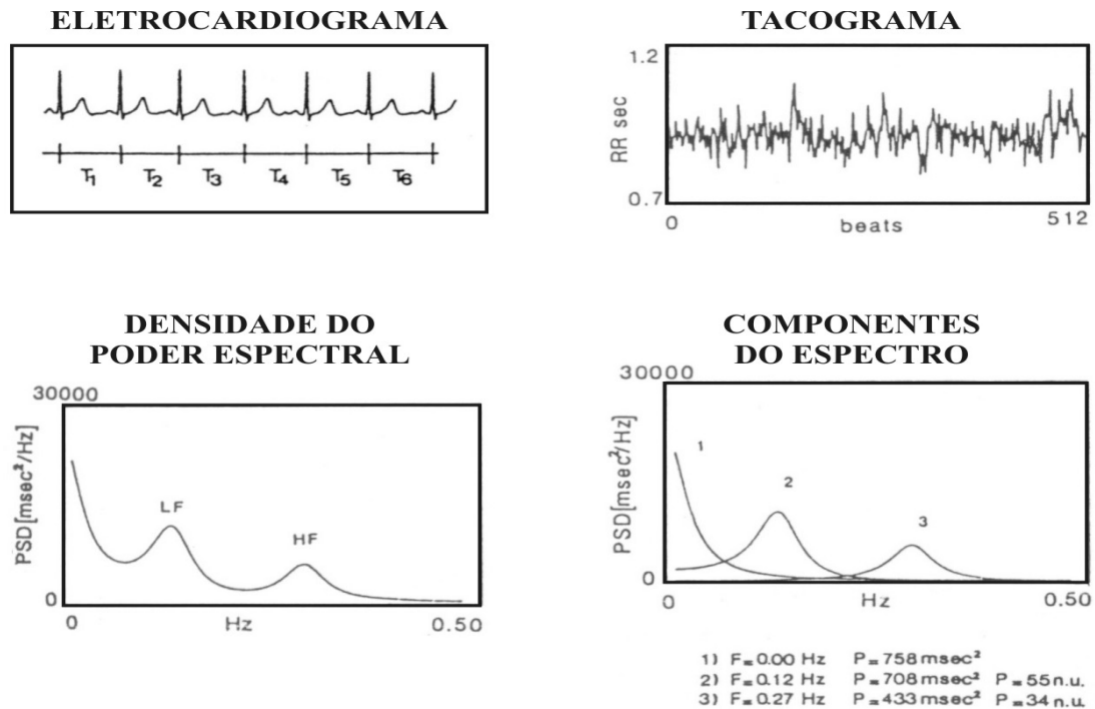
2.3.3 A análise da VFC

A partir dos traçados eletrocardiográficos obtidos pelo ECGA, um computador dotado de programa específico para análise da VFC armazena os dados da média de tempo entre os intervalos RR consecutivos e os apresenta como um tacograma. Sabendo-se que a FC pode ser descrita não só em função do tempo, mas também como a soma das oscilações

de seus componentes (definidos pela sua frequência e amplitude) e que a VFC é um fenômeno pseudo-randômico, vários algoritmos foram desenvolvidos, assumindo a periodicidade na análise dos intervalos RR (EWING; NEILSON; TRAVIS, 1984; MALLIANI *et al.*, 1991; ZIEGLER *et al.*, 1999). A maioria dos estudos utiliza a transformada de Fourier ou algoritmos de auto-regressão para essas análises. Métodos de análise baseados em fractais, dinâmica caótica e outras técnicas não lineares evidenciaram, em alguns estudos clínicos, vantagens sobre os métodos convencionais de análise da VFC (LOMBARDI, 2002).

Os métodos espectrais analisam a variação da distribuição dos intervalos RR como uma função de frequência - distribuição através de gráficos - e por isso são denominados no domínio da frequência. São de dois tipos: paramétricos (auto-regressão) e não paramétricos (transformada de Fourier) - (CAMM; FEI, 1995; MANSIER *et al.*, 1996).

O espectro contém três componentes: com frequência centrada em 0,00Hz (*very low frequency* - frequência muito baixa - VLF); com frequência centrada em 0,12Hz (*low frequency* - baixa frequência - LF) e com frequência de 0,27Hz (*high frequency* - alta frequência - HF) - (MALLIANI *et al.*, 1991; CAMM; FEI, 1995; MANSIER *et al.*, 1996) – (FIG 2).



Fonte: Malliani, A. *et al.* (1991, p. 482- 492).

FIGURA 2 – Representação esquemática do método usado para análise espectral da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

O programa computa os intervalos RR individuais (T_1 - T_6) e os armazena como um tacograma. A partir do tacograma, a densidade do poder espectral é computada. São usualmente reconhecidos dois componentes: o de baixa frequência (LF, componente 2) e o de alta frequência (HF, componente 3) assim como uma fração de oscilações muito lentas, abaixo de 0,03 Hz (VLF, componente 1), que geralmente não é considerada na análise. O programa do computador automaticamente reconhece a frequência central de cada componente (F) e o poder associado (P) expresso em milissegundos² e em unidades normalizadas (n.u.).

A potência de alta frequência é quase sempre modulada pela atividade vagal e influenciada pela ventilação. Na potência de baixa frequência ocorre predomínio do sistema nervoso simpático (vasomotor), com contribuição do parassimpático. O reconhecimento da influência vagal no componente de alta frequência e de descargas simpáticas no componente de baixa frequência foi resultado de vários estudos clínicos (MALLIANI *et al.*, 1991; KINGWELL *et al.*, 1994; PARATI *et al.*, 1995). Posteriormente, pesquisas farmacológicas realizadas em seres humanos enfatizaram que tanto o componente LF quanto o HF podem ser direta e simultaneamente detectados a partir de impulsos eferentes simpáticos e vagais emitidos simultaneamente e que, na verdade, a análise espectral deve ser interpretada à luz

da complexidade da regulação neural e não como uma tradução da intensidade de cada um desses componentes (MALLIANI *et al.*, 1991; KIM *et al.*, 1997; YILDIZ *et al.*, 1998; HOULE; BILLMAN, 1999; NOTARIUS; FLORAS, 2001).

Alguns autores questionam a participação do componente simpático nas oscilações do poder do espectro do intervalo RR na banda de baixa frequência (LF) – (SAUL *et al.* 1990; AHMED *et al.* 1994; ECKBERG, 2000) e outros consideram a relação LF/HF como o melhor indicador da modulação simpático-vagal (EWING; NEILSON; TRAVIS, 1984; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002). Este último índice apresenta como aspecto vantajoso não ser influenciado pela faixa etária avaliada por algoritmos de auto-regressão (MALLIANI *et al.*, 1991).

Em conclusão, a despeito da incompleta compreensão do significado dos parâmetros da VFC, é um método extremamente útil para avaliar os mecanismos de controle autonômico e em identificar pacientes com risco aumentado de mortalidade (LOMBARDI, 2002)

Os estudos de análise espectral (frequência) são preferíveis para curtos registros e os não espectrais (domínio no tempo) para registros longos de pelo menos 18 horas (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. TASK FORCE; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Considerando-se os métodos que avaliam a VFC no domínio da frequência, os não paramétricos são mais simples do ponto de vista matemático e de mais rápido processamento, enquanto os paramétricos são de mais fácil compreensão por detectar com mais nitidez cada componente da frequência central (EWING; NEILSON; TRAVIS, 1984).

A amplitude é obtida a partir da área sob a curva do gráfico (poder) correspondente a cada componente do espectro e, portanto, a unidade de medida para os valores absolutos é milissegundos ao quadrado (MALLIANI *et al.*, 1991).

Os métodos de análise não espectrais, ditos no domínio do tempo, são expressos em unidade de tempo. Podem ser estatísticos (índices) ou geométricos (gráficos) (MANSIER *et al.*, 1996).

Os métodos estatísticos de avaliação no domínio do tempo analisam, do ponto de vista matemático, as variações entre os intervalos RR normais.

Os métodos geométricos de avaliação no domínio do tempo são histogramas com modelos de duração de intervalos RR normais, como: índice triangular da VFC: distribuição integral da densidade dividido pela máxima densidade, de morfologia triangular; TINN: interpolação triangular do histograma de intervalos RR normais e, *Lorenz plots*: diagrama em que se avalia a VFC pelo formato da figura gerada em gráfico, onde cada um dos intervalos RR é colocado em relação ao intervalo RR prévio. Estes métodos apesar de serem menos susceptíveis à qualidade do traçado, são menos precisos que os estatísticos e aqueles no domínio da frequência (CAMM; FEI, 1995).

Os índices recomendados para análise da VFC são: SDNN, SDANN, pNN50 e rMSSD (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. TASK FORCE; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). De acordo com esses critérios, os valores de VFC em adultos são ditos: muito reduzidos se SDNN<50 milissegundos e índice triangular da VFC<15; moderadamente reduzidos se SDDN<100 milissegundos e índice triangular<20. Esses valores indicam pacientes de alto risco para os quais alguns autores sugerem avaliação por propedêutica mais invasiva, como estudos de eletrofisiologia cardíaca (BARROS; BRITTO, 1999).

Os valores de referência para a VFC estão intimamente relacionados à idade e à FC basal, os quais devem ser levados em consideração na análise da VFC (YERAGANI *et al.*, 1994; FINLEY; NUGENT, 1995; GOTO *et al.*, 1997; MASSIN; Von BERNUTH, 1997). Outros determinantes da VFC são: pressão arterial, ritmo respiratório, história de IAM prévio,

ICC, diabetes *mellitus*, ingestão de álcool e café, número de batimentos prematuros por hora, alterações posturais e tempo da aquisição do registro do ECGA (TSUJI *et al.*, 1996).

A correlação de todos os parâmetros da VFC com a idade confirma a progressiva maturação do SNA durante a infância, com incremento da modulação colinérgica e decréscimo da modulação adrenérgica (GOTO *et al.*, 1997; MASSIN; VonBERNUTH, 1997). A VFC sofre diminuição nos valores de LF, HF e de todo o poder até os 24 anos de idade, estando o paciente em vigília ou durante o sono (FINLEY; NUGENT, 1995). Parece haver uma significativa diminuição na modulação adrenérgica da VFC com a idade e um incremento no balanço simpático-vagal nos adultos quando comparados às crianças (YERAGANI *et al.*, 1994; YERAGANI *et al.*, 1997). Supõe-se que a dependência da VFC quanto à idade seja decorrente das influências do SNA no nó sinusal, das alterações que ocorrem no volume cardíaco com o crescimento e de fatores respiratórios como frequência respiratória e variabilidade na duração da inspiração e da expiração (FINLEY; NUGENT, 1995).

Várias drogas apresentam influências sobre a VFC, seja por mecanismo de ação direta ou indireta (como drogas que induzem alterações hemodinâmicas). Os efeitos se dão por bloqueio ou estímulo, predominantemente do simpático e do parassimpático. No entanto, a comparação entre os vários estudos parece discordante, especialmente quanto ao efeito dos β -bloqueadores (COHEN-SOLAL *et al.*, 1999; TOYAMA *et al.*, 2003; TORY *et al.*, 2004). Essa discrepância parece ser decorrente da diferença no tônus basal parassimpático, de doenças cardíacas subjacentes e de disfunção ventricular (WAAGSTEIN *et al.*, 1975; YERAGANI *et al.*, 1994; FINLEY; NUGENT, 1995).

2.3.4 A VFC na doença renal crônica (DRC)

A análise da VFC foi utilizada pela primeira vez na avaliação da disfunção autonômica da DRC por Akselrod *et al.* (1987) e na avaliação do efeito benéfico do transplante renal (TxR) por Yildiz *et al.* (1988).

Vários trabalhos se seguiram empregando a VFC na análise das complicações cardiovasculares da DRC, com importante contribuição para o seu entendimento. Eles permitiram a compreensão do componente autonômico na doença cardiovascular da DRC (CAMPESE *et al.*, 1981; CLOAREC-BLANCHARD *et al.*, 1992; STEINBERG *et al.*, 1998; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000), identificando não apenas a participação do parassimpático, mas a importância da modulação do simpático-parassimpático (CONVERSE *et al.*, 1992; STEINBERG *et al.*, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002).

Posteriormente, com o acompanhamento evolutivo dos portadores de DRC, esses estudos permitiram reconhecer o papel da disfunção autonômica nos episódios de hipotensão grave durante o procedimento hemodialítico (TAKAHASHI *et al.*, 1996; CAVALCANTI *et al.*, 1997) e, mais recentemente, e de grande relevância, a reversibilidade do quadro de disfunção autonômica com o TxR (YILDIZ *et al.*, 1998).

2.4 Cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³iodo (¹²³I-MIBG)

2.4.1 O radiotraçador empregado na cintilografia de inervação miocárdica

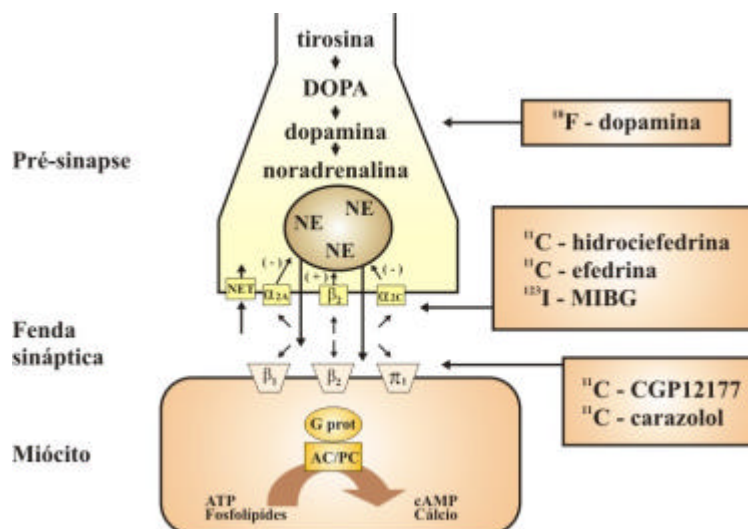
A) Biodistribuição, farmacocinética, interação com drogas, citotoxicidade e dosimetria da ^{123}I -MIBG

Os experimentos de Akserold *et al.* (1981) foram os primeiros a demonstrar a habilidade das terminações nervosas em captar a norepinefrina exógena e as primeiras imagens da inervação autonômica do miocárdio foram obtidas em modelos experimentais (corações caninos), usando ^3H , ^{11}C -norepinefrina (KLINE *et al.*, 1981; WIELAND *et al.*, 1981; DAE *et al.*, 1989). As primeiras imagens em voluntários humanos foram realizadas por Kline *et al.* (1981), exigindo a investigação de um substrato análogo pela dificuldade de marcação da norepinefrina. A modificação da guanetidina em metaiodobenzilguanidina permitiu adequada marcação com iodo radioativo (meta-[123I]iodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) - (KLINE *et al.*, 1981; WIELAND *et al.*, 1981; NAKAJO *et al.*, 1983a). A metaiodobenzilguanidina (MIBG), por ser um análogo do neurotransmissor endógeno (a norepinefrina), apresenta o mesmo mecanismo de captação e armazenamento pelo neurônio pré-sináptico, entretanto, ao contrário da norepinefrina, não é metabolizada pela MAO nem pela catecol-O-metil-transferase (WIELAND *et al.*, 1981; SISSON *et al.*, 1987; DAE *et al.*, 1989).

Existem dois mecanismos de captação da MIBG nos tecidos adrenérgicos: a) o “tipo 1”, neuronal, predominante quando são usadas baixas concentrações da MIBG (utilizadas com finalidade diagnóstica), feito por transporte ativo, dependente, portanto, da presença de trifosfato de adenosina (ATP) e sódio e inibido por antidepressivos tricíclicos; b) o “tipo 2”, extraneuronal, inespecífico e relacionado à difusão passiva da MIBG e considerado, por alguns autores, não significativo em humanos (WIELAND *et al.*, 1981; NAKAJO *et al.*, 1983a; MERLET *et al.*, 1992; FLOTATS; CARRIÓ, 2004).

Após ter sido captada pelas células neuroendócrinas, a MIBG é seqüestrada pelas vesículas de armazenamento hormonal intracelulares através de um mecanismo

dependente de energia similar ao de captação celular da norepinefrina (WIELAND *et al.*, 1981; TOBES *et al.*, 1989) – (FIG 3).



Fonte: adaptação de Flotats, A.; Carrió, I. (2004, p. 587-602).

FIGURA 3 – Esquema da terminação simpática cardíaca no miocárdio, evidenciando o local de captação dos radiotraçadores análogos à dopamina, à norepinefrina (salientando a ^{123}I -MIBG) e os pós-sinápticos (^{11}C -CGP12177 e ^{11}C -Carazolol).

As setas grandes indicam os processos que facilitam o transporte da norepinefrina para e a partir da fenda sináptica. As setas pequenas indicam a interação da norepinefrina com os receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos. Os sinais (+) e (-) representam os mecanismos de retroalimentação positivos e negativos.

O ^{123}I iodo é produzido pela reação $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$, realizada em um ciclotron, preferencialmente não muito distante do laboratório de medicina nuclear (KLINE *et al.*, 1981). A marcação da MIBG com ^{123}I é formulada em solução salina 0,9% e é desejável que apresente as seguintes características: bacteriostática, com pureza radioquímica maior que 99% na calibração, ausência de iodo livre e de contaminantes (v.g., ^{124}I iodo), alta atividade específica no momento da calibração, imediatamente após sua síntese (WIELAND *et al.*, 1981; GLOWNIAK *et al.*, 1989; FARAHATI *et al.*, 1997). Recomenda-se que o produto seja injetado no mesmo dia de sua produção e que seja mantido a 4°C desde o momento de sua liberação até a administração (ROELANTS *et al.*, 1998).

O padrão de distribuição normal da ^{123}I -MIBG é consequência da alta afinidade dessa substância com os órgãos ricos em inervação adrenérgica e os que processam e excretam as catecolaminas, como fígado e bexiga (NAKAJO *et al.*, 1983a). Após a administração venosa, a ^{123}I -MIBG é rapidamente distribuída no compartimento vascular (WAFELMAN *et al.*, 1994), especialmente fixada às plaquetas (FARAHATI *et al.*, 1997). O ventrículo esquerdo (VE) pode ser visualizado dentro de um a dois minutos (KLINE *et al.*, 1981). Uma vez no compartimento vascular, a ^{123}I -MIBG é rapidamente depurada do sangue e excretada via urinária, predominantemente por filtração glomerular e parte por secreção tubular (WAFELMAN *et al.*, 1994). A importância de sua excreção urinária é realçada pela baixa radioatividade encontrada nas fezes ($\pm 2\%$ de zero a quatro dias) - (WAFELMAN *et al.*, 1994).

A distribuição normal da ^{123}I -MIBG nas primeiras 24 horas de sua administração permite visualizar as glândulas salivares, fígado, baço e a bexiga (WAFELMAN *et al.*, 1994). A visualização das glândulas salivares e do baço é explicada pela extensa inervação simpática desses órgãos. O fígado, pelo seu volume, vascularização e capacidade de extração, apresenta um pico de concentração da ^{123}I -MIBG aos 60 minutos, tardiamente em relação ao coração e aos pulmões (MOROZUMI *et al.*, 1996). Pulmões, cólon e rins são menos intensamente visualizados (NAKAJO *et al.*, 1983b). A tireóide só é percebida quando a captação de iodo não é bloqueada pelo uso prévio de iodetos não radioativos, como xarope de iodeto de potássio. Outros sítios de captação são: o útero, durante o período menstrual; cerebelo; núcleos da base e região talâmica do cérebro humano. As glândulas adrenais são mal visualizadas, mesmo após doses elevadas, como as empregadas para terapêutica tumoral (LYNN *et al.*, 1984). Por outro lado, são fortemente visualizados os feocromocitomas e alguns tumores neuroendócrinos (NAKAJO *et al.*, 1983b).

É sabido que a MIBG interage com drogas cardioativas *in vivo* (HUGUET *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 1997). As drogas anti-hipertensivas, freqüentemente administradas a pacientes com feocromocitomas e com disfunção autonômica cardíaca, podem inibir a captação da ^{123}I -MIBG pelo miocárdio. A literatura relata que os β -bloqueadores, simpaticomiméticos de uso intranasal, também interferem na ação da ^{123}I -MIBG (WAFELMAN *et al.*, 1994). Entretanto, estudos subseqüentes demonstraram que, com exceção do labetalol, os outros β -bloqueadores não interferem na ação da ^{123}I -MIBG, mesmo quando usados em doses mais elevadas que as utilizadas na terapêutica clínica (WAFELMAN *et al.*, 1994). Também os bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamil, não exercem interferência na captação da ^{123}I -MIBG (HUGUET *et al.*, 1996). Supõe-se que doses elevadas de nifedipina, acima das doses terapêuticas e com concentrações séricas maiores ou iguais a 15-35 $\mu\text{g/ml}$, sejam efetivas em prolongar a retenção da ^{123}I -MIBG, por bloquear o mecanismo de excitação dependente de cálcio (WAFELMAN *et al.*, 1994). A literatura faz referência ao aumento da captação da ^{123}I -MIBG pelo miocárdio em pacientes em uso de espironolactona, inibidores da enzima conversora de angiotensina II (iECA) e amiodarona (KURATA *et al.*, 1997; FLOTATS; CARRIÓ, 2004) e não é consensual quanto à interação da digoxina com a ^{123}I -MIBG (HUGUET *et al.*, 1996).

Os efeitos colaterais da ^{123}I -MIBG não são significativos (KLINE *et al.*, 1981). Há relatos de sensação de gosto metálico, tonturas e calor no peito, extremamente fugazes e raros. Sintomas cardiovasculares não são comuns. Ainda assim, recomenda-se que a injeção de ^{123}I -MIBG seja feita lentamente, uma vez que a liberação endógena de norepinefrina pode resultar em crise hipertensiva (FARAHATI *et al.*, 1997). Tem sido ocasionalmente descrita toxicidade renal por decréscimo no ritmo de filtração glomerular, porém somente em casos em que a metaiodobenzilguanidina marcada com ^{131}I (^{131}I -

MIBG) é utilizada para o tratamento de tumores neuroendócrinos, especialmente quando há incremento da dose corporal total (NAKAJO *et al.*, 1985).

Ressalta-se que os efeitos farmacológicos da MIBG aumentam proporcionalmente à elevação da atividade radioativa da ^{123}I -MIBG empregada, que contém 5,5 a 18,7 vezes mais MIBG em 370MBq (10mCi) que 18,5MBq (0,5mCi) de ^{131}I -MIBG, embora não tenham sido descritos efeitos colaterais com a dose de, aproximadamente, 6mg de MIBG utilizada apenas no tratamento de tumores neuroendócrinos (LYNN *et al.*, 1984).

B) Biodistribuição em pacientes com doença renal crônica

O comprometimento da função renal tem grande repercussão na farmacodinâmica e na biodistribuição da ^{131}I -MIBG (TOBES *et al.*, 1989). Os pacientes portadores de DRC apresentam lento *washout* da ^{123}I -MIBG a partir do compartimento vascular e taxas de contagens radioativas persistentemente altas. A mobilização da ^{131}I -MIBG a partir de sítios de captação não específica (“tipo 2”), como os pulmões, na ausência de excreção urinária é responsável pelo progressivo incremento da radioatividade extravascular (TOBES *et al.*, 1989). A distribuição da radioatividade entre o plasma e as células vermelhas também está alterada, com maior concentração no plasma. Isto pode ser, em parte, devido à anemia, embora alterações nas membranas das células vermelhas ou de componentes intracelulares não possam ser excluídas (TOBES *et al.*, 1989).

A captação pelas glândulas salivares, nasofaringe, fígado e baço nos pacientes anéfricos e nos portadores de cardiopatias é semelhante à dos pacientes normais, sugerindo que o decréscimo da captação da ^{131}I -MIBG não é um fenômeno generalizado nesses pacientes (GLOWNIAK *et al.*, 1989; TOBES *et al.*, 1989). Apesar da ^{131}I -MIBG ser uma molécula

relativamente pequena, não é removida pela diálise, provavelmente por estar ligada a proteínas séricas ou as células sanguíneas (WAFELMAN *et al.*, 1994; TOBES *et al.*, 1989).

A alteração da depuração da creatinina na DRC resulta no incremento da dose da radiação absorvida. Apesar do incremento nos valores dosimétricos ser estimado a partir do compartimento vascular, o corpo total e os demais órgãos (incluindo gônadas) também são submetidos a taxas de exposição mais elevadas (TOBES *et al.*, 1989). O efeito da insuficiência renal nas taxas de radiação absorvida impõe que as atividades radioativas administradas sejam reduzidas (TOBES *et al.*, 1989).

A dose de radiação absorvida pelo sangue de paciente anéfrico (com o emprego de ^{131}I -MIBG) foi estimada em 2170mrem; em 190mrem nos pacientes com insuficiência renal moderada e, em média, $70 \pm 20\text{mrem}$ em pacientes com a função renal preservada (TOBES *et al.*, 1989).

A dosimetria estimada para a radiação em pacientes não portadores de DRC, baseada na distribuição corporal da ^{123}I -MIBG, é de 0,03rem/mCi para o coração e de 0,03rem/mCi para o corpo todo (KLINE *et al.*, 1981). A dose de radiação equivalente estimada é de 0,045, 0,030 e 0,025mSv/MBq administrado para, respectivamente, cinco, 10 e 15 anos (STABIN, 1995). O uso do ^{123}I em detrimento do ^{131}I reduz sensivelmente a dose estimada de radiação absorvida, podendo-se dizer que 370MBq(10mCi) de ^{123}I equivalem a 18,5MBq(0,5mCi) de ^{131}I (PERKINS, 1996). O iodo livre presente na solução injetada é normalmente captado pela tireóide, com incremento na sua dosimetria (2,18rem/mCi) - (KLINE *et al.*, 1981; WAFELMAN *et al.*, 1994). Recomenda-se, então, bloquear a tireóide administrando solução de iodeto de potássio um dia antes até dois dias depois da realização das imagens. No entanto, alguns autores não consideram necessário esse bloqueio em função da elevada pureza radioquímica das soluções disponíveis de ^{123}I -MIBG (FARAHATI *et al.*, 1997).

2.4.2 Técnicas cintilográficas de aquisição das imagens

Usualmente, recomenda-se o emprego de 64MBq (2mCi) de ^{123}I -MIBG via venosa para a aquisição das imagens planares (DAE *et al.*, 1989) e de 185-370MBq (5 a 10mCi) para os estudos tomográficos (FLOTATS; CARRIÓ, 2004). As doses empregadas variam de 111MBq (3mCi) - (PATEL; ISKANDRIAN, 2002; TOYAMA *et al.*, 2003; YAMADA *et al.*, 2003), 148MBq (4 mCi) - (SATO *et al.*, 2003) para imagens planares e 185-370MBq (5-10mCi) para as imagens tomográficas (AGOSTINI *et al.*, 2000; FLOTATS; CARRIÓ, 2004).

A escolha do colimador influencia a estimativa da relação coração-mediastino. O colimador de baixa energia e alta resolução permite a penetração septal dos fótons de alta energia (maior que 400 keV) do ^{123}I , resultando em piora na qualidade da imagem, comprometendo a acurácia quantitativa. As contagens do mediastino são gravemente afetadas pela atividade nos pulmões e moderadamente influenciadas pela atividade no fígado. Quando são empregados colimadores de média energia, as imagens são semelhantes às adquiridas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), eliminando-se a penetração septal sendo estes colimadores preferidos para avaliações quantitativas (INOUE *et al.*, 2003).

Avaliações semiquantitativas da captação pelo miocárdio e estudos da cinética desse material (estimativas do *washout*) são obtidas pelo cálculo da relação coração-mediastino após a definição de regiões de interesse (RIs) no coração e no mediastino, desenhadas nas imagens planares anteriores (FLOTATS; CARRIÓ, 2004).

A quantificação relativa da captação cardíaca da ^{123}I -MIBG utiliza frequentemente o mediastino como referência nas imagens precoces e tardias, uma vez que os tecidos adjacentes como o pulmão, fígado e baço apresentam captações variáveis desse material (NAKAJO *et al.*, 1983b; COHEN-SOLAL *et al.*, 1999).

Além da estimativa da captação pelo coração (razão coração/mediastino), podem ser calculadas as razões das captações coração/fígado e coração/pulmão. A razão coração/pulmão apresenta relação inversa com o débito cardíaco e a taxa de *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (KLINE *et al.*, 1981; SIMMONS *et al.*, 1994; LEINEWEBER *et al.*, 2002).

Pode-se, ainda, calcular a razão da captação do septo cardíaco em relação ao pulmão direito (Se/pu), definindo-se uma RI no septo cardíaco e uma RI quadrada na porção média do campo pulmonar direito anterior e posterior, calculando-se a média geométrica. A medida da atividade radioativa no septo nas imagens oblíquas anteriores esquerdas pode ser útil para a análise de pacientes com captação cardíaca muito baixa ou com diferentes taxas de atenuação da radiação (GLOWNIAK *et al.*, 1989).

A RI cardíaca pode ser representada por um quadrado sobreposto ao coração ou pelo contorno deste, desenhado manualmente nas imagens planares anteriores. Acredita-se que não haja diferença na razão da captação coração/mediastino mensurada pelas diferentes técnicas, embora a delimitação da RI por desenho manual tenha se mostrado mais apropriada por envolver todo o coração e, portanto, estimar melhor a captação em decorrência da heterogeneidade da distribuição da ^{123}I -MIBG pelo miocárdio (MERLET *et al.*, 1992).

A quantificação da atividade da ^{123}I -MIBG cardíaca nas imagens cintilográficas apresenta limitações. A RI cardíaca ideal deveria incluir apenas a atividade no miocárdio e excluir a atividade adjacente no fígado e no pulmão. A sobreposição do pulmão pode superestimar a atividade do miocárdio (MERLET *et al.*, 1992).

A localização e o emprego da RI do mediastino não estão bem definidos. Alguns estudos utilizam o mediastino para correção da radiação de fundo, outros recomendam uma RI semicircular em torno da RI desenhada sobre o VE (KURATA *et al.*, 1995) ou na projeção da câmara ventricular esquerda (SOMSEN *et al.*, 1995). Outros, ainda, não

recomendam fazer essa correção e, portanto, não traçam RI do mediastino ou da radiação de fundo (SISSON *et al.*, 1987; MOROZUMI *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000).

Alguns autores corrigem as contagens radioativas tardias para o decaimento físico do ^{123}I (SISSON *et al.*, 1987) e outros não (FLOTATS; CARRIÓ, 2004). É importante ressaltar que não há necessidade de corrigir os valores de captação para a faixa etária (SISSON *et al.*, 1987).

Existem vantagens técnicas em adquirir as imagens oblíquas anteriores esquerdas, como a redução da sobreposição do pulmão. No entanto, tal vantagem é sobrepujada pela pior estatística de contagens (tamanho reduzido da RI do septo ventricular), resultando em maior variabilidade interobservador (SOMSEN *et al.*, 2004).

O valor *washout* da ^{123}I -MIBG entre as imagens precoces e tardias é calculado como o percentual de redução nas taxas de contagens do miocárdio entre as imagens planares precoces e tardias (normalizadas para a atividade do mediastino) - (FLOTATS; CARRIÓ, 2004) e quando elevado reflete o aumento do tônus simpático cardíaco (HENDERSON *et al.* 1988; GLOWNIAK *et al.* 1989). O *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG é significativamente mais baixo nas imagens tomográficas quando comparadas às imagens planares, pela superposição dos campos pulmonares (SOMSEN *et al.*, 2004).

O modo de calcular o *washout* da ^{123}I -MIBG não é consensual. Kurata *et al.* (1995) mensuraram a atividade radioativa da dose total administrada medida na seringa (T, cps) o número de pixels dentro da RI do miocárdio (P); a média das contagens por pixel da RI do miocárdio (M, contagens/pixel); e a média das contagens por pixel dentro da RI da radiação de fundo (*background* – BG - contagens/pixel). A captação do miocárdio por pixel (MU/p, %/pixel) foi usada para estimar o percentual da dose captada por pixel: $\text{MU/p} = 100 \times [\text{M}-\text{BG}]/[\text{T} \times 180]$. A captação miocárdica total (MU, %) pode ser usada para estimar o percentual da dose captada por todo o miocárdio: $\text{MU} = \text{MU/p} \times \text{P}$. A

captação miocárdica precoce (15 min) e a tardia (150 min) por pixel foram definidas como MU15 e MU150, respectivamente. O *washout* cardíaco em percentual foi calculado pela fórmula: $(MU15 - MU150) \times 100 / MU15$ (KURATA *et al.*, 1995).

Cohen-Solal *et al.* (1999) estimaram o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG como o percentual de redução nas contagens da RI cardíaca precoce em relação às contagens mensuradas nas imagens tardias, pela fórmula: $(C_p - C_t) \times 100 / C_p$, onde C_p representa a captação cardíaca nas imagens precoces e C_t nas imagens tardias. Pode-se também estimá-lo pela fórmula: $[(C \text{ precoce} - RF \text{ precoce}) - (C \text{ tardia} - RF \text{ tardia})] / (C \text{ precoce} - RF \text{ precoce}) \times 100$, onde C representa a contagem cardíaca média/pixel precoce e tardia e RF a contagem da radiação de fundo média/pixel precoce e tardia, respectivamente (KURATA *et al.*, 2000).

Somsen *et al.* (1995) desenvolveram um método no qual a densidade de contagens na cavidade do VE é utilizada como referência. Os volumes do miocárdio e da cavidade do VE são reconstruídos a partir dos cortes tomográficos. A densidade de contagens na cavidade do VE é calibrada para a atividade da amostra de sangue venoso obtida no início da aquisição das imagens. Subseqüentemente, a captação pela ^{123}I -MIBG é dada pela equação: $\text{captação cardíaca de } ^{123}\text{I-MIBG} = (\text{densidade das contagens no miocárdio} - \text{densidade das contagens na cavidade}) \times \text{atividade radioativa de uma amostra de sangue venoso, em MBq/ml}$.

Avaliações semiquantitativas envolvem dificuldades na sua reprodutibilidade. No trabalho de Sisson *et al.* (1987), a diferença média na quantificação da captação cardíaca da ^{123}I -MIBG na mesma imagem avaliada por dois operadores diferentes foi de 2,6%, com desvio-padrão de 3,1% e, para o cálculo do *washout*, de 2,7% com desvio-padrão de 2,2%. Há relatos de variabilidade intra e interobservador menor que 5% (FLOTATS; CARRIÓ, 2004) e de excelente concordância na avaliação intraobservador ($r=0,97$) e interobservador ($r = 0,95$) – (ARIMOTO *et al.*, 2004).

As imagens tomográficas são obtidas de maneira similar aos estudos convencionais cardíacos, aumentando-se o tempo de aquisição de cada imagem para melhoria da qualidade das imagens. Prefere-se, de maneira similar aos demais estudos cardíacos, realizar a rotação das cabeças (*gantry*) de 180° em torno do tórax por ser mais sensível na detecção de anormalidades na parede ínfero-lateral em comparação à rotação de 360° (GILL *et al.*, 1993).

A aquisição tomográfica é reconstruída através do algoritmo de filtração de retroprojeção utilizado nos estudos perfusionais. São obtidos cortes nos eixos ortogonais a partir do eixo longo do VE, possibilitando avaliar a distribuição regional pela análise qualitativa ou quantitativa (pontuação) ou, ainda, gerar mapas polares, sobrepondo os cortes do eixo curto a partir do ápice até os cortes da base. Essa imagem, resultante da soma dos cortes do eixo curto, permite acumular todas as informações obtidas em uma única imagem e compará-las por região (regiões correspondentes à parede anterior, septal, inferior, lateral e apical) - (DAE *et al.*, 1989; GILL *et al.*, 1993). Morozumi *et al.* (1997) relataram captação relativa maior nos segmentos correspondentes às paredes anterior e lateral e menor na região basal do septo em concordância com o trabalho de Gill *et al.* (1993).

O estudo de Dae *et al.* (1997) demonstrou alta concordância intra e interobservador. Os coeficientes de correlação foram de 0,93 e 0,95, respectivamente, quando analisados os cortes tomográficos. Deve-se considerar que a análise da captação regional nas imagens SPECT apresenta maior variabilidade interobservador que nas imagens planares, exceto se expressas em percentual (SOMSEN *et al.*, 2004).

2.4.3 A aquisição das imagens tomográficas de perfusão miocárdica em repouso ($^{201}\text{Tálio}$ ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin/Isonitilas) para análise comparativa com as de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG)

A aquisição das imagens cardíacas perfusionais permite comparar, de maneira não invasiva, a distribuição da inervação simpática com a perfusão regional e reconhecer o padrão de inervação fisiológico. Essa metodologia talvez venha a oferecer informações importantes sobre o padrão de distribuição fisiológico da inervação cardíaca, os mecanismos e a sintomatologia do desequilíbrio autonômico (DAE *et al.*, 1989). No que diz respeito à interpretação das imagens cintilográficas de inervação, as imagens perfusionais analisadas conjuntamente permitiram reconhecer alterações decorrentes de artefatos, como a atenuação diafragmática ou mamária, e excluir seqüela de eventos isquêmicos prévios (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; MOROZUMI *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000).

2.4.4 O padrão cintilográfico normal de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG)

Nas imagens cardíacas planares de pacientes normais, observa-se uma captação homogênea da ^{123}I -MIBG pelo coração nas imagens precoces e manutenção desse padrão por cerca de três horas, podendo ocorrer discreto *washout* ou até mesmo alguma captação adicional, ainda que pouca. As câmaras cardíacas são visualizadas como áreas fotopênicas, indicando baixa concentração da ^{123}I -MIBG no sangue (SISSON *et al.*, 1987).

A média da captação pelo miocárdio é de aproximadamente 0,63% (0,45-0,78%) aos cinco minutos, aumentando para 0,76% (0,49-0,93%) após duas horas. A

média da razão coração/pulmão é de aproximadamente 1,17 aos cinco minutos, aumentando para 1,44 em duas horas e a correspondente média da razão coração/fígado é de 0,78 e 0,60, respectivamente (KLINE *et al.*, 1981). A baixa captação pelo miocárdio em pacientes normais, descrita por Nakajo *et al.* (1985), deveu-se provavelmente à aquisição tardia das imagens (24 horas) e ao fato de que o enfoque do estudo foi a captação pela glândula adrenal na pesquisa de feocromocitomas e não o coração.

A curva de *washout* da ^{123}I -MIBG do coração sugere ser monofásica, com meia-vida ($t_{1/2}$) de aproximadamente cinco minutos. Se considerada a captação não específica (“tipo 2”), a curva se mostra bifásica, com o primeiro componente apresentando $t_{1/2}$ de 10 a 15 minutos (WIELAND *et al.*, 1981).

Até o presente momento, o padrão de distribuição fisiológico da ^{123}I -MIBG no miocárdio normal não está completamente estabelecido (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995). Sisson *et al.* (1987) sugeriram haver uma redução fisiológica da captação da ^{123}I -MIBG no ápice do coração, enquanto Kline *et al.* (1981) descreveram essa redução apenas na parede septal do VE. Gill *et al.* (1993) descreveram um padrão de distribuição heterogêneo da ^{123}I -MIBG pelo miocárdio de maneira similar ao presumível padrão fisiológico de distribuição da inervação simpática. No entanto, trabalhos mais recentes descrevem um padrão de distribuição mais homogêneo (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995), concordante com os trabalhos empregando emissores de pósitrons (BENGEL; SCHWAIGER, 2004).

Tsuchimochi *et al.* (1995) acreditam que a redução da captação da ^{123}I -MIBG na parede inferior do VE esteja relacionada à idade do paciente, concordante com o progressivo incremento da atividade simpática e com a maior sensibilidade do miocárdio às catecolaminas. Não se pode afastar, entretanto, que a redução da captação pela parede inferior seja um artefato produzido por atenuação diafragmática ou pela alta atividade radioativa do fígado (MOROZUMI *et al.*, 1997).

O *washout* da ^{123}I -MIBG apresenta-se mais rápido no pulmão e mais lento no fígado. O coração e o mediastino têm um comportamento intermediário entre essas regiões (MOROZUMI *et al.*, 1997). Os valores de referência descritos na literatura para o índice de *washout* cardíaco são bastante variáveis, considerados por Morozumi *et al.* (1997) como $35,1 \pm 8,7\%$ e $20,7\% \pm 10,7\%$, sem e com correção do decaimento radioativo da ^{123}I -MIBG, respectivamente. Já Kurata *et al.* (2000) registraram como referência valores de $34 \pm 24\%$ e $11 \pm 12\%$ em condições semelhantes e para Yamada *et al.* (2003) os valores anormais foram considerados maiores ou iguais a 27%.

2.4.5 O padrão cintilográfico na disfunção autonômica cardíaca

Os estudos cintilográficos com ^{123}I -MIBG evidenciaram redução da captação miocárdica ou incremento do *washout* do radiotraçador em diversas doenças acompanhadas de disfunção autonômica cardíaca, sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum e relativamente independente da doença primária do paciente (GOLDSTEIN, 2003).

Sisson *et al.* (1987) descreveram redução da captação da ^{123}I -MIBG em pacientes com neuropatia autonômica generalizada e Nakajo *et al.* (1985) evidenciaram o rápido *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG em três pacientes com disfunção adrenérgica generalizada. Henderson *et al.* (1988) verificaram em portadores de miocardiopatia dilatada uma redução significativa da ^{123}I -MIBG captada pelo miocárdio nas imagens tardias, em relação ao grupo controle. Posteriormente, surgiram trabalhos descrevendo a redução da captação da ^{123}I -MIBG após IAM, em pacientes submetidos a transplante cardíaco ou renal,

diabéticos e em portadores de DRC (STANTON *et al.*, 1989; KURATA *et al.*, 1995; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

A denervação autonômica no IAM é decorrente principalmente de necrose das fibras nervosas que seguem o trajeto dos vasos coronarianos (ZIPES, 1990). No infarto “não-Q”, a área denervada corresponde à área infartada e no infarto “Q” ela é maior que a infartada, uma vez que as fibras nervosas proximais também são lesadas (DAE *et al.*, 1991). A isquemia, por si só, é capaz de causar denervação que, no entanto, é transitória e reversível em pacientes com angina instável ou espasmo coronariano. A maior sensibilidade das fibras nervosas ao evento isquêmico pode explicar por que a dor anginosa tem maior duração que as alterações eletrocardiográficas, resultantes de um evento isquêmico transitório (PATEL; ISKANDRAIN, 2002). No diabetes *mellitus*, as alterações estão presentes precocemente, independentemente de alterações ateroscleróticas em grandes vasos, embora o papel da microvasculatura nas alterações do padrão da cintilografia com ¹²³I-MIBG ainda não esteja suficientemente esclarecido (FLOTATS; CARRIÓ, 2004). Sabe-se, todavia, que a melhora dos padrões glicêmicos resulta em restauração parcial da inervação simpática. As evidências de redução da captação da ¹²³I-MIBG descrita no diabetes *mellitus* tendem a ser mais graves na região apical do ventrículo (PATEL; ISKANDRIAN, 2002). O relato de que a isquemia silenciosa é mais comum em diabéticos levantou a hipótese de que sejam lesadas tanto as fibras aferentes como eferentes, resultando em perda da percepção dolorosa ou que a perda da sensibilidade dolorosa durante a isquemia seja decorrente da ativação de sítios cerebrais específicos (PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

O papel do SNA na etiopatogênese da ICC e das miocardiopatias está razoavelmente esclarecido, porém, o padrão da ¹²³I-MIBG ainda está por ser definido

(PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Acredita-se que na ICC haja incremento da atividade do sistema simpático central; diminuição dos níveis de catecolaminas no miocárdio; dessensibilização dos receptores β -adrenérgicos; e elevação dos níveis séricos de norepinefrina. Esses pacientes apresentam redução da captação, padrão de distribuição mais heterogêneo e aumento no *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG em relação aos pacientes não portadores de cardiopatias (MERLET *et al.*, 1992; SIMMONS *et al.*, 1994).

O padrão de distribuição da ^{123}I -MIBG na miocardiopatia dilatada é difuso, ao contrário da miocardiopatia isquêmica, em que os defeitos são focais correspondentes aos segmentos necróticos. Nesses pacientes, a relação coração-mediastino anormal é um preditor independente de mortalidade, de maior valor que FEVE (ecocardiograma), conteúdo miocárdico de norepinefrina, tamanho do VE ou classe funcional da ICC pela *New York Heart Association* (NYHA) – (CRITERIA, 1964) de acordo com Henderson *et al.*, (1988) e Arimoto *et al.* (2004).

Nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco, a denervação é completa e persiste, em geral, por um a dois anos, podendo durar até 12 anos após o transplante (TOBA *et al.*, 1998; FLOTATS; CARRIÓ, 2004; WATANABE; FUKUCHI; ECHIGO, 2004). O processo de reinervação é heterogêneo no miocárdio, iniciando-se pela parede ântero-basal do VE (DeMARCO *et al.*, 1995) e detectado pela cintilografia precocemente em relação à recuperação funcional mensurada por teste de esforço ergométrico (TOBA *et al.*, 1998; FLOTATS; CARRIÓ, 2004). As alterações de captação da ^{123}I -MIBG em pacientes com hipertrofia miocárdica secundária à hipertensão arterial essencial são geralmente observadas nas paredes inferior e lateral (KUWAHARA; HAMADA; HIWADA, 1998; SAKATA *et al.*, 1999).

O padrão cintilográfico na DRC não está definido. Alguns autores fazem referência à redução da captação cardíaca da ^{123}I -MIBG e a um padrão heterogêneo de distribuição do

material (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 1997), enquanto outros relatam apenas aumento do *washout* cardíaco, acompanhado de uma distribuição homogênea pelas paredes do VE (MOROZUMI *et al.*, 1997). As imagens obtidas de pacientes após o TxR tendem a retornar ao padrão normal em aproximadamente 48 meses (YILDIZ *et al.*, 1998).

2.4.6 O valor do método

A neuroimagem é uma técnica nova, importante e complementar às avaliações fisiológicas, neurofarmacológicas e neuroquímicas nos estudos da disfunção autonômica cardíaca em diferentes doenças (GOLDSTEIN, 2003).

Os progressos obtidos no preparo do radiofármaco com a adequada marcação da MIBG ao ^{123}I e ^{131}I ampliaram sua aplicação anteriormente restrita ao diagnóstico e à terapêutica tumorais (GOLDSTEIN, 2003). Atualmente, a ^{123}I -MIBG tem sido empregada no estudo da denervação cardíaca em doenças cardíacas congênitas e adquiridas, no transplante cardíaco, no diabetes *mellitus*, na neuropatia autonômica sistêmica e na avaliação da DCV decorrente da DRC (CAMPESE *et al.*, 1981; HENDERSON *et al.*, 1988; CONVERSE *et al.*, 1992; MIYANAGA *et al.*, 1996).

Por apresentar características físicas (energia de 159 keV e baixa dosimetria) mais apropriadas para câmaras de cintilação a raios gama (gama-câmaras), o ^{123}I tem sido mais adotado que o ^{131}I nas imagens cardíacas que requerem maior detalhamento em relação às imagens adquiridas para pesquisa de tumores ((DAE; BOTNOVICK, 1990). É importante lembrar que a qualidade do material empregado, especialmente sua atividade específica, está diretamente relacionada à aquisição de ótimas imagens cintilográficas (KLINE *et al.*, 1981; FARAHATI *et al.*, 1997).

As imagens cintilográficas ocupam papel de relevância no estudo da disfunção autonômica cardíaca por ser o único método não invasivo que permite avaliar o comprometimento da captação de norepinefrina pelas terminações nervosas ou seu acúmulo nas vesículas de armazenamento (SISSON *et al.*, 1987; DAE; BOTNOVICK, 1990; FLOTATS; CARRIÓ, 2004). A habilidade das terminações simpáticas em captar catecolaminas radioiodinadas mostrou-se indicador de integridade da função neuronal mais sensível que a quantificação de catecolaminas armazenadas no miocárdio, a exemplo do que ocorre nos corações transplantados (KAYE; TYCE, 1978; FLOTATS; CARRIÓ, 2004). As imagens tomográficas (SPECT) permitem avaliações semiquantitativas da denervação regional (BENGEL; SCHWAIGER, 2004; SOMSEN *et al.*, 2004), expressa em percentual da massa estimada do VE acometido (PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

Atribui-se aos estudos cintilográficos valor prognóstico incremental tanto nos pacientes com ICC como nos portadores de isquemia miocárdica (MERLET *et al.*, 1992; COHEN-SOLAL *et al.*, 1999; YAMADA *et al.*, 2003; BENGEL; SCHWAIGER, 2004; FLOTATS; CARRIÓ, 2004). São também considerados de grande utilidade na avaliação de intervenções terapêuticas farmacológicas (AGOSTINI *et al.*, 2000; MORTARA *et al.*, 2000; KASAMA *et al.*, 2003; TOYAMA *et al.*, 2003; BENGEL; SCHWAIGER, 2004). Pacientes tratados com β bloqueadores apresentam, durante o seguimento, incremento de 20% na razão C/M e decréscimo de 10% no *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, enquanto aqueles tratados apenas com iECA exibem incremento de 15% na relação coração-mediastino e decréscimo de apenas 6% no *washout* do ^{123}I -MIBG (KASAMA *et al.*, 2003).

2.5 A doença cardiovascular (DCV) em pacientes portadores de DRC

2.5.1 Dados epidemiológicos

A DCV assume particular importância na DRC como a principal causa de morte desses pacientes (ROSTAND *et al.*, 1991; USRDS, 1997; FOLEY, PARFEY; SARNAK, 1998; BERWECK *et al.*, 2000). Segundo o registro do USRDS, 1998 (1998b; COLLINS *et al.*, 2003), a DCV é responsável por 50% do total de mortes de adultos em tratamento dialítico. Acredita-se que a morbimortalidade cardiovascular é hoje um problema de saúde pública de dimensões epidêmicas (FOLEY; PARFEY; SARNAK, 1998; ZOCCALI; MALLAMACI; TRIPEDI, 2003). A diferença na taxa de mortalidade entre a população submetida à diálise e a população em geral é inversamente relacionada à idade. Quando considerados os pacientes submetidos à hemodiálise, na faixa etária de 15 a 30 anos, a mortalidade cardiovascular é 15 vezes maior que a da população em geral (KINDLER *et al.*, 1983; SARNAK, 2003).

As avaliações longitudinais permitem concluir que poucos pacientes atingem o estágio final da DRC, pois são acometidos por complicações cardiovasculares fatais (FRANKEL; BROWN; WINGFIELD, 2005). Sabe-se que cerca de 40 a 75% dos pacientes que iniciam o programa dialítico já apresentaram manifestações cardiovasculares e, ainda mais preocupante, após o TxR, a DCV persiste como a principal causa de morbimortalidade desses pacientes (SARNAK, LEVEY, 2000; McCULLOUGH, 2004). Esses fatos reforçam a necessidade de intervir precocemente, prevenindo a progressão tanto da DCV como da própria DRC (BLOEMBERGEN, 1997; SARNAK, 2003; VENTURA, MEHRA, 2005).

As altas taxas de morbimortalidade cardiovascular na DRC são decorrentes da elevada prevalência de fatores de risco de DCV, sua gravidade e ritmo de progressão

(CANZIANI, 2004; SARNAK, 2003; ZOCCALI; MALLAMACI; TRIPEDI, 2003). A aceitação da DRC como um fator independente para a DCV é crescente na literatura e justifica a elevada morbimortalidade, a complexidade do seu manuseio exigindo atuação multidisciplinar, a necessidade de implantação de medidas preventivas precoces e a realização de pesquisas que contribuam para o esclarecimento dos fatores etiopatogênicos da DCV (McCULLOUGH, 2004; FRANKEL; BROWN; WINGFIELD, 2005).

As principais manifestações da DCV na DRC são insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte súbita (ZOCCALI; MALLAMACI; TRIPEDI, 2003). A ICC é cerca de 12 a 36 vezes mais prevalente nos pacientes em hemodiálise em relação à população em geral (WALI *et al.*, 2005). Embora a incidência de arritmias seja considerada baixa nos portadores de DRC nas fases pré-dialíticas, estima-se que estejam presentes em 48% dos pacientes em tratamento dialítico (BOSH *et al.*, 1990). Os eventos arrítmicos encontrados com mais frequência são: taquicardia sinusal 57%; extra-sístoles ventriculares 43%; extra-sístoles supraventriculares 9,5%; bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau 9,5%; e QT prolongado em 73% dos pacientes em hemodiálise e em 50% dos pacientes em diálise peritoneal (BOSH *et al.*, 1990). As manifestações isquêmicas e as arritmias cardíacas são consideradas ainda mais raras na população pediátrica. No entanto, Chavers *et al.* (2002) salientaram a importância das arritmias na população pediátrica, relatando uma prevalência de 19,6% de eventos arrítmicos nos pacientes estudados.

É importante ressaltar que a despeito de todo o progresso verificado nos últimos anos, tanto dos métodos dialíticos quanto do TxR, do emprego de novos medicamentos anti-hipertensivos, dos investimentos financeiros e de todas as estratégias para reduzir a mortalidade cardiovascular, estima-se que a mortalidade dos pacientes com DRC persista cerca de 15 vezes mais que a da população em geral e se mantenha elevada cerca de duas

vezes mais após o TxR. Salienta-se ainda, que esses dados se referem a populações de países desenvolvidos (GREAVES; SHARPE, 1992; CAMPESE; KOGOSOV; KOSS, 1995; USRDS, 1998a; SARNAK; LEVEY, 2000). Além da elevada mortalidade, a alta morbidade pode restringir as indicações ao TxR pelo alto risco cirúrgico desses pacientes (KURATA *et al.*, 1995). Pacientes com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e classificação funcional avançada para a ICC, de acordo com a NYHA (CRITERIA, 1964) não são selecionados para TxR devido à elevada morbimortalidade cardiovascular (WALI *et al.*, 2005), responsável por cerca de 15% de todas as mortes de pacientes submetidos ao TxR (BRUCE *et al.*, 1996; WEST; SUTHERLAND; MATAS, 1996; ZOCCALI; MALLAMACI; TRIPEDI, 2003; VENTURA; MEHRA, 2005).

2.5.2 Os fatores etiopatogênicos da doença cardiovascular na DRC

Os fatores etiopatogênicos mais conhecidos e compreendidos da “miocardiopatia urêmica” ditos tradicionais são hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e diabetes *mellitus*. Estão também envolvidos outros, como: os peculiares à DRC (anemia, desnutrição, hiperparatireoidismo secundário), os emergentes (inflamação e hiper-homocisteínemia) e os mais recentemente identificados (apnéia do sono, hiperatividade simpática, acúmulo de inibidores endógenos das enzimas Na⁺/K⁺ATP-ase e sintetase do óxido nítrico) - (FOLEY; PARFEY; SARNAK, 1998; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999; SARNAK, LEVEY, 2000; SARNAK, 2003; JOLIS; KOOMANS, 2004).

A hipertensão arterial sistêmica assume relevante importância pela sua prevalência e seu potencial de agravar a própria DRC (ROSTAND *et al.*, 1991;

SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL *et al.*, 1999; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLES, 2004). Estudos multicêntricos relatam que 55% das crianças dialisadas recebem medicação anti-hipertensiva e, ainda assim, um terço delas persiste hipertensa (níveis pressóricos maiores ou iguais a 10mmHg acima do percentil 95), apesar da adesão à terapêutica (SCHÄRER; SCHMIDT, SOERGEL, 1999). Supõe-se que a progressão da DRC seja acelerada pela hipertensão arterial sistêmica por: a) hiperfiltração glomerular ou isquemia vascular; b) hiperplasia e hipertrofia da íntima dos vasos intra-renais alterando a complacência das artérias; c) aceleração da doença vascular aterosclerótica; d) disfunção endotelial. Sua repercussão se traduz no coração por hipertrofia do VE, disfunção sistólica e diastólica cardíaca e, finalmente, ICC (DRUKKER; URBACH; GLASSER, 1981; LITWIN *et al.*, 1994; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é reconhecidamente um fator de risco independente de morbimortalidade cardiovascular na DRC (SILBERBERG *et al.*, 1989; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999; BERWECK, 2000). Ela é do tipo excêntrica (decorrente de hipervolemia, anemia, fístulas artério-venosas) e concêntrica (oriunda da sobrecarga de pressão secundária à hipertensão arterial sistêmica) e apresenta como características: o aumento do diâmetro do VE sem o correspondente aumento da espessura da parede ventricular, a presença de fibrose intersticial e a redução da densidade dos capilares sangüíneos no músculo cardíaco (LONDON *et al.*, 1987; BERWECK *et al.*, 2000).

No entanto, a prevalência da DCV nos pacientes em tratamento dialítico é tão elevada que apenas a hipertensão arterial e a disfunção ventricular não são suficientes para explicá-la, suspeitando-se da participação de outros fatores, como o acometimento do SNA cardíaco (SARNAK; LEVEY, 2000; ROBINSON; CARR, 2002). Assim, se em um primeiro momento o comprometimento cardíaco parecia refletir um estado hemodinâmico resultante da retenção de sal e água (hipervolemia) e dos níveis pressóricos arteriais

elevados, vários outros estudos ressaltaram a importância causal da disfunção autonômica cardíaca (EWING; WINNEY, 1975; MALIK; WINNEY; EWING, 1986; VITA *et al.*, 1989; BLOEMBERGEN *et al.*, 1997; GRASSI *et al.*, 1997; STEINBERG *et al.*, 1998; LIGTENBERG *et al.*, 1999; ROBINSON; CARR, 2002; KARAYALALI *et al.*, 2003; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLES, 2004).

2.5.3 A disfunção autonômica cardíaca na DRC

Os primeiros trabalhos da literatura que fizeram referência ao acometimento do SNA nos pacientes portadores de DRC foram publicados já há três décadas (DINNAPOLI; JOHNSON; LAMBERT, 1966; JEBSEN; TENCKHOFF; HONET, 1967; TYLER, 1974; KERSH *et al.*, 1974; EWING; WINNEY, 1975). Estudos realizados posteriormente empregando a VFC confirmaram essa hipótese, salientando a alta prevalência da disfunção autonômica cardíaca entre os portadores de DRC (CAMPESE *et al.*, 1981; AKSELROLD *et al.*, 1987; TAMURA *et al.* 1998). A redução da VFC identificada nos pacientes renais crônicos (especialmente do componente de baixa frequência) fez supor a existência de uma disfunção simpática urêmica (DAE *et al.*, 1989; HÖRL; RIEGEL, 1993; YILDIZ *et al.*, 1998; SCHÄRER; SCHMIDT; SOERGEL, 1999; CHAVERS *et al.*, 2002).

Alguns autores acreditam que a hiperatividade simpática cardíaca seja resultado da ativação intra-renal e central do sistema simpático (CAMPESE *et al.*, 1981; HAUSBERG *et al.*, 2002). O estímulo intra-renal seria mediado por isquemia renal pela redução do catabolismo de certos peptídeos (leptina); pelo acúmulo de inibidores endógenos da sintetase do óxido nítrico - que gerariam um desequilíbrio na atividade óxido nítrico-angiotensina II; por estímulo simpático central com níveis elevados de

norepinefrina no hipotálamo e inibição da produção de óxido nítrico pelo núcleo do trato solitário (JOLE; KOOMANS *et al.*, 2004; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLE, 2004). O estímulo do componente simpático aferente renal, via regiões responsáveis pelo controle vasomotor, ativaria as fibras eferentes simpáticas resultando em hiperatividade simpática cardíaca (LITENBERG *et al.*, 1999; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLE, 2004). A hipertrofia, a disfunção e a falência miocárdicas seriam decorrentes da remodelação cardíaca e de alterações funcionais, resultado da ação direta neuro-humoral e metabólica somada à insuficiência coronariana e aumento da pressão pré-carga, altamente prevalentes nos pacientes com DRC (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998; SARNAK; LEVEY, 2000; JOLE; KOOMANS, 2004).

Segundo outros autores, os níveis elevados de norepinefrina circulante seriam responsáveis pelo estado de hiperatividade simpática, pela redução da captação da norepinefrina nas terminações simpáticas e, assim, pelo aumento de seu *washout* cardíaco (KOOMANS, BLANKESTIJN, JOLE, 2004). E, outros ainda, concordam que a resistência dos órgãos-alvo às catecolaminas seja o principal fator para explicar as anormalidades do sistema nervoso simpático nos portadores da DRC, porém atribuem a elevada taxa de descarga simpática cardíaca à ação direta dos estímulos simpáticos intrarenais, caracterizando um estado de disfunção cardíaca simpática (KURATA *et al.*, 1995).

Mesmo não havendo consenso, vários autores compartilham a hipótese de uma ação direta do rim sobre o coração em função de evidências claras de: disfunção autonômica cardíaca em pacientes com níveis variados de catecolaminas circulantes; alteração da cinética cardíaca da ^{123}I -MIBG ocorrendo apenas com níveis séricos de catecolaminas muito elevados; recuperação da função autonômica após o TxR, com persistência de níveis séricos elevados de catecolaminas e de atividade simpática muscular elevada (mioneurografia); ausência de correlação entre a presença de hipertensão arterial e

a disfunção autonômica cardíaca (MALLAMACI *et al.*, 1986; ROSTAND *et al.*, 1991; CONVERSE *et al.*, 1992; HAUSBERG *et al.*, 2002).

O estímulo simpático intra-renal seria capaz, ainda, de atuar no próprio rim através do desequilíbrio no sistema óxido nítrico-angiotensina II a favor da angiotensina II não dependente da ativação do sistema renina-angiotensina, causando lesões nos vasos glomerulares (via podócitos, uma vez que as fibras adrenérgicas não penetram no glomérulo), nos vasos túbulo-intersticiais e no epitélio túbulo-intersticial (densamente innervado) por estímulo direto à proliferação celular, apoptose e síntese de colágeno, de modo que os efeitos deletérios sobre o rim também não poderiam ser explicados apenas como secundários à hipertensão (JOLE; KOOMANS, 2004).

Os estudos sobre disfunção autonômica cardíaca envolvendo populações de transplantados renais respaldaram a hipótese de que a hiperatividade simpática via reflexa não seria um resultado direto da uremia, mas de estímulos de quimiorreceptores simpáticos arteriais e intra-renais (AGARWAL *et al.*, 1991; CONVERSE *et al.*, 1992; HAUSBERG *et al.*, 2002). Algumas pesquisas confirmaram esse estado de hiperatividade simpática em pacientes transplantados e não nefrectomizados (MALLAMACI *et al.*, 1986; HAUSBERG *et al.*, 2002) e as poucas avaliações clínicas longitudinais têm confirmado a gradativa reversibilidade da hiperatividade simpática após o TxR (AGARWAL *et al.*, 1991; YILDIZ *et al.*, 1998; TORY *et al.*, 2001), com normalização funcional do SNA e da sensibilidade dos barorreceptores (HEIDBREDE; SCHAFFERHANS; HEILAND, 1985; MALLAMACI *et al.*, 1986; AKSELROD *et al.*, 1987; GERHARDT *et al.*, 1999; TORY *et al.*, 2001).

As evidências de que a DCV se instale precocemente e de que os mecanismos fisiopatológicos são semelhantes aos propostos para a progressão da DRC levaram alguns autores a propor um novo paradigma de que ambas são o resultado de um fator desencadeante comum (SARNAK; LEVEY, 2000). Além disso, inúmeros estudos

sugerem que a própria DRC é fator independente para DCV, não importando a doença de base, a idade do paciente no momento do diagnóstico, a duração da DRC e o tempo de diálise (ZOCCALI *et al.*, 1986; AKSELROD *et al.*, 1987; THOMSON *et al.*, 1991; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; VITA *et al.*, 1999).

2.5.4 A importância da disfunção autonômica cardíaca na DRC

A prevalência da disfunção autonômica cardíaca em adultos portadores de DRC varia de 43 a 66% quando consideradas as anormalidades do parassimpático; e de 24 a 55% quando levadas em conta as anormalidades do simpático e do parassimpático (THOMSON *et al.*, 1991; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998). A grande variação da prevalência da disfunção autonômica cardíaca pode ser explicada pelas diferentes metodologias utilizadas na análise da VFC; pela falta de consenso na definição de disfunção autonômica; pelos diferentes estágios da DRC; e pelas limitações diagnósticas dos testes clínicos autonômicos empregados nos primeiros estudos sobre o tema (HEBER *et al.*, 1989; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; TORY *et al.*, 2001; RUBINGER *et al.*, 2004).

Trabalhos experimentais posteriormente confirmados em seres humanos atribuíram a hipersensibilidade das áreas cardíacas denervadas às catecolaminas como mecanismo de arritmogênese aumentada e, conseqüentemente, de morte súbita (INOUE; ZIPES, 1987; HATHAWAY *et al.*, 1998).

A importância dos estudos da disfunção do SNA na DRC está no reconhecimento dos mecanismos causadores de efeitos deletérios no rim e no coração (JOLE; KOOMANS, 2004; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLE, 2004) e na avaliação de respostas terapêuticas que possam combater esses efeitos sobre o coração (AGOSTINI

et al., 2000; TOYAMA *et al.*, 2003; JOLES; KOOMANS, 2004; KASAMA *et al.*, 2004) e o rim (JOLES; KOOMANS, 2004). A combinação de intervenções que proporcionem estabilidade hemodinâmica associada a intervenções não hemodinâmicas (sobre o sistema nervoso simpático) terá, provavelmente, o melhor efeito reno e cardioprotetor. A compreensão dos mecanismos envolvidos no equilíbrio simpático-parassimpático pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (ROBINSON; CARR, 2002; MARTIROSYAN *et al.*, 2004). A literatura tem alertado os nefrologistas quanto à importância da reavaliação terapêutica na DRC, levando-se em consideração o papel do sistema nervoso simpático (KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLES, 2004).

2.5.5 O diagnóstico do comprometimento do SNA na DRC

Os trabalhos que se propuseram a avaliar o comportamento do SNA utilizaram, a princípio, testes farmacológicos e testes clínicos autonômicos (EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; ZOCCALI; CICCARELLI; MAGGIORE, 1982; HEIDBREDER, SCHAFFERHANS; HEILAND, 1985; MALLAMACI *et al.*, 1986; HEBER *et al.*, 1989; AGARWAL *et al.*, 1991; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; VITA *et al.*, 1999; TORY *et al.*, 2001). Posteriormente, foram empregadas a análise da VFC e a cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) - (VITA *et al.*, 1999; ROBINSON; CARR, 2002; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

Os primeiros trabalhos referentes à disfunção autonômica na DRC consideravam que as alterações autonômicas eram causadas pelos mesmos fatores da neuropatia sensorio-motora, desmielinizante e periférica que acometem esses pacientes (JEBSEN, TENCKHOFF, HONET, 1967; MALLAMACI *et al.*, 1986; BARATS, 2000).

Divergem desse princípio a resposta diferente do tratamento hemodialítico sobre o SNA cardíaco e periférico (KERSH *et al.*, 1974; BONDIA *et al.*, 1988) e a fraca associação entre redução da condução nervosa muscular e disfunção autonômica cardíaca (MALLAMACI *et al.*, 1986).

A) A avaliação da sensibilidade dos barorreceptores

Um dos primeiros trabalhos em humanos que avaliou a sensibilidade dos barorreceptores foi o de Pickering; Gribbin; Oliver (1972), que estudaram a resposta à infusão venosa de fenilefrina em 32 pacientes submetidos a tratamento hemodialítico, observando redução da resposta dos barorreceptores nos portadores de DRC. Lazarus *et al.* (1973) relataram o comprometimento da sensibilidade dos barorreceptores em quatro pacientes normotensos e em nove hipertensos, todos em tratamento hemodialítico, empregando a angiotensina II como estímulo pressor e os nitratos como depressor. Bondia *et al.* (1988) estudaram 52 pacientes em tratamento hemodialítico e identificaram em 10 deles resposta anormal à manobra de Valsalva. Utilizando estímulos farmacológicos, identificaram o comprometimento do componente aferente comum e eferente vagal. Heber *et al.* (1989) estudaram a resposta pressórica (pressão intra-arterial) à manobra de Valsalva, confirmando o comprometimento dos barorreceptores nesses pacientes. Atribuíram esses achados à sobrecarga crônica de líquidos e à distensão das paredes arteriais.

Com o advento da análise da VFC, a sensibilidade dos barorreceptores pode ser estimada pelo cálculo da raiz quadrada da razão do poder de intervalo de pulso/ pressão arterial sistólica denominado a-índice. Gerhardt *et al.* (1999) foram os primeiros a descrever a redução da sensibilidade dos barorreceptores por meio da análise da VFC em 27 pacientes em tratamento hemodialítico em relação ao grupo controle e a relatar que a

sensibilidade dos barorreceptores nos pacientes submetidos a TxR era normal e semelhante à do grupo controle.

Acredita-se que o comprometimento da resposta dos barorreceptores dificulte o controle da pressão arterial e se traduza por episódios de hipotensão durante as sessões de hemodiálise (ROSTAND *et al.*, 1991).

B) A avaliação do componente parassimpático

Os trabalhos que se propuseram a avaliar o componente parassimpático utilizaram, a princípio, testes clínicos autonômicos, como o da arritmia respiratória, a mudança da posição supina para o ortostatismo e a manobra de Valsalva (EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; NAIK *et al.*, 1981; ZOCCALI; CICCARELLI; MAGGIORE, 1982; HEIDBREDER; SCHAFFERHANS; HEILAND, 1985; MALLAMACI *et al.*, 1986; AGARWAL *et al.*, 1991; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; VITA *et al.*, 1999; TORY *et al.*, 2001). Tais estudos demonstraram que o comprometimento do parassimpático estava presente precocemente, antes mesmo do início do tratamento dialítico, e que piorava progressivamente com o tempo de diálise e com a idade dos pacientes, especialmente naqueles com idade superior a 65 anos (JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998). Apenas o estudo de Heber *et al.* (1989) demonstrou que o componente parassimpático estava íntegro e semelhante ao do grupo controle.

O componente de alta frequência do espectro da VFC é comprovadamente um marcador da atividade vagal e a sua consistente redução é compatível com disfunção do parassimpático (PAGANI *et al.*, 1986; AKSELROD *et al.*, 1987). Akselrod *et al.* (1987) demonstraram acentuada redução do componente de alta frequência nos pacientes em tratamento dialítico quando comparados aos pacientes na fase pré-dialítica da DRC,

embora todos os portadores de DRC apresentassem redução do componente vagal quando comparados ao grupo controle. Apesar dos resultados obtidos inicialmente por Akselrod *et al.* (1987), os trabalhos que se seguiram ora apontavam para o comprometimento concomitante do sistema nervoso simpático (EWING; WINNEY, 1975; HEIDBREDER, SCHAFFERHANS; HEILAND, 1985; VITA *et al.*, 1989; VITA *et al.*, 1999) ora para um adequado funcionamento do sistema simpático (ZOCCALI; CICCARELLI, MAGGIORE, 1982; MALIK; WINNEY; EWING, 1986; MALLAMACI *et al.*, 1986; AGARWAL *et al.*, 1991).

C) A avaliação do componente simpático

Os estudos que adotaram testes clínicos autonômicos foram pouco consistentes em apontar o comprometimento do sistema nervoso simpático (VITA *et al.*, 1989; AGARWAL *et al.*, 1991; VITA *et al.*, 1999). Com o emprego da análise da VFC persistiram as controvérsias quanto ao comprometimento do simpático, provavelmente por ser o componente de baixa frequência determinado não só pelo simpático, como também pela sensibilidade dos barorreceptores e pela reatividade vascular (De BOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1987).

Entretanto, o emprego da VFC foi mais efetivo em mostrar que o acometimento do SNA é extenso, envolve tanto o simpático como o parassimpático, acreditando-se, inclusive, que o comprometimento do simpático se dê precocemente na DRC (KERSH *et al.*, 1974; EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; CONVERSE *et al.*, 1992; TAKAHASHI *et al.*, 1996; LIGTENBERG *et al.*, 1999; VITA *et al.*, 1999; GIORDANO *et al.*, 2001; HAUSBERG *et al.*, 2002) e que a razão baixa/alta frequência (LF/HF) traduza a modulação do simpático-parassimpático, refletindo de maneira mais consistente a

integridade autonômica cardiovascular (ROBINSON; CARR, 2002; KARAYALALI *et al.*, 2003). Estudos realizados antes, durante e após o procedimento hemodialítico verificaram o predomínio do simpático no período imediatamente pré-dialítico (extremo de atividade urêmica tóxica), incremento desse estado durante o procedimento hemodialítico e predominância do parassimpático no período imediatamente pós-dialítico, que pode se estender até 20 horas após a última diálise (GIORDANO *et al.*, 2001).

2.5.6 O comprometimento do SNA na DRC e os episódios de hipotensão arterial durante as sessões de diálise

A hipotensão arterial aguda e grave é uma importante complicação do tratamento hemodialítico, ocorrendo em mais de um terço das sessões de diálise (ROSTAND *et al.*, 1991; EHRICH *et al.*, 1992). A maioria dos estudos considera a hipertensão arterial um fator de risco cardiovascular, mas a hipotensão intra e pós-diálise com a posição ortostática foi identificada como um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular, com correlação elevada, “r” de 0,79 e 0,82, respectivamente (SHOJI *et al.*, 2004; SASAKI *et al.*, 2005).

São descritos dois quadros clínicos de hipotensão intradialítica: a) relativamente assintomáticos caracterizados por redução gradual da pressão arterial sistêmica e elevação da frequência cardíaca; b) caracterizados por queda abrupta e grave da pressão arterial sistêmica, acompanhada de bradicardia, câimbras, náuseas e vômitos, exigindo a infusão abundante de líquidos (KERSH *et al.*, 1974; CONVERSE *et al.*, 1992). Não há consenso sobre a etiopatogênese desses episódios de hipotensão arterial durante as sessões de diálise (ZOCCALI; CICCARELLI; MAGGIORE, 1982; VITA *et al.*, 1987; BONDIA *et al.*,

1988). Supõe-se que o SNA esteja envolvido na gênese desses episódios e que o comprometimento ocorra no ramo aferente do arco reflexo, uma vez que a resposta pressórica ao frio está preservada (PELOSI *et al.*, 1999). Os estudos que empregaram a análise da VFC para avaliação do SNA relataram comprometimento tanto do simpático quanto do parassimpático e presença de resistência periférica às catecolaminas circulantes (TAKAHASHI *et al.*, 1996; CAVALCANTI *et al.*, 1997).

Heber *et al.* (1989) avaliaram pacientes antes, durante e após o procedimento hemodialítico empregando monitoração intra-arterial da frequência cardíaca e da pressão arterial combinadas à avaliação da FEVE com a ventriculografia radioisotópica (cintilografia das câmaras cardíacas - MUGA) durante a sessão de diálise, não detectando comprometimento da FEVE, apesar das oscilações da pressão arterial em hemodiálise. Os achados desses autores e os resultados anteriormente citados reforçaram a hipótese de comprometimento do SNA na gênese desses episódios, contrapondo-se à sugestão de insuficiência ventricular esquerda ou de equivalente isquêmico (KERSH *et al.*, 1974; EWING; WINNEY, 1975; RUBINGER *et al.*, 2004).

2.6 A melhora da função autonômica cardíaca após o TxR

O TxR promove acentuada melhora na função autonômica cardíaca, assim como na neuropatia periférica. Esse fato é observado por meio de testes clínicos autonômicos, análise da VFC e pela cintilografia de inervação miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}$) – (MALLAMACI *et al.*, 1986; YILDIZ *et al.*, 1998). Há relatos de que essa melhora ocorra precocemente após o TxR (menos de três meses), especialmente se utilizado o método cintilográfico para seu diagnóstico (KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

Agarwal *et al.* (1991) estudaram 12 pacientes antes e após o TxR através de testes clínicos autonômicos e identificaram melhora do padrão de resposta após 12 a 56 semanas do transplante. Os autores avaliaram o efeito do TxR pela análise da VFC e identificaram acentuada redução da excitação simpática (redução do componente LF), aumento da atividade parassimpática (componente HF) e normalização da modulação do simpático-parassimpático após três meses da realização do TxR (YILDIZ *et al.*, 1998). É possível que a normalização do funcionamento do SNA ocorra ainda mais precocemente, porém não foram realizados estudos da VFC em período inferior a três meses do TxR (YILDIZ *et al.*, 1998; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

As poucas pesquisas que estudaram pacientes após o TxR, pela cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) para avaliação da disfunção autonômica simpática urêmica, mostraram redução do *washout* da ^{123}I -MIBG e da hiperatividade simpática cardíaca. Supuseram que a redução no *washout* cardíaco poderia ser explicada por um armazenamento intravesicular de catecolaminas menos eficiente e não por rápido efluxo de ^{123}I -MIBG extraneuronal (desprezível em seres humanos) ou por níveis séricos elevados de catecolaminas, considerados incapazes de competir com a captação da ^{123}I -MIBG (SISSON *et al.*, 1988; GLOWNIAK *et al.*, 1989), ou ainda, pela possível melhora de um quadro de ICC incipiente uma vez que os pacientes selecionados não eram cardiopatas (KURATA *et al.*, 2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004). Salienta-se, ainda, que a recuperação da função autonômica cardíaca avaliada pelo método cintilográfico parece preceder a recuperação da função de bomba ventricular, embora a disfunção autonômica possa se prolongar por um ou dois anos até a recuperação completa (TOBA *et al.*, 1998).

2.7 A DCV na DRC em pacientes pediátricos

A morbidade e mortalidade associadas à DCV em pacientes pediátricos e adolescentes com DRC são uma preocupação dos serviços de nefrologia responsáveis por esses pacientes. Até o presente momento não existem condutas baseadas em evidências direcionadas para essa população, considerando-se os dados prognósticos dos adultos (USRDS, 1998c; BREM *et al.*, 2001; MARTIROSYAN *et al.*, 2004). Os estudos multicêntricos analisam a população pediátrica sem individualização de faixa etária, considerando as informações referentes à população de zero a 18 anos conjuntamente (USRDS, 1998c). Dados mais detalhados só estão descritos para a população adulta (BREM *et al.*, 2001; CHAVERS *et al.*, 2002; MARTIROSYAN *et al.*, 2004). No entanto, quando considerada a mortalidade anual, as crianças apresentam taxa significativamente inferior (4%) em relação aos adultos (23%). Saiba-se, também, que necessitam de menor número de drogas anti-hipertensivas (58% *versus* 94%) para o controle da hipertensão arterial (BREM *et al.*, 2001).

A princípio, os fatores hemodinâmicos resultantes da retenção de sal e água e da hipertensão foram considerados os responsáveis pela DCV, à semelhança do descrito em adultos, a maioria direcionada aos aspectos estruturais cardíacos, especialmente a HVE, e ao controle da hipertensão arterial (SILBERBERG *et al.*, 1989; MITSNÉFES *et al.*, 2000; MILTÉNYI *et al.*, 2001).

Estudos multicêntricos como o *Multicentre, Cross-Sectional Study of Ventricular Arrhythmias in Chronically Haemodialysed Patients* (1988) mostraram que 50% dos pacientes adultos em tratamento hemodialítico apresentavam eventos cardiovasculares e 14-16% deles faleciam por morte súbita. Esses e os resultados dos estudos pós-IAM em pacientes não portadores de DRC (WOLF *et al.*, 1978; KLEIGER *et al.*, 1987) incentivaram os pesquisadores a avaliar pela VFC a disfunção autonômica

cardíaca e seu potencial arritmogênico (AKSELROD *et al.*, 1987; AGARWAL *et al.*, 1991; KURATA *et al.*, 1995; STEINBERG *et al.*, 1998; JASSAL; DOUGLAS; STOUT, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000; YAMADA *et al.*, 2003).

A investigação da VFC na população pediátrica teve início com Romano *et al.* (1988). Akinci *et al.* (1993) verificaram o papel da VFC em pacientes pediátricos diabéticos, encontrando correlação significativa entre os níveis glicêmicos e as alterações dos índices da VFC. Outros estudos foram realizados na população pediátrica e de adolescentes saudáveis, procurando descrever o padrão autonômico predominante nas diferentes faixas etárias (YERAGANI *et al.*, 1994; FINLEY; NUGET, 1995; MASSIN; Von BERNUTH, 1997; GOTO *et al.*, 1997; YERAGANI *et al.*, 1997).

A primeira referência na literatura a abordar a disfunção autonômica da DRC em pacientes pediátricos foi o de Tory *et al.* (2001). Os autores estudaram os reflexos autonômicos (teste da arritmia respiratória, resposta da FC à mudança da posição supina para a ortostática; manobra de Valsalva e de *hand grip*) em 10 pacientes sob tratamento dialítico e em 10 pacientes após terem se submetido ao TxR, evidenciando a presença de alterações autonômicas em seis dos 10 em hemodiálise e em apenas um dos 10 submetidos ao TxR, sugerindo elevada prevalência da disfunção autonômica na população pediátrica e sua reversibilidade após o TxR.

O primeiro trabalho científico que avaliou a frequência e a extensão da DCV em uma população pediátrica considerável (1454 crianças de zero a 19 anos) foi realizado apenas recentemente, por Chavers *et al.* (2002). Nesse estudo os autores relataram uma frequência de 31% de DCV e salientaram a importância das arritmias em crianças sob tratamento dialítico. Os eventos cardiovasculares mais frequentes nos pacientes em tratamento dialítico foram: arritmia cardíaca (19,6%); doença valvular (11,7%); miocardiopatias (9,6%); ICC (3%) e morte súbita (2,8%).

Mais recentemente, Ozdemir *et al.* (2005) estudaram o impacto do procedimento hemodialítico na dispersão do intervalo QT corrigido do ECG em 19 pacientes com idade de $11,3 \pm 2,7$ anos, sugerindo, que as alterações eletrocardiográficas estavam vinculadas à HVE (presente em 31% dos pacientes) e não às alterações hidroeletrólíticas ocorridas durante a hemodiálise, enfatizando o valor prognóstico do QTc e afirmando que os pacientes pediátricos têm risco aumentado de morte súbita por arritmias.

A relevância desses achados, o pequeno número de referências sobre o tema, especialmente em crianças, estimulou a efetiva implantação de uma linha de pesquisa para DRC na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFG, acirrou a discussão quanto à necessidade de avaliação cardiológica periódica e reforçou a importância do trabalho multidisciplinar, o que este estudo espera indiretamente impulsionar - proposta comum a outros pesquisadores que acreditam na ação conjunta de nefrologistas e cardiologistas como a mais adequada para a DRC (FRANKEL; BROWN, WINGFIELD, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o comprometimento da função autonômica cardíaca em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica (DRC), empregando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a cintilografia de inervação miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³iodo (¹²³I-MIBG).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o padrão e o grau de comprometimento funcional do sistema nervoso autônomo (SNA) em crianças e adolescentes portadores de DRC pela análise da VFC.
- Descrever o padrão e o grau de comprometimento funcional do componente simpático do SNA à cintilografia de inervação miocárdica com ¹²³I-MIBG, comparando-o com o padrão da cintilografia de perfusão miocárdica com tetrofosmin marcado com ^{99m}tecnécio metaestável (^{99m}Tc-tetrofosmin), em repouso.
- Avaliar, comparativamente, o padrão e o grau de disfunção autonômica dos pacientes em tratamento clínico conservador para DRC, os submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), à hemodiálise (HD) e ao transplante renal (TxR).
- Verificar as correlações entre os parâmetros clínicos e da VFC com as alterações cintilográficas (¹²³I-MIBG).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da pesquisa

Este é um estudo transversal, observacional e clínico de crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica (DRC), em tratamento conservador ambulatorial e em terapia de substituição da função renal: hemodiálise (HD), diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) ou após transplante renal (TxR) em acompanhamento pela Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), provenientes do Ambulatório de Tratamento Conservador para Doença Renal Crônica, do Ambulatório de Transplante Renal e do Centro Dialítico do HC-UFMG, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

4.2 Casuística

Foram estudados 40 pacientes, separados em quatro grupos de acordo com o tratamento instituído para a DRC:

- grupo 1: sete pacientes em tratamento conservador para DRC;
- grupo 2: cinco pacientes em DPAC;
- grupo 3: 13 pacientes em HD;
- grupo 4: 15 pacientes submetidos ao TxR.

4.3 Critérios de inclusão e de exclusão do estudo

4.3.1 Critérios de inclusão

- Crianças e adolescentes com idade entre cinco e 21 anos;
- pacientes em tratamento conservador para DRC com depuração de creatinina (ClCr) menor ou igual a 50ml/min;
- pacientes em tratamento dialítico (HD ou DPAC);
- pacientes submetidos ao TxR há pelo menos quatro meses, sem clínica de rejeição aguda ou crônica ou outra intercorrência clínica e com função renal normal, depuração de creatinina (ClCr) maior ou igual a 80ml/min.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Recusa em participar do estudo, independentemente de justificativa, após ter recebido todas as informações contidas no termo de consentimento (ANEXO A);
- indisponibilidade para a realização da propedêutica pertinente ao estudo;
- diabetes *mellitus*, conforme definido pelo *American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations on Diabetes Care* em 1999;
- história compatível com doença coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) detectada na anamnese, exame físico ou eletrocardiograma (ECG) realizado por seu médico assistente;
- presença de arritmias por cardiopatia de base, evidenciada pelo ECG em repouso e/ou diagnóstico prévio de cardiopatia congênita;

- anemia grave, aqui definida como valores séricos de hemoglobina inferiores a 6g/dl;
- instabilidade clínica, definida pelo médico assistente.

A seleção dos pacientes foi feita de janeiro a julho de 2001. Atenderam aos critérios de inclusão 56 pacientes. Foram excluídos 16 deles por diferentes motivos:

- grupo 1: três por terem se recusado a continuar participando do estudo;
- grupo 2: três por terem se submetido ao TxR e quatro por se recusarem a continuar participando do estudo;
- grupo 3: dois por terem se submetido ao TxR;
- grupo 4: dois por terem se recusado a continuar participando do estudo; um por ter desenvolvido doença linfoproliferativa pós-TxR e um por ter desenvolvido nefropatia crônica do enxerto.

Os nove pacientes que se recusaram a participar do estudo alegaram dificuldades em se deslocar de suas residências até o Hospital, exceto dois deles, um do G4 por considerar que o estudo cintilográfico seria prejudicial ao funcionamento do enxerto renal e um do G3 em decorrência de dificuldades de seus familiares frente aos cuidados especiais exigidos pelo paciente, portador de importante déficit cognitivo secundário à síndrome hipóxico-isquêmica, por ocasião do parto. Os pacientes excluídos do estudo por terem sido submetidos ao TxR o foram pela disponibilidade do radiofármaco coincidir com período inferior a três meses do TxR (critério de exclusão) e, após esse período, por intercorrências clínicas ou, ainda, pela interrupção temporária na produção da metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (MIBG) pelo Instituto de Energia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear do Rio de Janeiro (IEN-CNEN-RJ).

4.4 Aspectos éticos

A propedêutica só foi realizada após a obtenção do consentimento por escrito dos indivíduos, ou seus responsáveis, que aceitaram participar do estudo. Todos foram criteriosamente informados sobre os riscos e benefícios da pesquisa (ANEXO A).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)- (ANEXO B).

Foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos, para salvaguardar o direito do bem-estar dos avaliados.

4.5 Métodos

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo tiveram seus prontuários revisados para a obtenção de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Todos realizaram ecocardiograma, eletrocardiograma ambulatorial (ECGA), cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) e cintilografia de perfusão miocárdica em repouso, empregando tetrofosmin marcado com $^{99\text{m}}$ tecnécio metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin).

4.5.1 Dados considerados na revisão do prontuário dos pacientes

- idade: expressa pela mediana (1º/3º) quartil, em anos;
- sexo;
- cor: subdivididos em brancos e não brancos;
- diagnóstico etiológico da DRC: classificados quanto à etiologia da DRC em glomerulopatias, tubulopatias, uropatias, doença congênita e de causa indeterminada;
- tempo de DRC: estimado subtraindo-se da data da inclusão no estudo a data do diagnóstico da DRC;
- diagnóstico de hipertensão arterial: a medida da pressão arterial foi obtida por meio de esfigmomanômetro aneróide acoplado a manguito encobrimdo dois terços do braço do paciente, com o paciente na posição sentada, o braço elevado na altura do coração. A pressão arterial foi calculada a partir da média dos níveis pressóricos registrados nos últimos seis meses de acompanhamento clínico (foram considerados hipertensos os pacientes com níveis pressóricos acima do percentil 95, corrigidos para a idade/estatura segundo o *National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Pressure in Children and Adolescents* (1996). As drogas anti-hipertensivas não foram suspensas para a realização da cintilografia com ¹²³I-MIBG por questões éticas).
- tempo de hipertensão arterial: estimado subtraindo-se da data da inclusão no estudo a data do início do tratamento para hipertensão arterial;
- tempo de diálise: calculado subtraindo-se da data da inclusão no estudo a data do início do tratamento dialítico;
- tempo de diálise antes da realização do TxR: estimado subtraindo-se da data do TxR a data do início do tratamento dialítico;

- tempo de TxR: obtido subtraindo-se da data da inclusão no estudo a data do TxR;
- tipo de TxR: considerado doador relacionado e doador cadáver;
- dados laboratoriais: os valores utilizados foram calculados a partir da média dos resultados dos últimos seis meses de acompanhamento do paciente, precedentes à realização da cintilografia com ^{123}I -MIBG. Os métodos de análise utilizados foram:
 - cálcio, fósforo: método colorimétrico, química seca, Vitros®, Johnson & Johnson;
 - uréia, glicemia, colesterol total: método enzimático-colorimétrico, química seca, Vitros®, Johnson & Johnson;
 - creatinina: cinética sem desproteinização, química seca, Vitros®, Johnson & Johnson;
 - paratormônio (PTH): quimioluminescência, Immulite®, DPC/Medlab;
 - estimativa da depuração de creatinina: para os pacientes em tratamento conservador para DRC e pós-TxR, foi estimada pela fórmula: $\text{ClCr} = K \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina plasmática}$, onde $K = 0,55$ (para ambos os sexos de um a 12 anos de idade e para o sexo feminino de 13 a 18 anos) e $K = 0,70$ para o sexo masculino de 13 a 18 anos (SCHWARTZ *et al.*, 1976).

4.5.2 Ecocardiograma

Os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma para a análise dos aspectos anatômicos e funcionais cardíacos e especialmente para afastar o diagnóstico de cardiopatias congênitas.

Os estudos ecocardiográficos foram realizados no setor de ecocardiografia do HC-UFG, com equipamento bidimensional M-mode, Doppler, ATL Philips HDI, modelo 5000.

Os pacientes foram mantidos em decúbito dorsal e na posição lateral esquerda para o posicionamento da janela entre o terceiro e o quarto espaços intercostais à esquerda do esterno e mensurados: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentagem de encurtamento das fibras ventriculares durante a sístole cardíaca (%?D) - (COOPER *et al.*, 1972) e o diâmetro do VE na fase final da diástole e da sístole (equação de regressão de TEICHHOLZ *et al.*, 1974). Todas as medidas do ecocardiograma foram calculadas em 20 a 30 ciclos por segundo de alta qualidade.

A avaliação da função diastólica foi realizada pelo Doppler do fluxo mitral obtido pela análise do corte apical quatro câmaras, colocando-se a amostra de volume entre as pontas dos folhetos da valva mitral e medindo-se: a velocidade de enchimento diastólico inicial (onda E), a velocidade da onda de contração atrial (onda A), o tempo de desaceleração da onda E (TD) e a relação E/A (FEIGNBAUM, 1994; OH; SEWARD; TAJIK, 1995; MORCEF, 1996).

As determinações da FEVE e da %?D foram alcançadas pela medida da câmara ventricular esquerda em diástole e em sístole no modo M. A %?D é a alteração percentual do tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo, que ocorre com a contração ventricular e calculada através da equação:

$$\%?D = [(LVED - LVES) \div LVED] \times 100$$

LVED = dimensão do ventrículo esquerdo em diástole

LVES = dimensão do ventrículo esquerdo em sístole

A FEVE é o percentual do volume diastólico final do VE que é ejetado. As duas medidas correlacionam-se e a fração de ejeção pode ser calculada pela fórmula:

$$FE = 1,3 \times \%? D + 25$$

As análises dos dados ecocardiográficos seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SCHILLER, 1989).

4.5.3 Eletrocardiograma ambulatorial (ECGA - sistema *Holter*)

O ECGA foi realizado no setor de eletrocardiografia do HC-UFGM utilizando-se um registro portátil em três canais (Cardios®, São Paulo). Os pacientes foram encorajados a continuar com suas atividades normais do dia-a-dia durante o registro, evitando exercícios físicos. A análise do ECGA foi feita no sistema *Holter* do HC-UFGM (*Spacelabs Burdick, Deerfield, Wisconsin*) pela técnica semi-automática, segundo as recomendações do *Guidelines For Ambulatory Electrocardiography* da Sociedade Americana do Coração e do Colégio Americano de Cardiologia (CRAWFORD *et al.*, 1999). Foi realizada análise cuidadosa do tacograma a cada hora, com correção da edição do computador, de forma a corrigir principalmente extremos de valores para os intervalos entre duas ondas “R” do ECG (ondas “RR”). Cada fita foi inteiramente analisada e foram classificados os complexos “QRS” do ECG como normais, artefatos e ectopias.

A análise da VFC foi feita quando obtidas pelo menos 18 horas de traçados de boa qualidade naqueles em que pelo menos 90% dos batimentos eram sinusais, segundo as recomendações da Força Tarefa Européia para Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (CAMM; FEI, 1995).

Os índices avaliados no domínio do tempo foram:

- SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais - reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela VFC, geralmente realizado em 24 horas. Atualmente, um dos parâmetros mais recomendados.
- SDANN: desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais de todos os segmentos de cinco minutos do traçado de 24 horas.
- SDNNI: média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos. Seu emprego atualmente é restrito.
- rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais. Esse método é bastante utilizado por facilitar o trabalho com valores positivos e negativos de variações do intervalo RR.
- NN50: número de pares de intervalos RR normais sucessivos com intervalo maior que 50 milissegundos.
- pNN50: percentagem das diferenças entre os intervalos RR normais que excedem 50 milissegundos.

Os métodos espectrais que analisam a variação da distribuição dos intervalos RR como uma função de frequência (denominados no domínio da frequência) foram obtidos através de métodos não paramétricos (transformada de Fourier) - (CAMM; FEI, 1995; MANSIER *et al.*, 1996) e, apresentados como componentes: com frequência centrada em 0,00Hz (“very low frequency” - frequência muito baixa - VLF); com frequência centrada em 0,12Hz (“low frequency” - baixa frequência - LF) e com frequência de 0,27Hz (“high frequency” - alta frequência - HF) - (MALLIANI *et al.*, 1991; MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994; CAMM; FEI, 1995; MANSIER *et al.*, 1996).

Os pacientes em tratamento hemodialítico foram submetidos ao ECGA durante a semana, no período entre as sessões de diálise, em geral iniciando-se o registro após 20

horas do término da última sessão de diálise. Em apenas um paciente iniciou-se o registro imediatamente após o fim da diálise, por dificuldades de ordem social.

4.5.4 Estudos cintilográficos cardíacos

Os estudos cintilográficos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte. Utilizou-se câmara de cintilação a raios gama (gama-câmara) tomográfica, *Millenium VG (General Eletric Company, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos da América)* equipada com dois detectores retangulares e colimadores de furos paralelos, de baixa energia e alta resolução. Para o processamento das imagens, utilizou-se computador dedicado “entegra” (*General Eletric Company, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos da América*). As imagens foram arquivadas em disco óptico e impressas em papel fotográfico.

Os exames foram feitos com os pacientes em decúbito dorsal, entre os detectores da câmara de cintilação a raios gama, por cinco minutos para a aquisição das imagens planares e por 40 minutos para a obtenção das imagens tomográficas (*single photon emission computer tomography – SPECT*). O uso de sedativos não foi necessário.

4.5.4.1 Cintilografia de inervação miocárdica com ^{123}I -MIBG

O material empregado foi o ^{123}I -MIBG (“ultrapuro”), produzido pelo Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear, Rio de Janeiro (IEN/CNEN-RJ).

A marcação da metaiodobenzilguanidina (MIBG) com ^{123}I iodo foi feita por meio de troca isotópica com substituição nucleofílica em fase sólida, utilizando-se como reagentes de marcação sulfato de amônio e sulfato de cobre a 170°C . O produto final foi dissolvido em uma solução salina 0,9% bacteriostática, $\text{pH}=6,0$, mantido a 4°C e calibrado para o dia seguinte à sua produção. Toda a produção de ^{123}I -MIBG foi submetida à cromatografia antes de ser liberada pelo IEN-CNEN-RJ, com pureza radioquímica de no mínimo 90% e todas as doses recebidas passaram novamente por cromatografia de camada delgada, mantendo-se pureza radioquímica no mínimo de 90%. Nenhum paciente recebeu o material após três horas do momento da calibração.

A atividade específica obtida estava na faixa de 27,3-212 MBq/mmol (9-60 mCi/mmol). A dose de 2mCi (74MBq) de ^{123}I -MIBG, ajustada em calibrador de doses Capintec®, modelo CRC-15R, foi injetada via venosa, lentamente, por pelo menos três minutos. A pressão arterial sistêmica foi mensurada antes e após a administração do material.

4.5.4.2 Preparo dos pacientes para a realização da cintilografia com ^{123}I -MIBG

Cinco dias antes da realização da cintilografia, os pacientes foram orientados a suspender os seguintes medicamentos: teofilina, antigripais, simpaticomiméticos (fenilefedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina), imipramina e antidepressivos tricíclicos. Foi solicitado a eles que não ingerissem, nas 24 horas antes do estudo cintilográfico, alimentos que contivessem cafeína, tais como: chá, chocolate, café, refrigerantes e que fosse mantido jejum pelo menos três horas antes da administração do radiofármaco.

Os pacientes não fizeram uso de xarope de iodeto de potássio para que se reduzisse a captação do ^{123}I pela tireóide, devido à contra-indicação ao uso de potássio em pacientes portadores de DRC.

Não foram suspensos os medicamentos anti-hipertensivos e, naqueles após TxR os imunossupressores.

4.5.4.3 Aquisição das imagens cintilográficas com ^{123}I - MIBG

A) Aquisição das imagens planares

As imagens planares do tórax foram obtidas nas posições anterior e oblíqua anterior esquerda (45°), 15 minutos (precoces) e três horas (tardias) após a administração do material. A gama-câmara foi equipada com colimadores de baixa energia e alta resolução, detectores a 180° e ajustada para o fotopico de 159 keV, janela de 20%, matriz 64×64 , magnificação de 1,4 vez, adquirindo-se cada imagem planar do tórax por 300 segundos (KLINE *et al.*, 1981; SISSON *et al.*, 1987).

Para a análise da cinética da ^{123}I -MIBG, quatro regiões de interesse (RIs) foram definidas nas imagens planares (mediastino, coração, pulmão e fígado). A média de contagens/pixel foi calculada para cada RI. Dois índices de acúmulo da ^{123}I -MIBG no coração foram utilizados. O primeiro foi a razão entre as taxas de contagens/pixel da RI do coração/RI do mediastino precoce (Cp/Mp) e tardia (Ct/Mt); o segundo foi a taxa de decréscimo das contagens radioativas do coração dos 15 minutos até as três horas (*washout* cardíaco da ^{123}I - MIBG) - (KURATA *et al.*, 1995; SOMSEN *et al.*, 2004).

Nessas imagens, a média da atividade da ^{123}I -MIBG por pixel mensurada sobre

o coração (C) foi obtida desenhando-se à mão livre uma RI ajustada ao coração. Sobre o mediastino (M), pulmão direito (Pu) e lobo médio do fígado (Fi) foi traçada uma RI com área total de 25 pixels² (FIG. 4). As relações coração/mediastino (C/M), fígado/coração (Fi/C) e pulmão/mediastino (Pu/M) foram calculadas nas imagens anteriores, precoces e tardias. O percentual de *washout* cardíaco do ¹²³I (Wc ¹²³I %) foi calculado pela seguinte fórmula (MOROZUMI *et al.*, 1997):

$$Wc \text{ } ^{123}\text{I}\% = [(Cp - Mp) - (Ct - Mt)] \times 100 / (Cp - Mp)$$

Cp= contagens/pixel sob a RI do coração na imagem de 15 minutos.

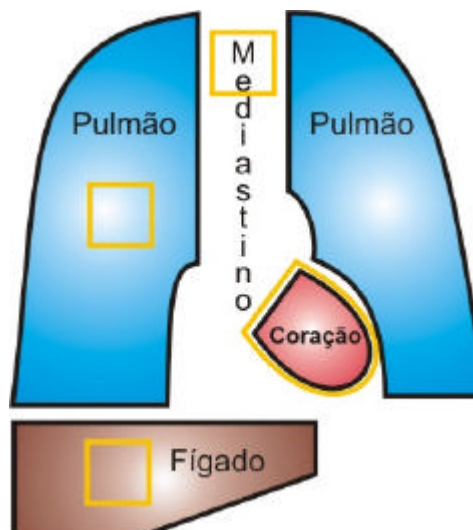
Mp= contagens/pixel sob a RI do mediastino na imagem de 15 minutos.

Ct= contagens/pixel sob a RI do coração na imagem de 180 minutos.

Mt= contagens/pixel sob a RI do mediastino na imagem de 180 minutos.

Wc ¹²³I-MIBG% = *washout* cardíaco da ¹²³I-MIBG.

Os valores foram calculados com e sem correção para o decaimento do ¹²³I.



Fonte: adaptação de Morozumi *et al.* (1997).

FIGURA 4 - Visão esquemática de imagem cintilográfica planar do tórax, na posição anterior, com definição das regiões de interesse (RI) de 25 pixels², posicionadas sobre o mediastino, pulmão direito e fígado e RI do coração traçada à mão livre.

B) Aquisição de imagens tomográficas (SPECT) com ¹²³I- MIBG

No presente estudo as doses variaram em torno de 111MBq (3mCi) e as imagens SPECT foram realizadas após 180 minutos da administração do material, empregando-se colimadores de baixa energia e alta resolução posicionados a 90°, fotopico de 159 keV, janela de 20%, matriz 64x64, magnificação de 1,4 vez e de 2,0 vezes para as crianças de baixa idade, total de 60 imagens de 40 segundos adquiridas a cada 3°, rotação de 180° a partir de 45° oblíqua anterior direita até 135° oblíqua posterior esquerda (sentido anti-horário), com duração de 45 minutos. Não foi utilizada correção de atenuação.

O protocolo de aquisição é semelhante ao empregado nos estudos de perfusão miocárdica (GILL *et al.*, 1993), alterando-se, em geral, o tempo de aquisição por imagem, uma vez que o número de contagens adquiridas é o principal fator limitante dos estudos SPECT com ¹²³I-MIBG, exigindo maximizar a dose de ¹²³I-MIBG ou o tempo de aquisição das imagens (FLOTATS; CARRIÓ, 2004).

A reconstrução das imagens foi feita por filtragem através do algoritmo de retroprojeção com filtro *Butterworth*, frequência de corte de 0,28 ciclos/pixel e ordem de 10. As imagens tomográficas transversais foram reorientadas e apresentadas no eixo curto, vertical e horizontal longos do coração, como padronizado para o processamento de imagens tomográficas de perfusão miocárdica (*American Society of Nuclear Cardiology. Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures*, 1999).

C) Aquisição das imagens de perfusão miocárdica em repouso com ^{99m}Tc -Tetrofosmin

Os pacientes foram submetidos à realização da cintilografia de perfusão miocárdica (^{99m}Tc -Tetrofosmin) para comparação com as imagens de inervação miocárdica com ^{123}I -MIBG e adequada diferenciação entre artefatos como atenuação da radiação pelas mamas ou diafragma (defeitos fixos) de defeitos de inervação miocárdica (defeitos existentes apenas no estudo de inervação) - (SISSON *et al.*, 1987; DAE; BOTNOVICK, 1990; McGHIE *et al.*, 1991; KURATA *et al.*, 2000).

No presente estudo as imagens de perfusão miocárdica em repouso foram realizadas administrando-se doses de 296MBq(8mCi) de Tetrofosmin marcado com ^{99m}Tc Tecnécio (GERMANO *et al.*, 1994). As imagens foram adquiridas após 30 a 45 minutos da administração do material, empregando-se a mesma câmara de cintilação a raios gama, tomográficas (SPECT) empregada para os estudos de inervação. Foram equipadas com colimadores de furos paralelos, de baixa energia e alta resolução, posicionados em ângulo de 90° , com fotopico centrado em 140 keV, janela de 20%, matriz 64x64. Adquiriram-se 60 projeções (30segundos/imagem), iniciando-se aos 45° na projeção oblíqua anterior direita, girando-se a cabeça da câmara no sentido anti-horário até 45° na projeção oblíqua posterior esquerda (rotação de 180°). A

reconstrução tomográfica adotando o algoritmo de filtração de retroprojeção (transformada de Fourier) após a definição do eixo longo do VE e da obtenção de cortes nos três eixos ortogonais cardíacos.

O material utilizado foi o Tetrofosmin (Myoview®, Amersham, U.K.) marcado com ^{99m}Tc obtido a partir de gerador de Molibdênio-Tecnécio de 750mCi (27,75 GBq), fornecido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear (IPEN/CNEN-SP), São Paulo, Brasil.

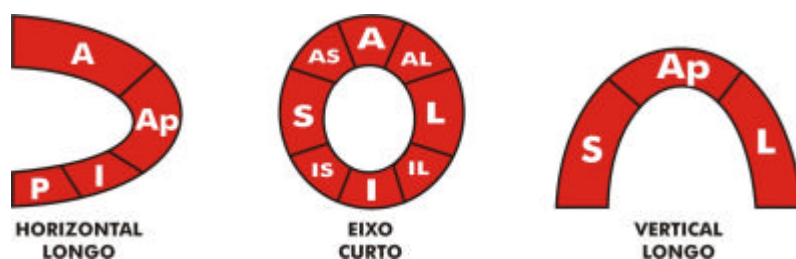
A reconstrução das imagens foi feita através do algoritmo de retroprojeção com filtro *Butterworth*, frequência de corte de 0,28 ciclos/pixel e ordem de 10. Não foi realizada correção da atenuação (FLOTATS; CARRIÓ, 2004). As imagens tomográficas transversais foram reorientadas e apresentadas nos eixos curto, vertical e horizontal longos, segundo a recomendação da Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear (*American Society of Nuclear Cardiology. Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures*, 1999). As imagens foram adquiridas sincronizadas ao ciclo cardíaco (método *gated - SPECT*) para o cálculo da FEVE (BERMAN *et al.*, 1999).

4.5.5 Análise comparativa das imagens tomográficas (SPECT) de inervação e perfusão miocárdicas

As imagens tomográficas de inervação com ^{123}I -MIBG e de perfusão miocárdicas com ^{99m}Tc -Tetrofosmin foram processadas conjuntamente, pareando-se os cortes tomográficos nos três eixos ortogonais, permitindo a comparação visual do padrão de captação segmentar entre os dois estudos (análise qualitativa) - (GILL *et al.*, 1993; MIYANAGA *et al.*, 1996; FLOTATS; CARRIÓ, 2004; SOMSEN *et al.*, 2004).

A análise qualitativa foi feita a partir de três imagens tomográficas, uma de cada um dos eixos ortogonais (eixo curto, horizontal e vertical longo), em sua porção média, dividindo-se o ventrículo esquerdo em dez regiões: anterior, antero-lateral, antero-septal, lateral, inferior, ínfero-lateral, ínfero-septal, septal, posterior e apical. Cada região foi classificada visualmente de acordo com o grau de captação de $^{123}\text{I-MIBG}$ (0= normal, 1= ligeiramente reduzida, 2= acentuadamente reduzida e 3= ausência de captação) - (MIYANAGA *et al.*, 1996) e estimado um percentual de acometimento da captação de $^{123}\text{I-MIBG}$ (FIG. 5).

O total de pontos obtidos nos dez segmentos foi dividido pelo total de pontos passíveis de serem atingidos (=30), que é a pontuação máxima possível e multiplicado por 100, permitindo uma estimativa em porcentagem do comprometimento da captação da $^{123}\text{I-MIBG}$.



Fonte: Miyanaga *et al.* (1996).

FIGURA 5 - Cortes tomográficos dos eixos horizontal longo, curto e vertical longo, em sua porção média, divididos em seis segmentos cardíacos. (A- anterior, AS- ântero-septal, AL- ântero-lateral, L- lateral, I- inferior, IL- ínfero-lateral, IS- ínfero-septal, S- septal, P- posterior, Ap- apical).

Os dados laboratoriais e os de imagem foram adquiridos com intervalo máximo de seis meses entre eles. Alguns pacientes necessitaram repetir o ECGA por interrupção temporária na produção da $^{123}\text{I-MIBG}$ pelo IEN/CNEN-RJ, em 2003.

4.6 Análise estatística

Os dados clínicos e resultantes da propedêutica realizada foram analisados utilizando-se o programa Excel (Windows XP) e o pacote estatístico SPSS versão 11.5 (SSPS Inc., Chicago, IL, USA). Em todos os casos considerou-se a menor que 0,05 como necessário para rejeição da hipótese nula.

As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência e as quantitativas contínuas pela média, desvio-padrão, mediana, 1º/3º intervalo interquartil e apresentadas no presente trabalho pela mediana para uniformização dos resultados obtidos com as variáveis de distribuição normal e aquelas sem tal distribuição. Testes de normalidade da distribuição das variáveis contínuas (Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk) e da homogeneidade das variâncias (Levene) foram realizados e, quando necessário, foram utilizadas transformações logarítmicas para a obtenção da distribuição normal e variância homogênea.

Variáveis com distribuição normal foram comparadas entre os grupos pelo teste F (ANOVA), com ajuste pelo teste de Bonferroni e Duncan para comparações múltiplas. Variáveis não normais receberam tratamento estatístico por métodos não-paramétricos: Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, sempre com ajuste para comparações múltiplas de Bonferroni e Duncan.

A correlação entre variáveis contínuas foi avaliada empregando-se os testes de Pearson e de Spearman para variáveis paramétricas e não-paramétricas, quando apropriado (ARMITAGE; BERRY, 1994; BAILAR III; SNEDECOR; COCHRAN, 1989).

5 RESULTADOS

5.1 Dados clínicos dos pacientes

Foram estudados 40 pacientes, sendo 15 (37,5%) do sexo masculino e 25 (62,5%) do sexo feminino e idade com mediana (1º/3º) de 14 (5-21) anos. Os dados destes pacientes foram analisados e serão apresentados de acordo com o tratamento instituído, em quatro grupos, a saber: conservador, diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), hemodiálise (HD) e transplante renal (TxR) assim caracterizados:

- grupo 1: sete pacientes em tratamento conservador para doença renal crônica (DRC); 100% do sexo feminino; medianas (1º/3º) de idade de 14 (12-18)anos; de peso de 37 (28-43)kg e de estatura de 140 (129-153)cm.
- grupo 2: cinco pacientes em DPAC; dois (40%) do sexo masculino e três (60%) do sexo feminino; medianas (1º/3º) de idade de 8,0 (6,0-12)anos; de peso de 20 (17-24)kg e de estatura de 109 (107-121)cm.
- grupo 3: 13 pacientes em HD; quatro (31%) do sexo masculino e nove (69%) do sexo feminino; medianas (1º/3º) de idade de 19 (16-21) anos; de peso de 42 (32-46)kg e de estatura de 154 (141-152)cm.
- grupo 4: 15 pacientes submetidos ao TxR; nove (60%) do sexo masculino e seis (40%) do sexo feminino; medianas (1º/3º) de idade de 13 (11-14)anos; de peso de 32 (24-38)kg e de estatura de 140 (123-144)cm.

A idade dos pacientes foi mais baixa, com significância estatística, nos pacientes submetidos ao DPAC ($p < 0,001$) em função de ser este o tratamento dialítico de eleição para os pacientes de baixa idade.

A etiologia da DRC foi bastante diversificada entre os pacientes estudados, identificando-se 16 diferentes doenças responsáveis pelo acometimento da função renal, apenas uma delas de natureza secundária (Lúpus Eritematoso Sistêmico), traduzindo a nosologia prevalente da população atendida nos ambulatórios da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). As causas de DRC foram agrupadas em glomerulopatias, tubulopatias, uropatias, doenças císticas e congênitas e de causa indeterminada.

A distribuição e a proporção de cada uma das causas da DRC foram, também, bastante diferentes entre os grupos. As doenças congênitas foram prevalentes no G1 e as tubulopatias no G4 embora as glomerulopatias tenham sido a principal causa de DRC em todos os grupos, exceto no G1. No entanto, não houve associação, com significância estatística, entre a etiologia da DRC e o tratamento instituído ($p = 0,182$).

A distribuição dos pacientes quanto à etiologia da DRC, de acordo com os grupos estudados, está sumarizada na TAB. 1 e a proporção entre as causas da DRC em cada um dos quatro grupos está representada no GRÁF. 1.

TABELA 1

Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da DRC, de acordo com os grupos estudados

Doenças renais responsáveis pela DRC	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
	(n = 7)	(n = 5)	(n = 13)	(n = 15)
	n(%)			
ATR	-	-	-	3 (20)
Displasia renal	2 (28)	-	-	1 (07)
DPAR	1 (14)	-	-	-
EFSG	-	3 (60)	1 (08)	2 (13)
EJUP	-	1 (20)	-	-
GNC	-	1 (20)	3 (22)	2 (13)
GN endo e extracapilar	-	-	1 (08)	-
GN membranoproliferativa	-	-	1 (08)	-
Indeterminada	-	-	1 (08)	-
LES	-	-	-	2 (13)
MMC	2 (28)	-	2 (15)	-
RVU	2 (28)	-	1 (08)	-
RVU+VUP	-	-	2 (15)	4 (27)
má-formação GU	-	-	1 (08)	-
Síndrome Fanconi	-	-	-	1 (07)

DRC: doença renal crônica; **Grupo 1:** tratamento conservador; **Grupo 2:** DPAC; **Grupo 3:** HD; **Grupo 4:** TxR; **n:** número de pacientes; **(%):** percentual de pacientes no grupo estudado; **ATR:** acidose tubular renal; **DPAR:** doença policística autossômica recessiva; **EFSG:** esclerose focal e segmentar dos glomérulos; **EJUP:** estenose da junção uretero-pélvica; **GNC:** glomerulonefrite crônica; **GN:** glomerulonefrite; **Indeterminada:** DRC de causa não esclarecida; **LES:** lúpus eritematoso sistêmico; **MMC:** meningomielocele; **RVU:** refluxo vésico-ureteral; **RVU+VUP:** refluxo vésico-ureteral secundário à válvula de uretra posterior; **GU:** trato geniturinário.

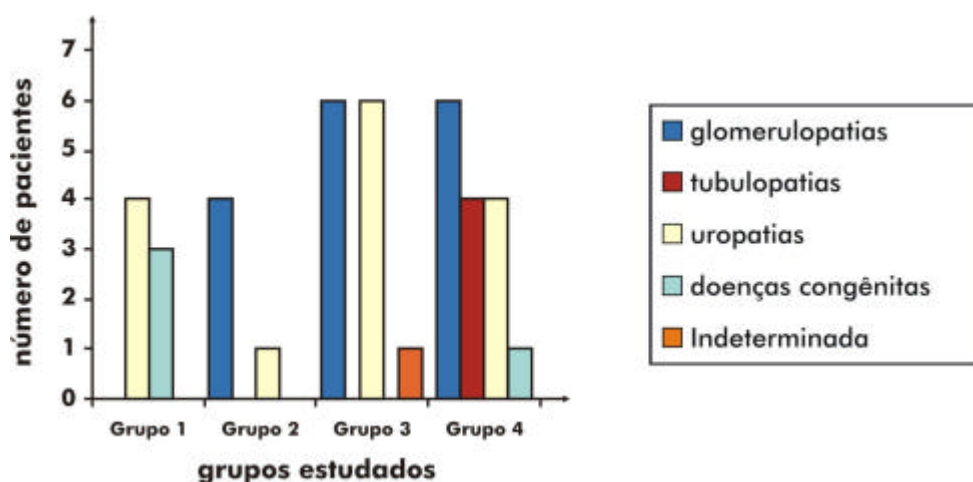


GRÁFICO 1 – Proporção entre as causas de DRC, de acordo com os grupos estudados.

Identificou-se 35 (87,5%) pacientes hipertensos, mantidos em uso de medicação anti-hipertensiva sem diferença entre os grupos quanto ao tipo, número e dose dos medicamentos anti-hipertensivos ($p=0,623$). Os esquemas terapêuticos em uso pelos pacientes hipertensos eram:

- a. bloqueadores de canais de cálcio (BCC): 16 pacientes;
- b. inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA): três pacientes;
- c. β -bloqueadores: um paciente;
- d. BCC + β -bloqueador: cinco pacientes;
- e. BCC + diurético: dois pacientes;
- f. BCC + iECA: quatro pacientes;
- g. BCC + β -bloqueador + iECA: dois pacientes;
- h. BCC + β -bloqueador + simpaticolítico: um paciente;
- i. BCC + β -bloqueador + iECA + simpaticolítico: três pacientes.

Apenas 5/35 pacientes - três (23%) do G3 e dois (40%) do G2 - mantinham os níveis pressóricos maiores ou iguais ao percentil 95 para a idade/estatura (insucesso terapêutico ou não adesão ao tratamento em 14,3% dos pacientes). Cinco (12,5%) pacientes eram normotensos e não tinham histórico de hipertensão arterial prévia e um deles, do G3, apresentava freqüentes episódios de hipotensão oligossintomática durante as sessões de HD, necessitando a infusão de líquidos por via venosa.

Os valores de mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$) da pressão arterial sistólica (PAS) foram de: 110 (100-115); 100 (100-128); 120 (120-130); 110 (100-110)mmHg e os valores de mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$) da pressão arterial diastólica (PAD) de 70 (65-75); 60 (60-79); 80 (80-90); 66 (40-78)mmHg, respectivamente, para G1, G2, G3 e G4. Os níveis pressóricos foram diferentes, com significância estatística, entre G1 e G3 e entre G4 e G3 para a PAS ($p=0,005$; $G1 < G3$

e $G4 < G3$) e, entre G1 e G3 para a PAD ($p=0,004$; $G1 < G3$), evidenciando a dificuldade de controle dos níveis pressóricos durante o tratamento hemodialítico. Ainda assim, após o TxR todos os pacientes permaneceram hipertensos embora com os níveis pressóricos controlados com o uso de medicação apropriada.

Os esquemas terapêuticos de imunossupressão para prevenção da rejeição, em uso pelos pacientes submetidos ao TxR, ao enxerto renal eram:

- a) prednisona + micofenilato mofetil + ciclosporina;
- b) prednisona + ciclosporina + azatioprina;
- c) prednisona + micofenilato mofetil + tacrolimus;
- d) prednisona + tacrolimus.

Durante o estudo, os pacientes encontravam-se em acompanhamento regular na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. O período de seguimento foi de 106 (81-121) meses para os pacientes do G1; 38 (26-53) meses para os do G2 e 115 (58-135) meses para os do G3; mantidos em tratamento de substituição dialítica por 26 (23-57) e 52 (17-92) meses, respectivamente. Os pacientes do G4 estavam em seguimento clínico pós-TxR há 35 (16-40) meses, embora tenham permanecido em tratamento dialítico antes de serem submetidos ao TxR por 59 (35-71) meses, sem diferença com significância estatística entre o tempo de diálise pré-TxR e o tempo de diálise do G3 ($p= 0,058$).

Os dados relativos ao tempo de duração da DRC, do tratamento dialítico e da realização do TxR quando do início deste estudo e os dados relativos ao controle da pressão arterial estão sumarizados na TAB. 2.

TABELA 2

Dados clínicos dos pacientes relativos aos tempos de DRC, de diálise, da realização do TxR e dos níveis pressóricos dos pacientes, de acordo com os grupos estudados

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (n= 7)	GRUPO 2 (n= 5)	GRUPO 3 (n=13)	GRUPO 4 (n=15)	"p"	
tDRC	106 (81-121)	38 (26-53)	115 (58-135)	83 (60-117)	0,096	-
tDiálise	-	26 (24-40)	52 (18-62)	59 (43-70)	0,058	-
tTx	-	-	-	35 (16-40)	-	-
PAS	100 (100-115)	100 (100-128)	120 (120-130)	100 (100-110)	0,005	G4<G3 G1<G3
PPAS	50 (42-70)	50 (45-95)	50 (60-93)	50 (42-62)	0,044	-
PAD	70 (65-75)	60 (60-79)	80 (80-90)	70 (60-70)	0,011 †	G4<G3 G1<G3
PPAD	70 (45-85)	55 (50-95)	85 (80-90)	60 (40-78)	0,034 †	G4<G3
Anti-hipertensivos	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-3)	1 (1-2)	0,623 †	-

Os valores foram expressos pela mediana (1º/3º quartil), exceto o uso de anti-hipertensivos expressos em quantidade numérica. A comparação das variáveis de distribuição normal foi feita pelo ANOVA, exceto † (variáveis de distribuição não normal) feita pelo teste de Kruskal-Wallis. As médias com significância estatística foram ajustadas pelo teste de Duncan, expresso pelos contrastes significativos entre os grupos; **Grupo 1 (G1):** tratamento conservador; **Grupo 2 (G2):** DPAC; **Grupo 3(G3):** HD; **Grupo 4(G4):** TxR; **tDRC:** tempo de doença renal crônica (meses); **tDiálise:** tempo de diálise (meses); **tTxR:** tempo de transplante renal (meses); **PAS:** pressão arterial sistólica (mmHg); **PPAS:** percentil da pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica (mmHg); **PPAD:** percentil da pressão arterial diastólica; **anti-hipertensivos:** número de medicamentos anti-hipertensivos em uso.

5.2 Achados laboratoriais

Os resultados laboratoriais, apresentados na TAB. 3, refletiram o comprometimento da função renal compatível com o estado clínico do paciente e portanto, com o tratamento instituído. Os pacientes do G1 apresentaram mediana (1º/3º) de creatinina sérica de 2,3 (1,4-3,9)mg/dl e de uréia de 88 (66-131)mg/dl, com valor estimado para a depuração de creatinina (ClCr) de 32 (19-35)ml/min. Esses pacientes não se apresentavam anêmicos (medianas de hemoglobina de 12,2mg/dl e de hematócrito de 35,2%) no entanto, os níveis de paratormônio (PTH) e de colesterol total estavam acima

dos limites da faixa de referência, de 305pg/dl e de 182mg/dl, respectivamente (faixa de referência para o PTH = 10 a 65pg/dl e de colesterol total < 160 mg/dl).

Os pacientes do G2 apresentaram mediana(1^o/3^o) para a creatinina sérica de 9,0 (8,5-9,4)mg/dl e de uréia de 94 (93-97)mg/dl, os do G3 de 11,6 (11,0-12,2)mg/dl de creatinina e 127 (115-141)mg/dl de uréia, diferentes entre si, com significância estatística apenas quanto os valores de creatinina ($p < 0,001$; $G2 < G3$). Os valores de hemoglobina também foram mais baixos nos pacientes em HD (G3) quando comparados aos do DPAC (G2), com significância estatística ($p < 0,001$; $G3 < G2$) assim como os níveis séricos de colesterol total ($p = 0,001$; $G3 < G2$) embora os valores do hematócrito não se mostraram diferentes nos grupos em tratamento dialítico ($G2,3 < G1,4$).

Os pacientes do G4 apresentaram valores de creatinina e de uréia mais baixos, com significância estatística, em relação aos demais grupos ($p < 0,001$; $G4 < G1 < G2 < G3$) assim como os do PTH, quando comparados aos do G3 ($p = 0,014$; $G4 < G3$). Os valores de hemoglobina foram maiores, com significância estatística, apenas em relação aos pacientes em HD ($p < 0,001$; $G3 < G1,2,4$) e, os do hematócrito maiores no G1 e no G4 em relação aos pacientes em diálise ($p < 0,001$; $G2,3 < G1,4$).

Na comparação entre grupos, não foi observada diferença quanto aos valores do produto cálcio e fósforo ($p = 0,224$).

TABELA 3

Achados laboratoriais dos pacientes de acordo com os grupos estudados

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (n=7)	GRUPO 2 (n=5)	GRUPO 3 (n= 13)	GRUPO 4 (n=15)		“p”
Hb (g/dl)	12,2 (11,8-12,9)	11,5 (10,7-11,6)	9,1 (8,1-10,3)	11,9 (11,1-12,3)	0,000	G3<G1,2,4 G2<G1
Hct (%)	35,2 (34,0-38,0)	31,3 (26,6-34,4)	26,5 (25,3-30,6)	36,3 (33,8-37,0)	0,000	G2,3<G1,4
Cr (mg/dl)	2,3 (1,4-3,9)	9,0 (8,5-9,4)	11,6 (11,0-12,2)	0,8 (0,6-0,8)	0,000	G4<G1<G2<G3
Ur (mg/dl)	88 (66-131)	94 (93-97)	127 (115-141)	37 (25-42)	0,000	G4<G1,2,3
ClCr (ml/min)	32 (19-35)	-	-	100 (83-114)	0,000	G1<G4 G2<G4 G3<G1 G2<G3
CaxP	38 (35-49)	45 (39-45)	40 (37-46)	44 (44-50)	0,224	-
PTH (pg/dl)	305 (120-433)	341 (279-369)	374 (286-835)	64 (41-97)	0,014	G4<G3
Colesterol (mg/dl)	182 (178-200)	279 (276-281)	135 (122-159)	164 (158-179)	0,001	G1<G2 G3<G2 G4<G2

Os valores foram expressos pela mediana (1º/3º quartil). O valor de “p” foi estimado pela comparação de médias (ANOVA) e, quando estatisticamente significativo, foi ajustado pelo teste de Duncan, expresso pelos contrastes significativos entre os grupos; **Grupo 1(G1)**: tratamento conservador; **Grupo 2(G2)**: DPAC; **Grupo 3(G3)**: HD; **Grupo 4(G4)**: TxR; **Hb**: hemoglobina; **Hct**: hematócrito; **Cr**: creatinina sérica; **Ur**: uréia sérica; **ClCr**: depuração da creatinina; **CaxP**: produto cálcio e fósforo; **PTH**: paratormônio; **colesterol**: colesterol total.

5.3 Achados ecocardiográficos

A alteração mais frequentemente descrita ao ecocardiograma foi hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) em grau leve, presente em 21/40 (52%) dos pacientes, correspondendo a 75 - 80% daqueles em tratamento dialítico. Insuficiência valvular mitral ou aórtica, associadas ou não à HVE, foram encontradas em 8/40 (20%) pacientes, todos previamente submetidos ao tratamento dialítico. A FEVE ao ecocardiograma estava dentro

da faixa de referência em todos eles, variando de 53 a 83%, sem diferenças com significância estatística entre os grupos estudados ($p=0,837$). Os dados relativos à análise ecocardiográfica de 36/40 (90%) pacientes estão sumarizados na TAB. 4. Quatro pacientes tiveram seu estudo ecocardiográfico realizado por diferente operador e foram excluídos desta análise embora apresentassem estes estudos normais.

Não encontramos associação entre a idade e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pelo ecocardiograma ($p=0,083$) ou pela cintilografia de perfusão miocárdica (^{99m}Tc -Tetrofosmin) – ($p=0,343$) ou com os parâmetros cintilográficos: captação miocárdica precoce ($p=0,505$), captação miocárdica tardia ($p=0,553$) e *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($p=0,920$). Também, não foi observada associação entre a presença de HVE (de grau leve) e os níveis séricos de hemoglobina ($p=0,070$) ou o tempo de diálise ($p= 0,585$).

TABELA 4

Parâmetros ecocardiográficos analisados, de acordo com os grupos estudados

Parâmetros ecocardiográficos	GRUPO 1 (n=6)	GRUPO 2 (n=5)	GRUPO 3 (n= 12)	GRUPO 4 (n=13)	“p”
HVE: n (%)	1 (17)	4 (80)	9 (75)	6 (46)	0,110
FEVE: (%)	63 (62-66)	64 (60-69)	61 (61-71)	66 (64-70)	0,837
Insuf. Mitral: n (%)	-	3 (70)	6 (50)	6 (46)	0,075
Insuf. Aórtica: n (%)	-	2 (40)	3 (25)	2 (15)	0,204

Os valores foram expressos pelo número e porcentagem de indivíduos (%) por grupo, exceto a **FEVE**, expressa pela mediana (1º/3º) em percentual. O valor de “p” foi estimado pelo teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas (HVE, Insuf. Mitral e Insuf. Tricúspide) e a comparação de médias foi realizada empregando-se o teste “F” (ANOVA); **Grupo 1:** tratamento conservador; **Grupo 2:** DPAC; **Grupo 3:** HD; **Grupo 4:** TxR; **HVE:** hipertrofia do ventrículo esquerdo; **FEVE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **Insuf. mitral:** insuficiência mitral; **Insuf. aórtica:** insuficiência aórtica.

5.4 Achados ao eletrocardiograma ambulatorial (ECGA - sistema “Holter”)

A análise do ECGA revelou a presença de arritmia cardíaca em nove (22,5%) pacientes, três (33%) do G4 e seis (67%) do G3. Os eventos arrítmicos mais frequentes foram as extra-sístoles, com mediana de 60 (12-8862) eventos, predominando as supraventriculares. Apenas um paciente pertencente ao G3 apresentou 8128 e 734 extra-sístoles supraventriculares e ventriculares, respectivamente, correspondendo ao paciente com maior número de eventos arrítmicos dentre os estudados.

Os valores da frequência cardíaca (FC) basal mensurados ao exame físico foram de 88 (80-98); 80 (70-89); 80 (72-86) e 80 (70-88)bpm, respectivamente, para G1, G2, G3 e G4, não diferentes entre os grupos estudados ($p = 0,227$). Os valores da FC mínima e máxima estimados pelo ECGA também não foram diferentes entre os grupos estudados ($p=0,086$) e ($p=0,586$), respectivamente.

A análise dos índices da VFC foi realizada, primeiramente, sem corrigir os valores para a faixa etária permitindo observar valores mais baixos para o componente de baixa frequência (LF) – e, que refletem principalmente a atividade do componente simpático - foram encontrados nos pacientes em HD quando comparados aos pacientes em tratamento conservador (G1), com significância estatística ($p= 0,040$) – (TAB.5). Posteriormente, excluiu-se os pacientes em DPAC pelo pequeno número de casos (apenas dois dos cinco pacientes deste grupo apresentavam o traçado eletrocardiográfico adequado para análise da VFC na menor FC) e pela sua baixa idade bastante discrepante em relação a dos pacientes dos demais grupos e corrigiu-se os dados para a faixa etária observando-se a manutenção da diferença entre eles.

TABELA 5

Comparação das variáveis do ECGA corrigidas para a idade, dos grupos 1, 3 e 4

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (n=7)	GRUPO 3 (n= 13)	GRUPO 4 (n=15)	“p”
SDNN	147,50 (88,00-186,25)	111,00 (90,50-146,50)	97,00 (89,00-129,00)	0,146
SDANN	126,00 (78,25-157,50)	94,00 (77,00-135,50)	82,00 (73,00-113,00)	0,213
rMSSD	47,00 (23,75- 65,00)	29,00 (21,00- 49,00)	47,00 (21,00- 53,00)	0,270
NNm	747,00 (674,00-826,25)	677,00 (627,00-828,50)	669,00 (636,00-742,00)	0,274
lnHF	7,38 (6,50- 8,09)	5,70 (4,55- 7,26)	7,52 (6,39- 7,95)	0,104
lnLF	7,02 (6,46- 7,82)	6,05 (4,67- 6,69)	6,03 (5,73- 7,45)	0,040 G3<G1
lnLF/HF	0,20 (-0,83- 0,23)	-0,14 (-1,09- 0,53)	-0,36 (-1,17- 0,07)	0,686

Os valores foram expressos pela mediana (1º/3º quartil) e a comparação de médias feita pelo teste ANOVA, corrigido para a idade e ajustados pelo teste de Duncan; **NNm**: média dos intervalos RR normais; **Grupo 1 (G1)**: tratamento conservador; **Grupo 3(G3)**: HD; **Grupo 4(G4)**: TxR; **SDNN**: desvio-padrão dos intervalos RR normais; **SDANN**: desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais de todos os segmentos de cinco minutos do traçado de 24 horas.; **rMSSD**: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais; **lnLF**: logaritmo do valor do componente de baixa frequência na FC mín.; **lnHF**: logaritmo do valor do componente de alta frequência na FCmín.; **lnLF/LF**: logaritmo da razão entre os valores mínimos do componente de baixa e alta frequência.

5.5 Achados à cintilografia de inervação miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (MIBG)

5.5.1 Avaliação funcional do componente simpático pela captação da ^{123}I -MIBG

A mediana dos valores encontrados para a captação precoce da ^{123}I -MIBG foi de 2,2 (1,9-2,3); 2,0 (2,0-2,2); 2,0 (2,0-2,2); 2,0 (1,9-2,2)% e para a captação tardia de 2,0 (1,9-2,2); 1,9 (1,6-2,0); 2,0 (1,8-2,2) e 2,2 (1,8-2,5)%, respectivamente, para G1, G2, G3 e G4. Os valores encontrados para a captação cardíaca precoce (Cp/Mp) e tardia (Ct/Mt) não foram diferentes entre os grupos ($p=0,624$) e ($p=0,227$). A análise comparativa da captação precoce e tardia da ^{123}I -MIBG entre os grupos estudados está ilustrada pelos GRÁF. 2 e 3.

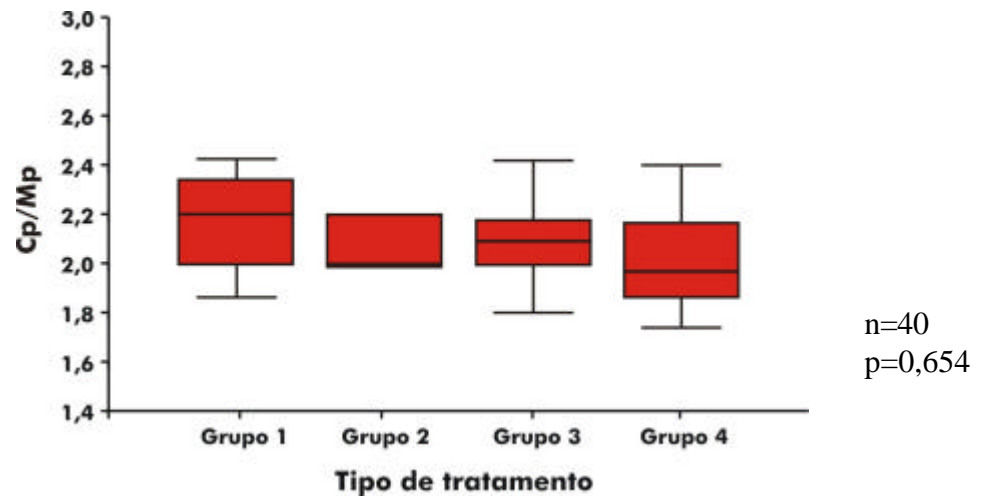


GRÁFICO 2 - Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG precoce (Cp/Mp) avaliada semiquantitativamente, nas imagens cintilográficas planares do tórax anterior, expressa pelo valor da mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$), de acordo com os grupos estudados.

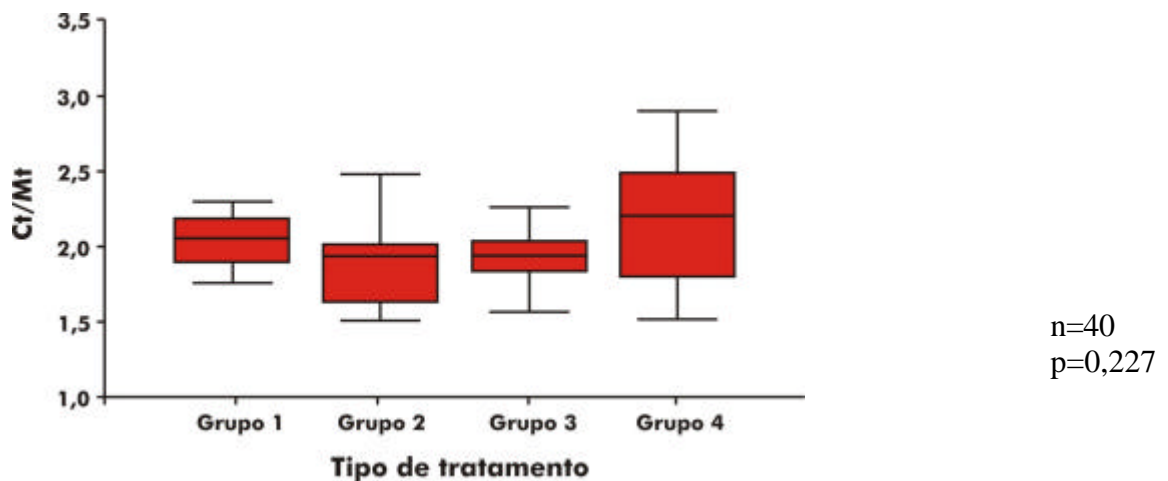


GRÁFICO 3 - Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG tardia (Ct/Mt) avaliada semiquantitativamente nas imagens cintilográficas planares do tórax anterior, expressa pelo valor da mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$), de acordo com os grupos estudados.

5.5.2 Avaliação funcional do componente simpático pelo *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG

Os grupos estudados apresentaram valores com mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$) para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG de 11 (9,0-14); 28 (21-33); 25 (15-27) e 12 (6,0-17)%, respectivamente, para G1, G2, G3 e G4. Os valores mais elevados foram observados nos pacientes em tratamento de substituição dialítica, estimados e expressos pela mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$) em 28 (21-33)% e 25 (15-27)%, respectivamente, para G2 e G3, diferentes daqueles estimados para os pacientes do G4, com significância estatística ($p=0,002$) – (GRÁF. 4).

O cálculo do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foi realizado com e sem correção para o decaimento do ^{123}I . Os valores com a correção foram 10% mais baixos, porém, não foi encontrada diferença quanto a associação entre o tipo de tratamento instituído e o *washout* cardíaco de ^{123}I -MIBG com e sem essa correção ($p=0,301$).

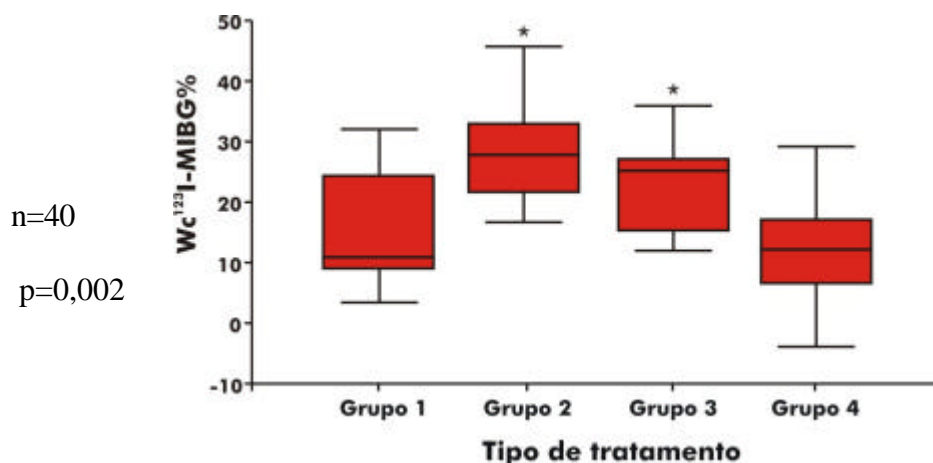
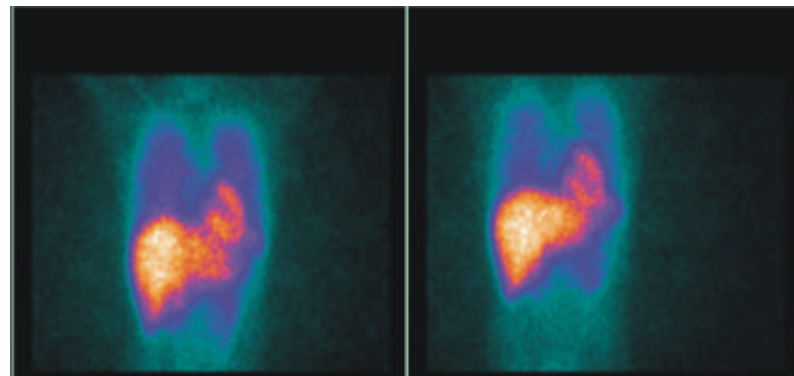


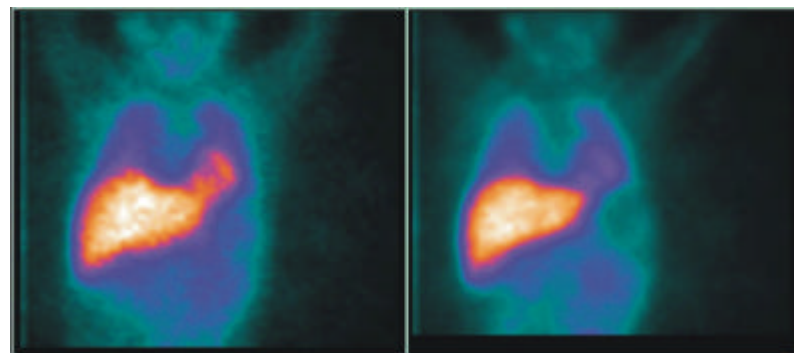
GRÁFICO 4 - *Washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%) estimado a partir das imagens planares anteriores do tórax de 15 minutos (preoces) e após 180 minutos (tardias), expressos pela mediana ($1^{\circ}/3^{\circ}$), de acordo com os grupos estudados.

Os pacientes do G4, exceto um, apresentaram valores positivos para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (sem correção para o decaimento radioativo do ^{123}I). Nesse paciente observou-se ausência de queda no valor da captação da ^{123}I -MIBG entre as imagens

precoces e tardias resultando em um valor negativo para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG de - 4,3%. O valor máximo para a mediana do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG encontrado nos demais pacientes foi de 45,4% e o mínimo de 2,1% (FIG. 6).



a) imagem precoce (15 min) e tardia (180 min) de paciente com $\text{Wc}^{123}\text{I} = 12\%$



b) imagem precoce (15 min) e tardia (180 min) de paciente com $\text{Wc}^{123}\text{I} = 45\%$

FIGURA 6 - Padrão cintilográfico de inervação cardíaca com *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%) de 12 e 45%, estimado a partir da análise semiquantitativa das imagens planares em projeção anterior do tórax aos 15 minutos (precoces) e após 180 minutos (tardias).

O valor estimado para o *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG, expresso pela mediana (1º/3º), foi de apenas 16 (8-25)% no G2 e de 26 (19-38), 25 (19-28) e 28 (22-30)%, respectivamente para G1, G3 e G4 e portanto, menores com significância estatística ($p = 0,03$) para o G2 quando comparados aos demais grupos. Ressalta-se que os valores do G2 foram mais baixos que os encontrados para o G3 embora sem significância estatística.

Um dos pacientes que apresentou menor *washout* pulmonar era portador de asma brônquica embora, sem manifestações clínicas pulmonares ou uso de medicação broncodilatadora.

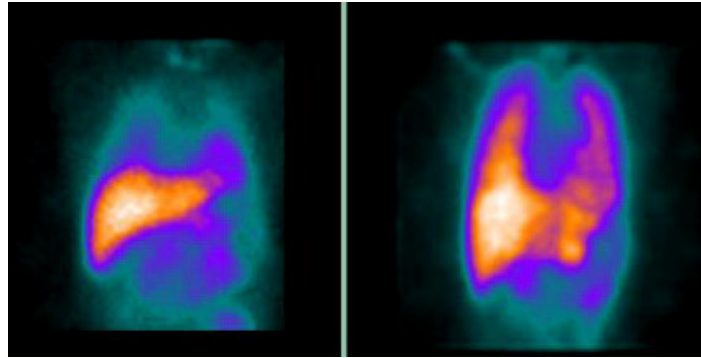


FIGURA 7 - Padrão cintilográfico de inervação cardíaca evidenciando em: a) adequado *washout* pulmonar da $^{123}\text{I-MIBG}$ ($\text{Wp}^{123}\text{I-MIBG} \%$) e em b) acentuada redução do $\text{Wp}^{123}\text{I-MIBG} \%$ nas imagens tardias (após 180 minutos).

Na TAB. 6., encontram-se os dados relativos à análise das imagens cintilográficas de inervação miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}$).

TABELA 6

Dados da cinética da ^{123}I -MIBG (captação cardíaca precoce e tardia), *washout* cardíaco e pulmonar da ^{123}I -MIBG% dos grupos estudados

Parâmetros Cintilográficos	GRUPO 1 (n=7)	GRUPO 2 (n=5)	GRUPO 3 (n= 13)	GRUPO 4 (n=15)	"p"	
Cp/Mp	2,2 (1,9-2,3)	2,0 (2,0-2,2)	2,0 (2,0-2,2)	2,0 (1,9-2,2)	0,654	-
Ct/Mt	2,0 (1,9-2,2)	1,9 (1,6-2,0)	1,9 (1,8-2,2)	2,2 (1,8-2,5)	0,227	-
Wc^{123}I-MIBG%	11 (9,0-24)	28 (21-33)	25 (15-27)	12 (6,0-17)	0,002	G4<G3 G1<G2 G4<G2
Wc^{123}Icor-MIBG%	0,6 (-1,4-14)	18 (11-23)	16 (9,0-13)	9 (-1,9-8,7)	0,002	G4<G3 G1<G2 G4<G2
Wp^{123}I-MIBG%	26 (19-38)	16 (8,0-25)	25 (19-28)	28 (22-30)	0,030	G2<G1 G2<G4
FEVEc%	66 (61-67)	67 (57-80)	61 (51-70)	65 (58-72)	0,463	-

Os valores foram expressos pela mediana (1^o/3^o quartil) e a comparação de médias feita pela ANOVA e, quando estatisticamente significativos, foram ajustado pelo teste de Duncan e expressos pelos contrastes significativos entre os grupos. **Cp/Mp**: razão coração/mediastino precoce (captação inicial); **Ct/Mt**: razão coração/mediastino tardia (captação tardia); **Wc ^{123}I -MIBG%**: *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, expresso em porcentagem; **Wc ^{123}I cor-MIBG%**: *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG corrigido para o decaimento do ^{123}I , expresso em porcentagem; **Wp ^{123}I -MIBG%**: *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG expresso em porcentagem; **FEVEc%**: fração de ejeção do VE estimada pelo método cintilográfico *gated*- SPECT e expressa em porcentagem.

5.5.3 Padrão de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) nos estudos tomográficos

A análise das imagens tomográficas da cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) evidenciou intensa captação do material pelo fígado e pelos pulmões, impossibilitando a interpretação das imagens dos eixos ortogonais em 6/40 (15%) dos pacientes. Os 34/40 (85%) pacientes analisados permitiram evidenciar uma distribuição homogênea do material pelas paredes do VE em 18/34 (53%) e heterogêneo, caracterizado pela presença de defeitos focais, em 16/34 (47%). Salienta-se ainda que o padrão heterogêneo (defeitos focais) predominou nos pacientes do G3 quando comparado aos do G1, com significância estatística ($p = 0,036$).

5.5.4 Análise comparativa das imagens de inervação e perfusão miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}/^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$)

As imagens de perfusão miocárdica ($^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$) em repouso evidenciaram um padrão de distribuição homogênea do material pelas paredes do ventrículo esquerdo (VE) em todos os pacientes afastando a possibilidade de infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio.

A análise comparativa das imagens de inervação e perfusão miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}/^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$) foi realizada em 30 pacientes e evidenciou redução da captação na porção mais basal do septo ventricular nas imagens de inervação quando comparadas às de perfusão miocárdica em todos os pacientes - (FIG. 8).

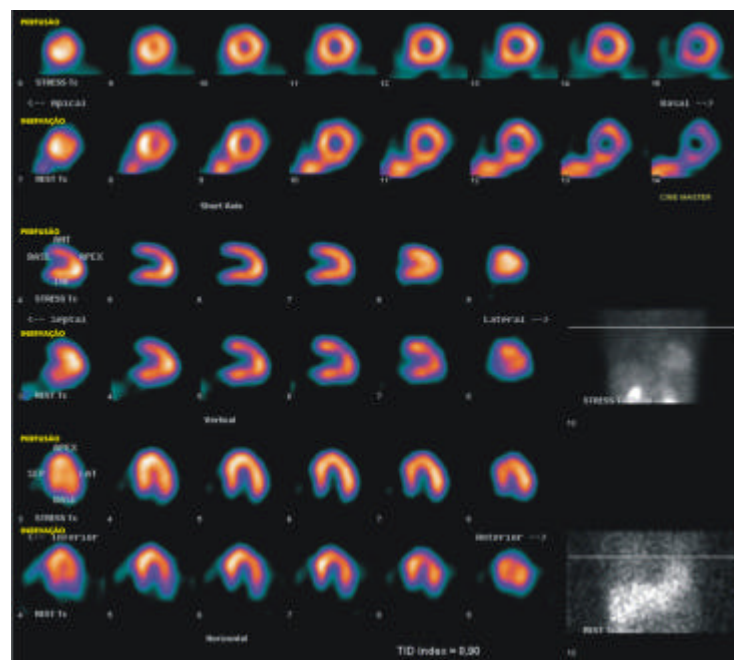


FIGURA 8 – Padrão cintilográfico de perfusão ($^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$) e de inervação miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}$) evidenciando redução da captação na porção mais basal da parede septal mais extensa nas imagens de inervação quando comparadas às de perfusão.

Os defeitos focais na parede apical do VE evidenciados nas imagens de inervação não foram visualizados nas imagens perfusionais e assim, foram caracterizados

como defeitos “não concordantes”. Exemplos de padrão cintilográfico normal e alterado pela presença de lesões focais “não concordantes”, evidenciado na análise comparativa das imagens de inervação/perfusão miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}/^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$), estão ilustrados na FIG. 9.

Quando considerada a análise da pontuação de comprometimento da captação regional da $^{123}\text{I-MIBG}$, observou-se acometimento discreto (6% de comprometimento) em seis pacientes, moderado (até 13% de comprometimento) em outros seis pacientes e, acentuado (até 20% de comprometimento) em quatro pacientes. Utilizando-se dessa pontuação para avaliação da hipocaptação regional, constatou-se que o percentual de acometimento foi maior nos grupos em diálise quando comparados ao G1 e G4 ($p= 0,037$), com contraste significativo entre o G3 em comparação ao G1 e G4 (GRÁF. 5).

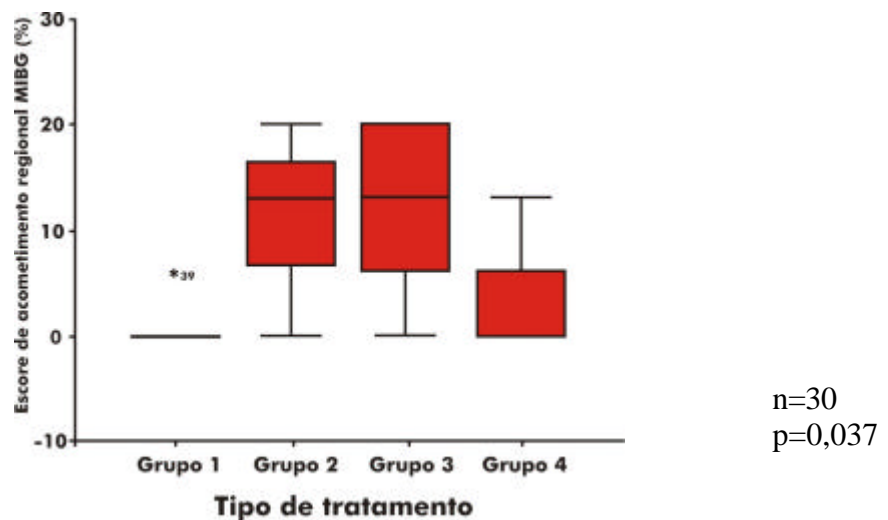
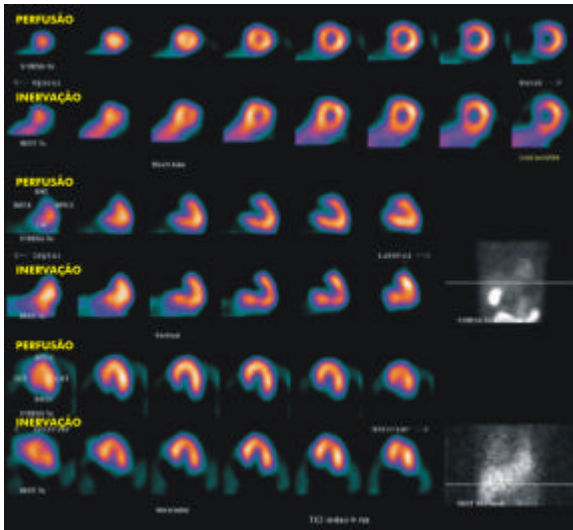
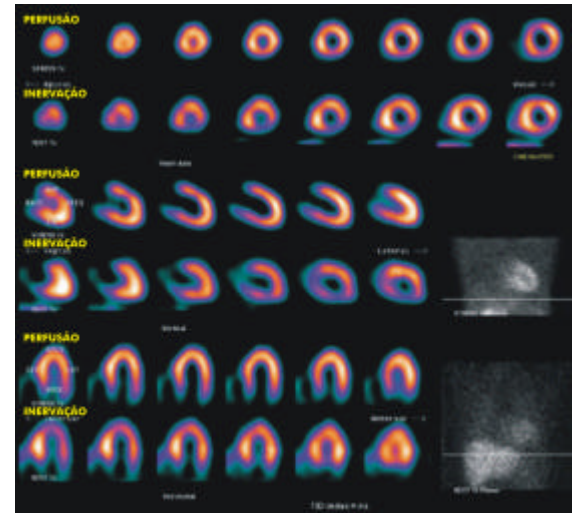


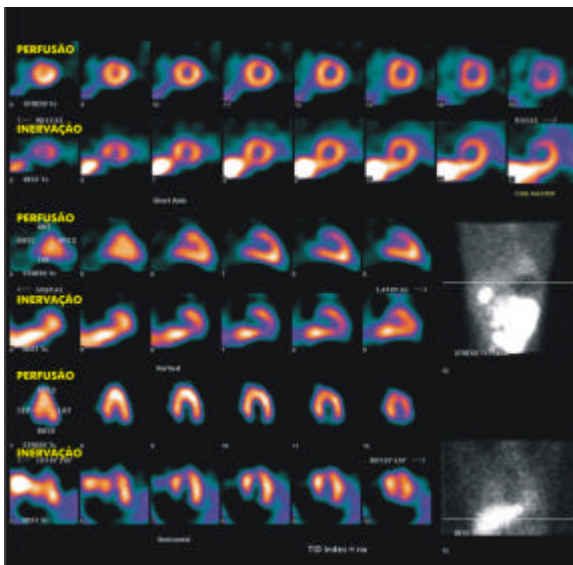
GRÁFICO 5 – Avaliação quantitativa do acometimento regional (escore) da captação da $^{123}\text{I-MIBG}$ expressos pela mediana (1º/3º), de acordo com os grupos estudados.



a) padrão de distribuição homogêneo (normal)



c) padrão de distribuição heterogêneo (defeito “não-concordante”)



b) padrão de defeito heterogêneo (defeito “não-concordante” – artefato?)

Cortes tomográficos nos três eixos ortogonais (curto, horizontal e vertical longos) de imagens cintilográficas de inervação/perfusão miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG}/^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$) evidenciado em: a) padrão de distribuição homogêneo (normal); b) padrão de defeito focal acometendo a parede ínfero-apical do VE “não concordante” com as imagens de perfusão; c) padrão de defeito focal acometendo a parede inferior do VE “não concordante” com as imagens de perfusão - artefato?

FIGURA 9 - Imagens cintilográficas de comparação do padrão de inervação/perfusão miocárdica ($^{123}\text{I-MIBG} / ^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$).

5.5.5 Estimativa da fração de ejeção do VE pelo método *gated* - SPECT nas imagens de perfusão miocárdica (^{99m}Tc -Tetrofosmin)

A FEVE foi estimada pelo método de Germano *et al.* (1994), adquirindo-se imagens tomográficas do coração sincronizadas ao ciclo cardíaco (*gated*-SPECT) conforme ilustrado na FIG. 11.

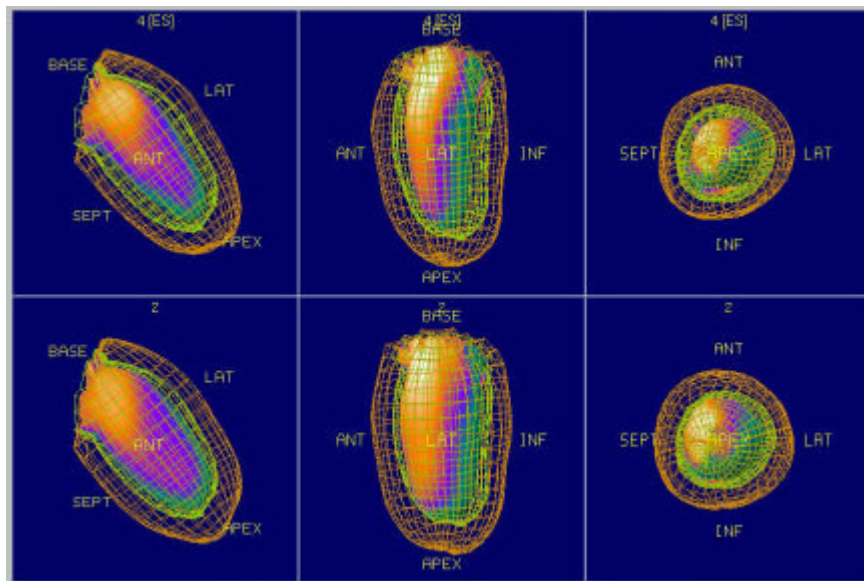


FIGURA 10 - Imagem de “malha” para visualização do coração em sístole e diástole (método *gated*- SPECT).

Os valores da FEVE, expressos pela mediana ($1^\circ/3^\circ$), foram de 66 (61-67); 67 (57-80); 61 (51-70) e 65 (58-72)%, respectivamente, para G1; G2; G3; G4, dentro da faixa de referência (acima de 45%) para todos os pacientes, sem diferença entre os grupos ($p=0,837$). A análise comparativa dos valores da FEVE estimada pela cintilografia de perfusão (^{99m}Tc -tetrofosmin, *gated*-SPECT) e pelo ecocardiograma evidenciou fraca associação e ausência de correlação entre os métodos na estimativa da FEVE (coeficiente de correlação – “ r ” = 0,14; $p = 0,483$), ilustrada pelo GRÁF. 6.

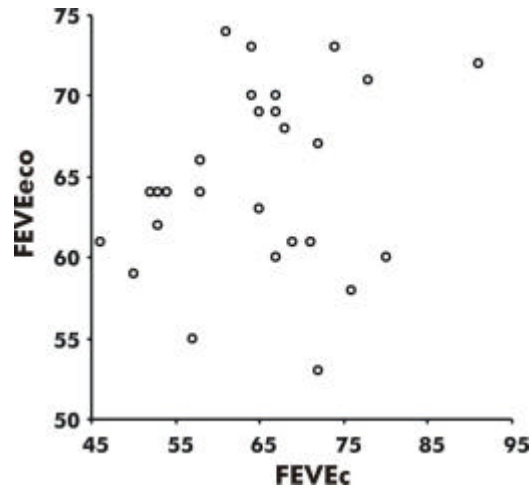


GRÁFICO 6 – Diagrama de dispersão dos valores da FEVE estimada pelo método ecocardiográfico (FEVEeco) e cintilográfico (^{99m}Tc -tetrofosmin, *gated*-SPECT) – (FEVEc), expressos em porcentagem.

5.5.6 Correlação entre as variáveis dependentes e o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG

Os níveis séricos do PTH apresentaram correlação positiva, com significância estatística, com os valores do Wc^{123}I -MIBG% ($r=0,40$; $p=0,037$), ilustrada pelo GRÁF. 7.

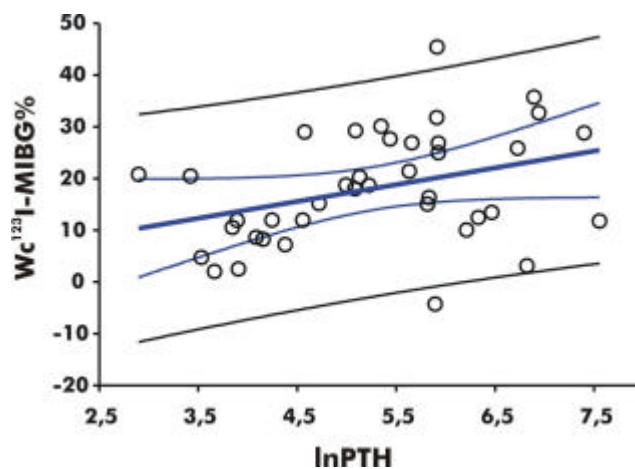


GRÁFICO 7 – Diagrama de dispersão dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (Wc^{123}I -MIBG%), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax da cintilografia de inervação miocárdica e os valores séricos de paratormônio (PTH), após transformação logarítmica e a respectiva reta de regressão linear.

Estabeleceu-se também correlação negativa e estatisticamente significativa ($r = -0,46$; $p = 0,005$) entre o valor estimado para a depuração de creatinina (CICr) e o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (GRÁF. 8).

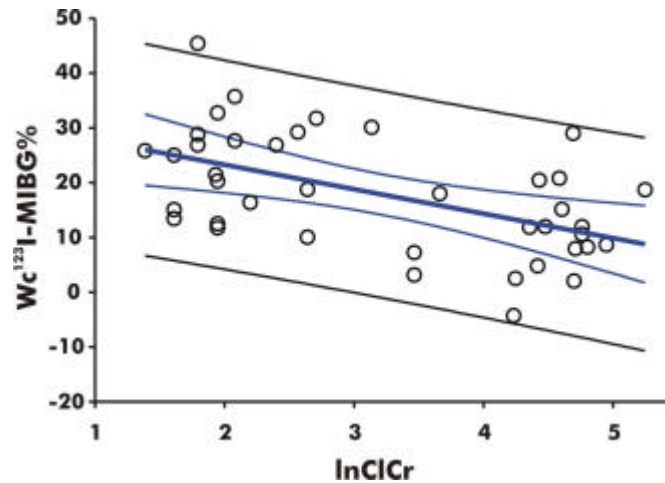


GRÁFICO 8 – Diagrama de dispersão dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($Wc^{123}\text{I-MIBG}\%$), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax, na cintilografia de inervação miocárdica e dos valores da depuração da creatinina (CICr) em ml/min, após transformação logarítmica e a respectiva reta de regressão linear.

Ressalta-se também, a evidência de associação, com significância estatística, entre o componente de baixa frequência (lnLF) e o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($p=0,034$), estabelecendo-se correlação negativa entre estes valores ($r = -0,36$, GRÁF. 9), após correção dos valores da VFC para a idade.

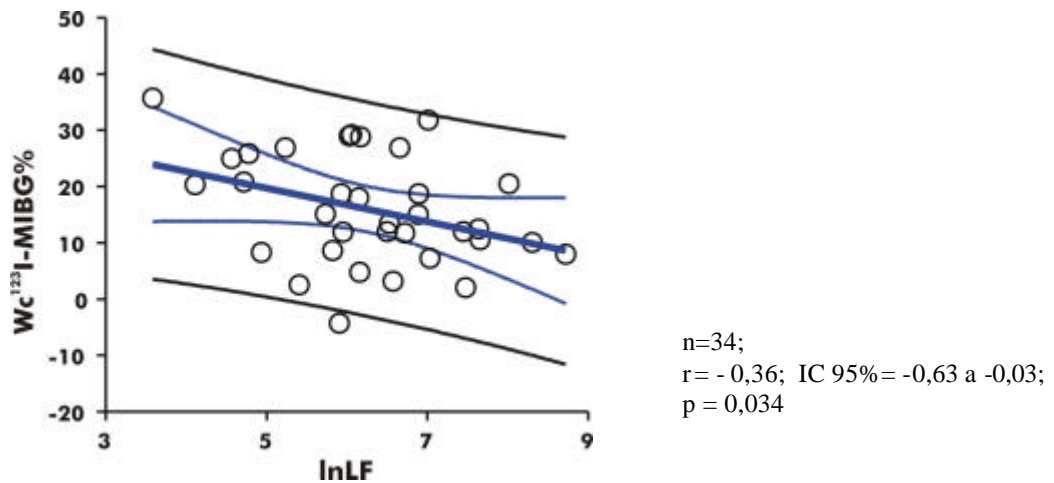


GRÁFICO 9 – Diagrama de dispersão dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($W_c^{123}\text{I}$ -MIBG%), estimados a partir das imagens planares anteriores do tórax, na cintilografia de inervação miocárdica e dos valores do componente de baixa frequência na menor frequência cardíaca ($\ln\text{LF}$) e a respectiva reta de regressão linear .

5.5.7 Associações entre variáveis clínicas e as variáveis dependentes

Quando analisadas as características clínicas, observou-se associação, com significância estatística, entre a variável “sexo” e o tipo de tratamento instituído ($p=0,053$), uma vez que 100% dos pacientes em tratamento conservador (G1) eram do sexo feminino. Foi observada também, associação com significância estatística, entre sexo (feminino) e algumas variáveis dependentes, como o índice da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) SDANN ($p=0,039$) mas não com outros índices de VFC, como SDNN ($p=0,341$), rMSSD ($p=0,399$) e LF/HF mínimo ($p=0,396$) e com os parâmetros cintilográficos: captação miocárdica precoce ($p=0,002$), tardia ($p=0,001$) e não com *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($p=0,340$).

Não foi observada associação entre a variável independente “idade” e as variáveis dependentes exceto, quanto aos índices da VFC sabidamente dependentes da idade.

6 DISCUSSÃO

6.1 Importância epidemiológica da doença renal crônica (DRC)

A atuação da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) na assistência aos portadores de DRC privilegia a prevenção da progressão da doença renal (ambulatório de tratamento conservador para DRC), em concordância com a tendência mundial de investir agressivamente na prevenção primária e secundária dessa doença (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION-DIALYSIS OUTCOMES QUALITY INITIATIVE, 2002; NICKOLAS *et al.*, 2004). Suas atividades se estendem aos tratamentos de substituição da função renal dialítica e de transplante renal (TxR), resultado obstinado do trabalho de uma equipe com características multidisciplinares. Ainda assim, o que se observa, é a inexorável evolução para o estágio terminal da DRC.

Atualmente, estão sob os cuidados da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG cerca de 230 pacientes (aproximadamente, 150 em tratamento conservador, 20 em hemodiálise (HD), 20 em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e 40 em acompanhamento após a realização do TxR, considerando-se todos os estágios da DRC. Apesar da demanda reprimida por escassos recursos humanos para atender a todo o estado de Minas Gerais, cerca de 10 (5%) novos casos são admitidos anualmente, refletindo o que ocorre em países como Estados Unidos e Inglaterra, onde a incidência da doença vem aumentando 5 a 8% ao ano, acreditando-se que venha a assumir proporções epidêmicas nas próximas décadas (MEGUID EL NAHAS; BELLO, 2005). O assunto foi motivo do “The Nephrology Forum: Chronic renal disease: a growing problem” em 2003 (KASKEL,

2003). Ressalta-se, ainda, que as estimativas para as taxas de prevalência da DRC não englobam os pacientes nos estágios pré-dialíticos, cerca de 50 vezes a de pacientes em diálise (KOHLAGEN; KELLY, 2003; MEGUID EL NAHAS; BELLO, 2005).

Apesar de todas as melhorias nas condições do tratamento hemodialítico, da instituição do DPAC e da diálise peritoneal automatizada (DPA) como opções terapêuticas e do emprego das novas drogas anti-hipertensivas ocorridas nos últimos 20 anos, a taxa de morbimortalidade cardiovascular continua alta entre os pacientes dos países em desenvolvimento assim como nos Estados Unidos (KOHLAGEN; KELLY, 2003). Neste último, apesar de todas as estratégias para reduzir a mortalidade cardiovascular (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Task Force on Cardiovascular Disease, 1998) e dos grandes investimentos financeiros (mais de 14 bilhões de dólares/ano) no tratamento de substituição da função renal, a mortalidade persiste elevada, cerca de 10 a 30 vezes a da população geral, para pacientes adultos em tratamento dialítico e duas vezes para os submetidos ao TxR, respectivamente (SARNAK; LEVEY, 2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004; FRANKEL; BROWN; WINGFIELD, 2005). Quando considerada a população pediátrica, os resultados não são mais animadores, encontrando-se taxas de morbimortalidade cardiovascular muito elevadas (30 a 40%) na DRC (USRDS, 1998a). Embora o número de publicações sobre a população pediátrica portadora de DRC seja baixo, a relevância da morbimortalidade cardiovascular é expressiva e foi assinalada há vários anos, a exemplo do estudo de Ehrich *et al.* (1992), que descreveram índices de mortalidade cardiovascular de 51% para pacientes pediátricos em hemodiálise e 37% para aqueles após o TxR.

A avaliação do comprometimento cardiovascular dos pacientes da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG, não publicada, constatou que 75% das crianças e adultos jovens portadores de DRC apresentaram alterações cardiovasculares como:

hipertensão, cardiomegalia, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), disfunção ventricular e valvular adquiridas por vezes manifestadas precocemente nas fases pré-dialíticas, reproduzindo as taxas de morbimortalidade descritas por outros autores (GREAVES; SHARPE, 1992; CAMPESE; KOSOGOV; KOSS, 1995; USRDS, 1998c; TORY *et al.*, 2001; CHAVERS *et al.*, 2002; WEINER *et al.*, 2004). Mais preocupante ainda é que a doença cardiovascular (DCV) persiste como a principal causa de morbimortalidade após o TxR (SARNAK, LEVEY, 2000; McCULLOUGH, 2004; WEINER *et al.*, 2004). A piora da DCV durante o tratamento dialítico e a grande instabilidade hemodinâmica verificada imediatamente após o TxR, mesmo quando bem sucedido, traduzem a importância do problema nesses pacientes.

A relevância desses achados, o pequeno número de referências sobre o tema especialmente, em crianças estimulou a realização de estudos sistematizados e a efetiva implantação de uma linha de pesquisa para DRC na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFG, acirrou a discussão quanto à necessidade de avaliação cardiológica periódica destes pacientes e reforçou a importância do trabalho multidisciplinar, o que este estudo espera indiretamente impulsionar - proposta esta comum a outros pesquisadores que acreditam na atividade conjunta de nefrologistas e cardiologistas como a mais adequada para a DRC (FRANKEL; BROWN, WINGFIELD, 2005).

6.2 A escassez de estudos empregando o método cintilográfico na avaliação do papel da disfunção autonômica na DCV da DRC

Estudos cintilográficos de inervação miocárdica empregando a metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³iodo (¹²³I-MIBG) na avaliação da disfunção

autônoma cardíaca em portadores de DRC são escassos. No período de 1989 a 2004, foram publicados apenas cinco artigos sobre a cardiopatia da DRC em adultos avaliada pelo método cintilográfico (^{123}I -MIBG) - (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004), apenas dois deles utilizando a técnica tomográfica (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000). Na literatura, são inúmeros os trabalhos sobre o uso desse método na avaliação da cardiopatia isquêmica, dilatada e diabética e após o transplante cardíaco, inclusive em crianças (MERLET *et al.*, 1992; HENDERSON *et al.*, 1988; MAUNOURY *et al.*, 2000; YAMADA *et al.*, 2003; SCOTT; KENCH, 2004; WATANABE; FUKUCHI; ECHIGO, 2004).

Os cinco estudos acima citados que usaram a cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) envolveram ao todo 308 pacientes (61 pacientes/estudo) nos vários estágios da DRC, inclusive após TxR. No presente estudo, o poder estatístico da amostra ficou comprometido pela análise em separado dos pacientes em quatro grupos, de acordo com o tratamento instituído, pela perda de 16 pacientes pré-selecionados e pela delimitação da faixa etária (6-21 anos), excluindo os pacientes de baixa idade portadores de displasia renal congênita, causa importante de DRC em nosso serviço. A ausência de um grupo controle talvez tenha sido a maior limitação do presente estudo, impedindo a definição de uma faixa de referência para os parâmetros estudados, permitindo apenas a comparação entre os grupos avaliados.

Na análise dos trabalhos (21) realizados entre 1987 e 2004, em adultos portadores de DRC a respeito deste tema e empregando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a média de pacientes por estudo foi de 34. Apenas, dois autores (HATHAWAY *et al.*, 1998; TAMURA *et al.*, 1998) registraram maior número de pacientes (272 e 187, respectivamente). Embora, tenhamos considerado que constituir um grupo controle para a análise da VFC seria útil na análise dos dados do eletrocardiograma

ambulatorial (ECGA), a quantidade de variáveis nos fez entender que esses parâmetros poderiam fazer parte de outro estudo na mesma linha de pesquisa. Quanto aos estudos cintilográficos, a administração de material radioativo a crianças saudáveis não seria razoável, envolvendo questões éticas difíceis de serem aceitas. Ainda assim, encontra-se publicado estudo empregando a ^{123}I -MIBG em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada e também em crianças normais (grupo controle) todas na mesma faixa etária (até 14 anos), sem uma clara justificativa para o uso de material radioativo em crianças saudáveis (MAUNOURY *et al.*, 2000).

6.3 Os métodos empregados na avaliação da disfunção simpática cardíaca

6.3.1 A VFC para avaliação da disfunção autonômica cardíaca

Um fator determinante na escolha da análise da VFC para avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco foi seu reconhecimento como método simples, não invasivo, quantitativo, acurado e bem tolerado pelos pacientes (mesmo quando são obtidos registros longos de 24 horas). Além disso, este método é capaz de: avaliar a função autonômica cardíaca em uma variedade de condições clínicas (NOTARIUS; FLORAS, 2001); identificar alterações precoces do SNA; avaliar quantitativamente a progressão da doença cardiovascular e a eficácia terapêutica (GOTO *et al.*, 1997; BONADUCE *et al.*, 1999) e de identificar pacientes (pediátricos e adultos) de alto risco para eventos cardiovasculares (KLEIGER *et al.*, 1987; NOTARIUS; FLORAS, 2001).

Foi também, fator decisivo para o emprego da VFC a complexidade na realização dos testes clínicos. Treinar o paciente para realizar seis inspirações por minuto,

realizar uma expiração forçada de 40mmHg por 15 segundos e manter um terço da força máxima de contração da mão por no mínimo três minutos não são procedimentos de simples realização pelos pacientes do estudo. Conectar o ECGA ao paciente, por 24 horas, mantendo suas atividades de rotina nos pareceu mais exequível. Ressalta-se que o único estudo sobre disfunção autonômica cardíaca na população pediátrica portadora de DRC (média de idade de $15,3\pm 4,8$ anos), realizado por Tory *et al.* (2001), adotou testes clínicos sem qualquer referência a dificuldades na sua execução.

Outro aspecto de fundamental importância nessa tomada de decisão foi a baixa sensibilidade e a inconsistência dos testes clínicos na definição das alterações do simpático, relatadas por Robinson e Carr (2002) em artigo de revisão de 18 publicações do período de 1975 a 2002 sobre disfunção autonômica cardíaca empregando testes clínicos em pacientes adultos portadores de DRC (APÊNDICE A). A sensibilidade para a detecção de alterações do simpático pelos testes clínicos (estímulo provocado pelo frio, teste de exercício isométrico - *hand-grip* e resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial ao teste de inclinação - *tilt* teste) é considerada insuficiente para avaliação do componente simpático (MIYANAGA *et al.* 1996; ROBINSON; CARR, 2002; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

Não há dúvidas quanto às vantagens da análise da VFC, dentre os métodos não invasivos, para a avaliação do SNA (KLEIGER *et al.* 1987; BIGGER, 1992; MALIK; CAMM, 1993; LOMBARDI *et al.*, 2002) a despeito da incompleta compreensão do significado fisiológico de seus parâmetros, sabe-se que são capazes de adequadamente prever o risco global de mortalidade e de arritmias após infarto agudo do miocárdio (IAM) e na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) posteriormente, também confirmado para outras doenças como diabetes *mellitus* e a DRC (MALIK; WINNEY; EWING, 1986; MALLAMACI *et al.*, 1986). O grande número de publicações nos últimos 20 anos, a padronização da metodologia de análise e a disponibilização de sistemas comerciais

tornaram o método acessível na prática médica (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Task force; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELETROPHYSIOLOGY, 1996).

É sabido no entanto que o método apresenta limitações na diferenciação entre alterações anormais da modulação simpático-parassimpático e aquelas ocorridas em função da idade, decorrentes da progressiva maturação do SNA na faixa etária pediátrica (ROMANO *et al.*, 1988; AKINCI *et al.*, 1993; YERAGANI, 1994; FINLEY, 1995; YERAGANI *et al.*, 1997; MASSIN; BERNUTH, 1997; GOTO *et al.*, 1997; MASSIN; DERKENNE; VonBERNUTH, 1999; NOTARIUS; FLORAS, 2001). Esta limitação é de relevância no presente estudo por ser a sua casuística composta por crianças e adolescentes de ampla faixa etária e com grande variância entre os grupos estudados ainda assim, esta opção foi feita por ser o nosso objetivo identificar diferenças do comportamento da VFC entre os grupos estudados e não o de definir um padrão de normalidade, limitação deste estudo pela falta de grupo controle.

De acordo com Jassal; Douglas; Stout (1998), a prevalência da disfunção autonômica cardíaca na DRC é alta, acometendo cerca de 24 a 55% dos pacientes, embora esses valores reflitam não somente o emprego de diferentes metodologias, mas também a falta de consenso na definição de disfunção autonômica, os diferentes estágios da DRC e as limitações diagnósticas dos testes clínicos até então adotados.

O comprometimento do componente simpático na DRC foi descrito apenas recentemente, através da análise da VFC (VITA *et al.*, 1999) – (APÊNDICE B). Alguns trabalhos prévios utilizando testes clínicos e farmacológicos fizeram menção à sua participação na disfunção autonômica cardíaca (CAMPESE *et al.*, 1981; HEIDBREDER, SCHAFFERHANS; HEIDLAND, 1985; BONDIA *et al.*, 1988; VITA *et al.*, 1989; KURATA *et al.*, 1995; JASSAL *et al.*, 1997), contestada por um igual número de

pesquisadores que atribuíam as alterações do SNA na DRC às alterações na sensibilidade dos barorreceptores ou do parassimpático (NAIK *et al.*, 1981; ZOCCALLI; CICCARELLI; MAGGIORI, 1982; MALLAMACI *et al.*, 1986; AGARWAL *et al.*, 1991).

Os barorreceptores foram primeiramente investigados por refletirem a integridade do SNA e as alterações de sua sensibilidade foram atribuídas à disfunção autonômica na DRC. Considerando-se nove artigos publicados entre 1972 e 2001 (APÊNDICE C) sobre o acometimento dos barorreceptores na DRC, inclusive após o TxR (GERHARDT *et al.*, 1999), todos confirmaram alteração de sua sensibilidade, exceto Bald *et al.* (2001) *apud* Robinson e Carr (2002), que estudaram 20 crianças em hemodiálise e 20 na fase pré-dialítica. Infelizmente, por esse estudo corresponder a apenas uma citação no referido artigo, outros dados não estão disponíveis para análise. Alguns autores salientaram o acometimento precoce do parassimpático ainda na fase pré-dialítica da DRC (CAMPESE *et al.*, 1981; HEIDBREder, SCHAFFERHANS; HEIDLAND, 1985). No entanto, foram os estudos de Akselrod *et al.* (1987) através da análise da VFC que evidenciaram o acometimento concomitante do componente parassimpático e simpático do SNA na DRC. Posteriormente, Vita *et al.* (1999) descreveram que este acometimento é mais extenso e ocorre mais precocemente que o inicialmente estimado.

Paralelamente à realização dessas pesquisas, outras 17 empregando testes clínicos e farmacológicos para avaliação do componente parassimpático foram acordadas quanto ao acometimento do SNA parassimpático, exceto o de Heber *et al.* (1989), provavelmente pelo pequeno número da amostra (10 pacientes) - (APÊNDICE D).

6.3.2 Cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG)

Os estudos cintilográficos cardíacos utilizando a ^{123}I -MIBG estão restritos à pesquisas tanto em humanos como em animais, devido às dificuldades para seu uso clínico rotineiro, em função da complexa marcação da metaiodobenzilguanidina (MIBG), dos custos e da pouca disponibilidade ^{123}i odo (^{123}I) - (DEPUEY *et al.*, 1998). Apesar destes fatos, é crescente o número de publicações a respeito da exequibilidade e utilidade da ^{123}I -MIBG em investigações sobre a inervação simpática cardíaca em diferentes doenças, como: miocardiopatias dilatadas, isquêmicas e hipertróficas; hipertensão arterial; diabetes *mellitus*; DRC e hipotireoidismo (DEPUEY *et al.*, 1998; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

A metaiodobenzilguanidina marcada com ^{131}i odo (^{131}I -MIBG) é adotada desde longa data no nosso meio para diagnóstico e terapêutica dos tumores neuroendócrinos (WIELAND *et al.*, 1981). No entanto, a produção nacional do ^{123}I -MIBG só teve início em 2001, com a instalação de dois ciclotrons de maior potência, um na cidade do Rio de Janeiro e outro em São Paulo, exigindo a implantação de estratégias para comercialização em outras cidades do País devido à pequena meia-vida do radioisótopo. Dificuldades para obtenção de ^{123}I -MIBG não ocorrem apenas no Brasil ou em regiões fora do eixo Rio-São Paulo, mas também nos Estados Unidos, exceto na Europa, onde é rotineiramente comercializada e no Japão, onde é usualmente empregada na prática clínica (DEPUEY *et al.*, 1998; SCOTT; KENCH, 2004). Acredita-se que a realização de estudos multicêntricos e análises de viabilidade econômica, capazes de definir adequadamente o papel do método cintilográfico (^{123}I -MIBG) na estratificação de risco de morte súbita por arritmias e na avaliação terapêutica dos pacientes, determinarão a sua efetiva aplicação na prática clínica. Avanços tecnológicos como os novos métodos de correção da atenuação, do “espalhamento” da radiação e o desenvolvimento de análogos da MIBG capazes de se

ligarem ao ^{99m}Tc metaestável (^{99m}Tc) serão importantes para o emprego generalizado do método (DEPUEY *et al.*, 1998; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

O protocolo de aquisição das imagens cintilográficas, no presente estudo seguiu o descrito pela ampla maioria dos autores, utilizando-se colimador de baixa energia e alta resolução (HENDERSON *et al.*, 1988; MIYANAGA *et al.*, 1996; AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY, 1999). Os colimadores de média energia proporcionam imagens de melhor qualidade em função da blindagem dos fótons de 400 keV do ^{123}I (INOUE *et al.*, 2003), porém não estão disponíveis na maioria dos serviços de Medicina Nuclear. Não foram empregados, também, métodos de correção da atenuação da radiação, pela falta de validação de algoritmos para o ^{123}I , em concordância com a grande maioria dos estudos publicados (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000; PATEL; ISKANDRIAN, 2002; SOMSEN *et al.*, 2004).

A maioria dos trabalhos que adotam a ^{123}I -MIBG não realiza correção da taxa de contagens radioativas em função do decaimento do ^{123}I , considerada por alguns autores como extremamente teórica para ser aplicada à estimativa de um *washout* biológico, acreditando-se, inclusive, que resulte em maior variabilidade interobservador (SOMSEN *et al.*, 2004). No presente estudo, o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foi estimado com e sem correção do decaimento do ^{123}I , obtendo-se valores cerca de 10% mais baixos com o primeiro método, sem diferença nos resultados obtidos ($p = 0,301$), de maneira semelhante ao descrito por Somsen *et al.* (2004).

Considerando-se que os métodos de avaliação da cinética dos radiofármacos nos organismos são de baixa reprodutibilidade, foram adotadas as seguintes medidas objetivando minorar essa situação: a mensuração das regiões de interesse (RIs) foi obtida a partir das imagens planares anteriores do tórax e não das oblíquas anteriores; padronizou-se o tamanho e a posição da região de interesse (RI) do mediastino e, prolongou-se o

tempo de aquisição tomográfica (40segundos/imagem) a fim de aumentar a estatística das contagens.

Embora, o emprego da ^{123}I -MIBG não seja rotineiro é considerado um método refinado na avaliação da disfunção autonômica, ainda assim as imagens obtidas empregando-se emissores de pósitrons (*positron emission tomography* - PET) são as consideradas “padrão-ouro” decorrente das vantagens que apresentam sobre as imagens tomográficas (*single photon emission computer tomography* – SPECT) com ^{123}I -MIBG, resultado da alta qualidade das imagens (melhor resolução espacial e temporal) e da maior especificidade dos radiotraçadores utilizados, que permitem estudar os receptores pré e pós-sinápticos, simpáticos e parassimpáticos (PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Até a conclusão do presente estudo, a obtenção de imagens pela tecnologia PET não se encontrava disponível em Belo Horizonte, estando em andamento o projeto de instalação de um ciclotron no Centro de Desenvolvimento Tecnológico (CDTN/CNEN) localizado no Campus da Pampulha da UFMG. Também, ainda não existem nesta cidade equipamentos adequados para trabalhar com a tecnologia PET.

A cintilografia de inervação miocárdica com ^{123}I -MIBG é um método de reconhecido valor nos estudos da disfunção autonômica cardíaca por ser método de investigação direto e não invasivo, pela sua precocidade diagnóstica mesmo em pacientes assintomáticos e por estar relacionado a índices de sobrevida e de prognóstico (DEPUEY *et al.*, 1998; PATEL; ISKANDRIAN, 2002). No estudo de Arimoto *et al.* (2004), valores para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG de 17,1% mensurados na fase aguda da ICC foram adequadamente capazes de estratificar os pacientes em alto e baixo risco para eventos cardiovasculares.

Os traçadores pré-sinápticos utilizados na aquisição PET são verdadeiros neurotransmissores e não análogos como a ^{123}I -MIBG, apresentando mais especificidade e

afinidade pelo mecanismo de captação do “tipo1” e pelo armazenamento nas vesículas pré-sinápticas. Os radiotraçadores pré-sinápticos simpáticos disponíveis até o momento são a ^{11}C -metahidroxiefedrina, ^{11}C -epinefrina e ^{18}F -fluorodopamina (CALDWELL *et al.*, 1998; BENDEL; SCHWAIGER, 2004). Os pós-sinápticos estão ainda restritos a laboratórios de pesquisa (CALDWELL *et al.*, 1998; BENDEL; SCHWAIGER, 2004). A obtenção de traçadores específicos para o estudo dos receptores pré-sinápticos parassimpáticos enfrenta dificuldades técnicas como: mecanismo de captação e armazenamento altamente específicos para a acetilcolina, degradação rápida das substâncias colinérgicas e a baixa densidade dos receptores parassimpáticos no miocárdio.

As vantagens das imagens PET sobre as SPECT estão nas características dos radiotraçadores adotados e na qualidade das imagens. Os traçadores SPECT permitem avaliar apenas o simpático, são inespecíficos e têm meia-vida mais longa. A análise no sistema PET é facilitada pela melhor resolução espacial (maior taxa de contagens) e por permitir correção da atenuação pelo pulmão (PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Em termos de logística, no entanto, envolve tecnologia mais cara, pouco disponível e a necessidade da proximidade de um ciclotron para a produção de radiotraçadores de meia-vida muito curta, ainda não disponível em Belo Horizonte.

6.4 Evidências de disfunção autonômica cardíaca

As evidências de disfunção autonômica cardíaca nos pacientes portadores de DRC em tratamento dialítico, no presente estudo, foram: 1. incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG 2. redução do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG após o TxR; 3. distribuição heterogênea da ^{123}I -MIBG pelas paredes do ventrículo esquerdo (VE); 4. redução do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG 5. redução dos índices da VFC

6. associação entre o componente de baixa frequência da VFC (LF) e a heterogeneidade da distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE.

6.4.1 O incremento no *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG

6.4.1.1 Os valores encontrados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG

Os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG mensurados pelos estudos cintilográficos são indicadores da função adrenérgica pré-sináptica cardíaca (DEPUEY *et al.*, 1998; PATEL; ISKANDRIAN, 2002) e, quando aumentados refletem um estado de hiperatividade simpática cardíaca (KURATA *et al.*, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004) de importância fisiopatológica (HENDERSON *et al.*, 1988; MALLIANI *et al.*, 1991; KURATA *et al.*, 1995; VAN de BORNE *et al.*, 1997), terapêutica (GOTO *et al.*, 1997; FUKUOKA *et al.*, 1997; McCULLOUGH, 2004; FRANKEL; BROWN, WINGFIELD, 2005; CHIZZOLA *et al.*, 2006) e prognóstica (ANASTASIOU-NANA *et al.*, 2005; NAGAMACHI *et al.*, 2006) em diversas doenças cardiovasculares.

Os valores encontrados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foram mais elevados (28% e 25%) respectivamente, nos pacientes em DPAC e em hemodiálise que os encontrados para os pacientes em tratamento conservador, de 11% e daqueles submetidos ao TxR, de 12% ($p = 0,002$). Estes resultados foram também, encontrados em estudos prévios a respeito da disfunção autonômica cardíaca em pacientes portadores de DRC, avaliados pelo método cintilográfico (^{123}I -MIBG) quando comparados aos pacientes submetidos ao TxR ou a grupos controle (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*,

1996; KURATA *et al.*, 2000; KURATA, UEHARA; ISHIKAWA, 2004). Ainda, em concordância com a maioria dos autores (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000; KURATA, UEHARA; ISHIKAWA, 2004), não foi encontrada diferença nos valores estimados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG entre os pacientes submetidos a tratamento dialítico seja este DPAC ou HD, discordante apenas do relatado por Hathaway *et al.* (1998) que, empregando a análise da VFC, reforçou o pior prognóstico dos pacientes em DPAC.

Kurata *et al.* (1995) foram os primeiros a utilizar o método cintilográfico para estudar a disfunção autonômica cardíaca na DRC ao avaliarem 21 pacientes em hemodiálise, relatando valores para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG de $36\pm 22\%$ para 14 não portadores de ICC e de $48\pm 19\%$ para os outros cinco com acometimento cardíaco. Esses valores aparentemente mais elevados que os do presente estudo foram calculados por meio de um semicírculo adjacente ao coração para estimar a RI do mediastino e, portanto, com diferente metodologia, além de incluir pacientes portadores de ICC, sabidamente associada a valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG mais elevados. O estudo de Miyanaga *et al.* (1996) descreveu valores ainda mais elevados de $70\pm 18\%$ e de $43\pm 14\%$, respectivamente, para portadores e não portadores de ICC, porém esses valores foram estimados a partir do mapa polar (*bull's eye*) das imagens tomográficas de inervação cardíaca, diferentemente do realizado nesta casuística, dificultando a análise comparativa dos resultados.

Posteriormente, Kurata *et al.* (2000) estudaram a disfunção autonômica em portadores de DRC sob tratamento dialítico, sem miocardiopatia associada e, em 2004, este grupo de pesquisadores estudou pacientes em tratamento hemodialítico pré e pós-TxR, com ou sem ICC, utilizando a mesma metodologia da presente pesquisa para avaliar a cinética cardíaca da ^{123}I -MIBG (KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004), detectando valores de

34±24% e de 46±21% nos pacientes sem ICC, respectivamente no primeiro e no segundo estudo. Estes valores foram mais elevados quando comparados aos valores por nós encontrados e, embora os autores acima citados tenham estudado pacientes adultos não foi possível explicar a diferença destes valores frente ao emprego da mesma metodologia exceto, pela ampla variação nos valores do desvio padrão (24% e 21%, respectivamente) da média estimada para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, nos pacientes daquele estudo; por serem populações diferentes e, por termos expressos nossos dados pela mediana (1º/3º).

A análise da magnitude desses valores não pode ser conclusiva pela falta de definição de um padrão de normalidade na literatura (PATEL; ISKANDRIAN, 2002) e pela inexistência de um grupo controle, no presente estudo. Entretanto, a ausência de associação entre os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e a idade ($p = 0,920$) descrita neste estudo e nos de outros autores (SISSON *et al.*, 1987; TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; MAUNOURY *et al.*, 2000; SOMSEN *et al.*, 2004), permitiu a comparação dos valores estimados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG com outras avaliações prévias em adultos. O único estudo que mostrou associação entre a faixa etária e os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foi o de Jassal *et al.* (1998), ao compararem pacientes acima e abaixo de 65 anos em tratamento hemodialítico e, portanto, de faixa etária bastante diferente dos nossos pacientes.

Os valores descritos para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG na população adulta saudável e nos grupos controle de pacientes portadores de DRC ou de miocardiopatias (NAKAJIMA *et al.*, 1990; TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; MOROZUMI *et al.*, 1997; KUWAHARA; HAMADA; HIDAWA, 1998) foram bastante variáveis talvez, refletindo o emprego de diferentes metodologias na sua estimativa, apesar dos relatos de baixa variabilidade intra e interobservador ($r = 0,97$ e $r = 0,95$, respectivamente), segundo Arimoto *et al.* (2004). Porém, se considerados os valores descritos para os grupo controle

de portadores de DRC estudados por Kurata; Uehara; Ishikawa (2004), que adotaram metodologia semelhante a do nosso trabalho, poder-se-ia considerar 25 ou 28% como acima dos limites da normalidade. Se, adotados como normais os valores propostos por estes autores para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e descritos para os grupos controle ($5,0\pm 8,0\%$), 31/40 (77,5%) dos pacientes aqui estudados apresentaram valores anormais e apenas 9/40 (22,5%) valores normais. Todos os nove pacientes classificados como normais pertenciam ao grupo conservador ou ao pós-TxR.

É importante considerar que, os valores apresentados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foram bastante variados dentro de cada grupo, encontrando-se valores tão elevados quanto 30% no grupo de pacientes em tratamento conservador e valores tão baixos quanto 12,0% no grupo em HD. Este comportamento não pode ser explicado por variáveis clínicas, no presente estudo à semelhança do descrito por Kurata *et al.* (2000). Especula-se inclusive que, se esclarecida a causa de tamanha variação nos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e, portanto de comportamento diferente sob condições clínicas semelhantes, estaríamos próximos de compreender os mecanismos envolvidos na DCV da DRC e de propor mudanças terapêuticas com sucesso.

6.4.1.2 Os fatores e os possíveis mecanismos envolvidos no incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG

O presente estudo encontrou correlação negativa e estatisticamente significativa entre a depuração de creatinina e o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG ($r = -0,46$; $p = 0,005$). A associação entre essas duas variáveis parece óbvia. Quanto mais comprometida a função renal, maiores são as repercussões cardiovasculares e os valores do *washout* cardíaco da

¹²³I-MIBG. Este dado corrobora o fato da contribuição do SNA na etiologia multifatorial da DRC e pode sugerir que as alterações renais e cardíacas ocorram paralelamente, explicando precocemente a presença de manifestações cardiovasculares ainda nas fases pré-dialíticas e a exuberância de suas manifestações e complicações na fase dialítica, conforme proposto por vários autores (CAMPESE; KOSOGOV; KOSS, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; SARNAK; LEVEY, 2000). Reforçam essa idéia a ausência de correlação entre os dados clínicos dos pacientes e os valores do *washout* cardíaco da ¹²³I-MIBG, em concordância com outros estudos que abordaram a disfunção autonômica em portadores de DRC (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000; GIORDANO *et al.*, 2001; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004) e os achados de valores elevados para o *washout* cardíaco em pacientes assintomáticos, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal, sem evidências ecocardiográficas de HVE. Não se pode, no entanto, excluir a possibilidade do *washout* cardíaco da ¹²³I-MIBG identificar precocemente as alterações cardiovasculares em pacientes ainda assintomáticos, por se tratar de método sensível para o diagnóstico da disfunção simpática cardíaca, à semelhança do descrito para os pacientes diabéticos (SCOTT; KENCH, 2004).

Foi identificada também, correlação entre os valores do *washout* cardíaco da ¹²³I-MIBG e os níveis séricos de paratormônio (PTH) no presente estudo, conforme relatado por outros autores, que propuseram ser o PTH e outras substâncias tóxicas capazes de atuar no rim da DRC através da ativação de terminações nervosas aferentes e, via sistema nervoso central, estimular o componente eferente simpático cardíaco traduzido pelo aumento do *washout* cardíaco da ¹²³I-MIBG (CAMPESE *et al.*, 1981; MALLAMACI *et al.*, 1986; CONVERSE *et al.*, 1992; HAUSBERG *et al.*, 2002). Considerando-se que os níveis elevados de PTH estão associados a um risco maior de mortalidade (SARNAK; LEVEY, 2000) e que exista correlação dos níveis do PTH e do *washout* cardíaco da ¹²³I-

MIBG, é possível que este último apresente valor prognóstico na DRC, como foi descrito no infarto agudo do miocárdio (IAM) e no diabetes *mellitus*, na miocardiopatia dilatada e na ICC (DAE *et al.*, 1989; KURATA *et al.*, 2000; YAMADA *et al.*, 2003). Ressalta-se, todavia, que o único trabalho que abordou a disfunção autonômica, realizado na população pediátrica, não foi concordante com o presente estudo por não encontrar associação entre os valores séricos do PTH e a disfunção autonômica avaliada por testes clínicos que são pouco sensíveis para as alterações do componente simpático (TORY *et al.*, 2001).

Acredita-se que, os valores elevados do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG reflitam um estado de hiperatividade simpática cardíaca secundário ao aumento do tônus simpático nos pacientes em tratamento dialítico (KURATA *et al.*, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002; PATEL; ISKANDRIAN, 2002; JOLES; KOOMANS, 2004; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004), independentemente da doença de base como miocardiopatias dilatadas, isquêmicas, diabetes “*mellitus*”, hipertireoidismo, doença de Chagas e ou da DRC como observado neste estudo (HENDERSON *et al.*, 1988; MALLIANI *et al.*, 1991; KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; VAN De BORNE *et al.* 1997; DEPUEY *et al.*, 1998).

Embora estes relatos, sugerindo a participação da disfunção autonômica no acometimento cardíaco da DRC não sejam recentes (DINNAPOLI *et al.*, 1966; KERSCH *et al.*, 1974; TYLER *et al.*, 1974; EWING; WINNEY, 1975; CAMPESE *et al.*, 1981; CONVERSE *et al.*, 1992), a participação de cada um dos componentes do SNA, os mecanismos determinantes e os benefícios do equilíbrio adequado entre o simpático e o parassimpático ainda não foram elucidados, sendo temas de estudos atuais (KURATA *et al.*, 1995; KURATA *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004; SCOTT; KENCH, 2004; KOOMANS; BLANKESTIJN; JOLES, 2004; MEGUID EL NAHAS; BELLO, 2005; CHIZZOLA *et al.*, 2006), como os estudos

que empregaram drogas bloqueadoras da ação simpática cardíaca e identificaram redução da morbimortalidade cardiovascular (GOTO *et al.* 1997; FUKUOKA *et al.*, 1997; McCULLOUGH, 2004; FRANKEL; BROWN, WINGFIELD, 2005).

Os mecanismos propostos para explicar o incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG na DRC são: redução do número de neurônios simpáticos no miocárdio ou da captação neuronal da ^{123}I -MIBG (NAKAJO *et al.*, 1985); elevada concentração de catecolaminas circulantes (NAKAJO *et al.*, 1983a; KURATA *et al.*, 1997); aumento de estímulos simpáticos cardíacos (GLOWNIAK *et al.*, 1986; CONVERSE *et al.*, 1992) e, comprometimento da capacidade de armazenagem da ^{123}I -MIBG pelas terminações simpáticas cardíacas (HENDERSON *et al.*, 1988).

A redução da captação funcional ou anatômica pelos receptores β -adrenérgicos, pré-sinápticos, como a que ocorre após o IAM - (DAE *et al.*, 1981) aceleram o *washout* cardíaco por ser o efluxo da ^{123}I -MIBG dos sítios não-neuronais mais rápido que o intra-neuronal; no entanto, este mecanismo parece não esclarecer os casos mais leves ou assintomáticos de disfunção autonômica cardíaca na DRC quando a captação da ^{123}I -MIBG ainda está preservada (VAN DE BORNE *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000). Deve-se considerar também, que a captação extra-neuronal da ^{123}I -MIBG é praticamente desprezível especialmente em seres humanos, com o emprego de radiofármacos com alta atividade específica que são exigidos para a aquisição de imagens de boa qualidade na cintilografia cardíaca de inervação miocárdica (DAE *et al.*, 1989; DAE *et al.*, 1990).

O incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG talvez, possa ser explicado pelas altas concentrações séricas de catecolaminas (CAMPESE; ISEKI; MASSRY, 1984; KURATA *et al.*, 1997; KURATA *et al.*, 2000), presente em cerca de 45% dos pacientes portadores de DRC (ZOCCALI; MALLAMACI; PARLONGO, 2002), que atuam competitivamente com a ^{123}I -MIBG pela captação neuronal, nas fendas sinápticas

cardíacas (NAKAJO *et al.*, 1985), mecanismo contestado por alguns autores (GLOWNIAK *et al.*, 1989; SIMMONS *et al.*, 1994; KURATA *et al.*, 2001) especialmente, diante de relatos de manutenção dos níveis de catecolaminas circulantes elevados e inalterados após o TxR (HAUSBERG *et al.*, 2002; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004). O papel das catecolaminas circulantes na hiperatividade simpática cardíaca não está definido na literatura em função de discrepâncias na atividade específica da ^{123}I -MIBG, dos diferentes momentos em que as imagens cintilográficas cardíacas são obtidas, das diferentes populações estudadas e metodologias empregadas nos estudos realizados (KURATA *et al.*, 1997). Estudos experimentais *in vivo* serão necessários para determinar se realmente, os níveis de catecolaminas circulantes são capazes de, por mecanismo de competição com a ^{123}I -MIBG pela captação miocárdica, elevar o valor do seu *washout* cardíaco (KURATA *et al.*, 1995).

Certos autores reforçam esta hipótese ao descreverem a existência de uma correlação positiva entre os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e os níveis séricos de catecolaminas, a atividade simpática muscular e os índices da análise da VFC em conformidade com um estado de hiperatividade sistêmica (ARBAB; KOIZUMI; ARAKI, 1996; KURATA *et al.*, 2000). No presente estudo não foram dosados os níveis de catecolaminas circulantes em função da baixa reprodutibilidade (KINGWELL *et al.*, 1994) e a não disponibilidade do método na nossa prática médica restringindo nossas conclusões à identificação do estado de hiperatividade simpática cardíaca, sem definição quanto à participação de um mecanismo neural central ou periférico.

Os primeiros trabalhos abordando a disfunção autonômica da DRC apontavam a ICC e a HVE como responsáveis pelos elevados níveis de catecolaminas circulantes e pelo incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (HÖRL; RIEGEL, 1993). Outros estudos demonstraram que valores elevados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG estão

presentes também nos pacientes portadores de DRC sem ICC e sem HVE embora, se tornem ainda mais elevados quando estas doenças estão associadas (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000).

No presente estudo a hiperatividade simpática não pode ser atribuída à ICC ou HVE por terem sido excluídos pacientes portadores de miocardiopatias dilatadas, de diabetes “*mellitus*”, de HVE, exceto leve e sem outras alterações ao ecocardiograma, concordante com o descrito por Kurata *et al.* (1995) e Miyanaga *et al.* (1996). Poder-se-ia também atribuir a elevação dos valores do *washout* cardíaco a um quadro de ICC incipiente, sem clínica evidente e compensada pelo aumento da atividade do simpático, porém, a literatura faz referência apenas quanto à associação de valores elevados de *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e quadros graves de ICC (VAN de BORNE *et al.*, 1997).

A hipertensão arterial associada à elevação de catecolaminas circulantes pode ser responsável pelo estado de hiperatividade simpática cardíaca, explicando os valores elevados do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, encontrados na presente casuística. Eram hipertensos 35/40 (87,5%) pacientes, embora controlados com medicação apropriada. Deve-se considerar, no entanto, que os trabalhos sobre disfunção autonômica cardíaca na DRC não evidenciaram associação entre a presença ou o controle da hipertensão arterial e os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (KUWAHARA; HAMADA; HIWADA, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000), apesar da disfunção autonômica poder estar presente na hipertensão arterial e, até mesmo na hipertensão arterial essencial (KLEIN *et al.*, 2003).

Por fim, alguns autores propuseram que o aumento da atividade simpática cardíaca seja resultado de estímulos neurais centrais intensificados por estímulos renais aferentes do rim da DRC em tratamento dialítico, sugerindo-se que substâncias urêmicas pudessem estimular as terminações nervosas intra-renais (CONVERSE *et al.*, 1992).

Além do comprometimento da captação da ^{123}I -MIBG, da intensificação dos estímulos simpáticos centrais ou periféricos, sugeriu-se que a capacidade de reter a norepinefrina nas vesículas de armazenamento existentes nas terminações simpáticas cardíacas pudesse explicar o estado de hiperatividade simpática presente nos pacientes portadores de DRC (HENDERSON *et al.*, 1988; NAKAJO *et al.*, 1985; RABINOVITCH *et al.*, 1993).

Outro mecanismo, também, proposto para explicar a hiperatividade simpática nestes pacientes é a redução da resposta de órgãos-alvo à norepinefrina circulante (CONVERSE *et al.*, 1992). Leineweber *et al.*, (2002) sugeriram em trabalho experimental com ratos que o aumento da atividade da cinase responsável pelo acoplamento do β -receptor à proteína “G” resulta na liberação aumentada de norepinefrina, podendo inclusive, ser responsável pelo decréscimo da responsividade das células β -adrenérgicas em ratos urêmicos. É possível que a inibição desta cinase represente uma fronteira terapêutica a ser investigada e, talvez explique porque a resposta aos β -bloqueadores (inibidores específicos da atividade desta cinase) seja mais eficaz como cardioprotetor que outros inibidores da atividade simpática como os inibidores da enzima conversora (iECA) - em pacientes portadores de DRC (LEINEWEBER *et al.*, 2002).

6.4.2 Redução do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG após o TxR (recuperação funcional)

O valor estimado para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG foi de 12% nos pacientes submetidos ao TxR, significativamente menor quando comparado aos valores dos pacientes em tratamento dialítico ($p = 0,002$). Considerando-se que o tempo de diálise dos pacientes submetidos ao TxR e os pacientes em HD não foi diferente ($p = 0,096$),

acredita-se que o TxR tenha sido decisivo para a redução dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, sugerindo recuperação da função autonômica após o TxR.

A reversibilidade da disfunção autonômica com o TxR foi sugerida desde os primeiros estudos realizados com ^{123}I -MIBG por Kline *et al.* (1981) e descrita por Kurata *et al.* (1995). Estes últimos autores estudaram dois pacientes portadores de DRC com grave comprometimento da função ventricular esquerda, excluídos da lista de TxR pelo elevado risco cardiovascular. No entanto e, contrariamente ao previamente definido, foram submetidos ao TxR, tendo ambos apresentando melhora da contratilidade do VE e das provas de função autonômica. Em 2004, esses mesmos autores estudaram 13 pacientes antes e depois da realização do TxR, confirmando suas observações prévias.

Ressalta-se que, todos os estudos realizados previamente e consultados na literatura, empregando a cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG), em pacientes portadores de DRC foram unânimes em descrever a redução do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG nos pacientes submetidos ao TxR quando comparados com aqueles em diálise (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

Supõe-se que o acúmulo de substâncias tóxicas intra-renais nos pacientes em diálise possa estimular as terminações aferentes simpáticas, mediando o aumento do tônus simpático cardíaco (CONVERSE *et al.*, 1992). Após o TxR, haveria interrupção abrupta do estímulo tóxico, com rápida recuperação da função autonômica, traduzida por redução do *washout* cardíaco e conseqüente aumento da captação tardia da ^{123}I -MIBG (KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

Se considerarmos que os pacientes após a realização do TxR são mantidos em uso de drogas imunossupressoras e, que estas interferem na cinética da ^{123}I -MIBG, aumentando os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG então, os valores estimados

para estes pacientes deveriam ser ainda mais baixos que os descritos quando comparados aos valores estimados para os grupos em tratamento dialítico, reforçando a idéia da recuperação da função autonômica com o TxR (KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

Diante da elevada prevalência de quadros de ICC nos pacientes em tratamento dialítico, levantou-se a hipótese de a reversibilidade da disfunção autonômica pós-TxR ser decorrente da melhora de um quadro de ICC incipiente, posteriormente contestada por outros autores que estudaram pacientes sem ICC (KURATA *et al.*, 1995; MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA *et al.*, 2000;) e pelo estudo de Kurata; Uehara; Ishikawa (2004) que estudaram os mesmos pacientes pré e pós-TxR com valores para a FEVE dentro dos limites da normalidade, à semelhança do presente trabalho que estudou apenas pacientes com FEVE dentro da faixa de referência.

A possibilidade de um melhor controle da hipertensão arterial sistêmica sabidamente, associada a um estado de hiperatividade simpática (KLEIN *et al.*, 2003), após o TxR poderia explicar o achado de valores mais baixos para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG pós-TxR porém, tanto no presente estudo como nos trabalhos previamente realizados sobre disfunção autonômica cardíaca na DRC não se evidenciou associação entre a presença ou o controle da hipertensão arterial com o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG (KUWAHARA; HAMADA; HIWADA, 1998; VITA *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000).

Quando analisamos os pacientes do presente estudo submetidos ao TxR, observamos que existe uma grande diferença de comportamento entre eles quanto aos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG, semelhante ao relatado para os demais grupos estudados. Foram encontrados valores negativos ou seja ausência de *washout* com incremento da captação tardia de até -4,5% até valores tão elevados quanto 45%. Embora este comportamento tenha sido relatado por outros autores (KURATA *et al.*, 2000) não se

sabe ao certo as causas deste comportamento, especulando-se, à semelhança do que ocorre no diabetes *mellitus*, da existência de um componente metabólico reversível e outro irreversível estrutural (destruição das terminações simpáticas com substituição por tecido fibrótico) incapaz de se beneficiar com o TxR, conforme descrito por Scott; Kench (2004).

6.4.3 Padrão de captação e de distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do ventrículo esquerdo (VE)

6.4.3.1 Captação cardíaca da ^{123}I -MIBG

A captação precoce da ^{123}I -MIBG (Cp/Mp) traduz a integridade funcional e anatômica das terminações nervosas e a densidade de receptores simpáticos cardíacos (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

No presente estudo, os valores encontrados para a captação precoce (15 min) e tardia (180min) da ^{123}I -MIBG não foram diferentes entre os grupos e os valores da captação precoce foram estimados pela mediana (1^o/3^o quartil) em 2,2 para o G1 e em 2,0 para os demais grupos ($p = 0,654$).

Os valores da captação da ^{123}I -MIBG encontrados para os pacientes da presente pesquisa sobrepuseram-se aos achados por outros autores (SISSON *et al.*, 1987; TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; SOMSEN *et al.*, 2004) desde que feitas ressalvas às diferenças metodológicas, diferentes populações e fórmulas para o cálculo da captação e do *washout* da ^{123}I -MIBG ou ainda, aos diferentes momentos para mensuração da captação tardia, de 180 a 240 min. (NAKAJIMA *et al.*, 1990; TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; SOMSEN *et al.*, 1995; MOROZUMI *et al.*, 1996; SOMSEN *et al.*, 2004). No entanto, a

falta de um grupo controle impediu que se definisse, com segurança, os limites da normalidade.

A captação precoce (Cp/Mp) e tardia (Ct/Mt) apresentaram valores bastante semelhantes apesar da maioria dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG terem sido positivos. Isto é explicado pelo fato do *washout* da ^{123}I -MIBG ocorrer paralelamente e na mesma intensidade no coração e em sítios de captação não-específicos do mediastino (MOROZUMI *et al.*, 1997). Outras possíveis explicações para o achado de valores para a captação precoce e tardia muito próximos, no presente estudo são: o estudo de pacientes sem HVE ou ICC e, portanto em estágio precoce onde o *washout* da ^{123}I -MIBG poderia estar alterado sem o comprometimento da captação em concordância com os achados de Kurata *et al.* (1995); Miyanaga *et al.* (1996) e Kurata; Uehara; Ishiakawa (2004), que mostraram valores para a captação da ^{123}I -MIBG preservados em pacientes portadores de DRC sem ICC e reduzidos naqueles com ICC associada. Evidências favoráveis a essa hipótese são os relatos de que a redução da captação tardia da ^{123}I -MIBG é proporcional à classe funcional da ICC - NYHA (CRITERIA, 1964), conforme descrito por Kurata *et al.* (1997).

Os mecanismos de redução da captação precoce da ^{123}I -MIBG são menos claros que os atribuídos à captação tardia relacionados ao incremento do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG entre as imagens precoces e tardias, supondo-se que a redução na captação precoce seja decorrente da diminuição do número de neurônios simpáticos (v.g., necrose por IAM), do comprometimento do mecanismo de captação do “tipo 1” ou aumento do *washout* nos primeiros 15 minutos após a injeção do radiofármaco. Outra hipótese para explicar a redução da captação precoce da ^{123}I -MIBG na DRC seria o grande intervalo entre a última sessão de diálise e a realização da cintilografia, sugerindo que o acúmulo de toxinas urêmicas e o estado de hipervolemia dos pacientes interfeririam na captação precoce da ^{123}I -MIBG (GIORDANO *et al.*, 2001); desta forma a realização da cintilografia

de inervação miocárdica imediatamente ou até 12 horas após o procedimento dialítico, período de maior benefício do procedimento dialítico, pode ter contribuído para o achado de valores normais para a captação precoce neste estudo ainda que, esta suposição seja contestada por Kurata *et al.* (1995).

É importante ressaltar que a captação tardia da ^{123}I -MIBG é considerada um parâmetro cintilográfico de importância clínica, pelo seu valor preditivo independente de mortalidade (INOUE *et al.*, 1987; CHOEN-SOLAL *et al.*, 1999), considerado mais acurado que a FEVE, o conteúdo de norepinefrina do miocárdio, o tamanho do VE e a classe funcional – NYHA (CRITERIA, 1964) da ICC (MERLET *et al.*, 1992; MERLET *et al.*, 1999). A captação miocárdica da ^{123}I -MIBG manteve-se preservada nos pacientes do presente estudo, compatível com a ausência de comprometimento cardíaco, critério de inclusão no estudo.

6.4.3.2 Padrão de distribuição heterogênea da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE

As imagens tomográficas só foram adquiridas tardiamente (após três horas), apesar de permitirem, quando adquiridas conjuntamente precoces e tardias, a avaliação do *washout* regional da ^{123}I -MIBG (KURATA *et al.*, 2000). Os motivos para obtenção de imagens tomográficas apenas tardiamente foram: a intensa radiação de fundo (expressão da captação não-neuronal ^{123}I -MIBG) presente nas imagens precoces (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995; SATO *et al.*, 2003); a sua acurácia em adequadamente avaliar a concentração da ^{123}I -MIBG intravesicular (NAKAJO *et al.*, 1983b; HENDERSON *et al.*, 1998; FLOTATS; CARRIÓ, 2004); o pico de concentração do material no fígado ocorrer aos 60 minutos de sua administração (MOROZUMI *et al.*, 1997); o relato de poucos casos com acentuada

redução da captação miocárdica nas imagens tardias que impedissem a análise das imagens tomográficas.

A análise das imagens tomográficas nas crianças não apresentou maiores dificuldades. A hipocaptação causada pela atenuação da radiação pela mama foi descrita como defeito “concordante” e encontrada em apenas uma paciente, a causada pelo diafragma não foi encontrada; por outro lado, a intensa captação da ^{123}I -MIBG pelo fígado ou a sua retenção no abdômen dos pacientes em DPAC interferiu mais nas imagens, aumentando a captação do material radioativo pela parede inferior. Observou-se também, em todos os pacientes, redução da captação da ^{123}I -MIBG na porção basal do septo ventricular de maior extensão que a visualizada nas imagens perfusionais ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin), sugerindo menor extensão da inervação em relação à perfusão no septo interventricular, conforme já descrito por Morozumi *et al.* (1997).

O padrão de distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE (imagens de inervação) foi analisado simultaneamente ao padrão de distribuição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (imagens de perfusão miocárdica). A análise tomográfica foi possível em 31/40 (77,5%) pacientes, identificando-se uma distribuição homogênea pelas paredes do VE em 53% dos pacientes e a presença de defeitos focais “não-concordantes” (presentes na inervação e ausentes na perfusão) em 47%. Os pacientes em tratamento dialítico representaram 10/16 (62,5%) dos pacientes com defeitos focais “não-concordantes”, cuja extensão variou de três a 20% de comprometimento da captação da ^{123}I -MIBG pelo VE. Dentre os que apresentaram distribuição heterogênea da ^{123}I -MIBG, aqueles com defeitos mais extensos (percentual de acometimento da massa estimada do VE) pertenciam ao grupo em HD ($p = 0,036$).

Os defeitos visualizados corresponderam à parede apical e ínfero-apical em concordância com Gill *et al.* (1993) e Morozumi *et al.* (1997). Por vezes, foi difícil excluir

a possibilidade de artefatos gerados pela intensa captação em órgão vizinhos (fígado) ou decorrentes de afinamento fisiológico da parede apical do VE, embora possam estar refletindo desequilíbrio na inervação simpático-parassimpático potencialmente arritmogênica (ZIPES *et al.*, 1983; GILL *et al.*, 1993), semelhante à maioria das miocardiopatias (hipertensiva, diabética, chagásica) cujos defeitos se manifestam primeiramente nessas regiões (PATEL; ISKANDRIAN, 2002).

Até o presente momento, o padrão de distribuição fisiológico da ^{123}I -MIBG no miocárdio normal não está completamente estabelecido (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995). Kline *et al.* (1981) relataram haver uma redução da captação na parede septal do VE enquanto Sisson *et al.* (1987) sugeriram que esta redução ocorreria apenas no ápice do coração. Gill *et al.* (1993) descreveram um padrão de distribuição heterogêneo da ^{123}I -MIBG pelo miocárdio de maneira similar ao presumível padrão fisiológico de distribuição da inervação simpática. Tsuchimochi *et al.* (1995) acreditam que a redução da captação da ^{123}I -MIBG na parede inferior do VE esteja relacionada à idade do paciente, concordante com o progressivo incremento da atividade simpática e a maior sensibilidade do miocárdio às catecolaminas com a idade. Morozumi *et al.* (1997) sugeriram que a redução da captação pela parede inferior seja um artefato produzido por atenuação diafragmática ou pela alta atividade radioativa do fígado. Trabalhos mais recentes descrevem um padrão de distribuição mais homogêneo que o previamente descrito (TSUCHIMOCHI *et al.*, 1995), concordante com os trabalhos empregando emissores de pósitrons (BENGEL; SCHWAIGER, 2004).

Não se sabe ao certo o que leva a este padrão de distribuição heterogêneo pelas paredes do VE e quais são suas repercussões clínicas (SIMMONS *et al.*, 1994; DAE *et al.*, 1997; PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Postulou-se a existência de uma correlação fisiopatológica entre a distribuição da inervação simpática cardíaca e a arritmogênese cardíaca.

Os estudos realizados em diferentes miocardiopatias potencialmente relacionadas a taquiarritmias e a morte súbita apresentam um padrão de distribuição heterogêneo da ^{123}I -MIBG (PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Na miocardiopatia dilatada, os defeitos são difusos; após-IAM, são focais e restritos aos segmentos necróticos e, sabidamente associados à ocorrência e a severidade de arritmias (ZIPES *et al.*, 1990; McGUIE *et al.*, 1991; YUKINAKA *et al.*, 1998); no diabetes *mellitus*, acometem a parede inferior; na hipertensão essencial se acompanham de hipertrofia septal e acometem a parede ínfero-lateral; na hipertensão pulmonar acomete a parede septal do VE e após transplantes cardíacos a reinervação se inicia pela parede ântero-lateral do VE (TOBA *et al.*, 1998; PATEL; ISKANDRIAN, 2002). Na DRC não há definição de um padrão específico embora, tenha sido relatada a presença de defeitos de captação da ^{123}I -MIBG na parede inferior do VE nos trabalhos que empregaram a técnica tomográfica (KURATA *et al.*, 2000; MIYANAGA *et al.*, 1996) à semelhança do descrito no presente estudo.

Patel; Iskandrian (2002) entendem que o padrão de distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE pode ser a principal ferramenta para detectar a presença de disfunção autonômica cardíaca em pacientes sem manifestações clínicas. No presente estudo, não encontramos pacientes que apresentassem um padrão de distribuição heterogêneo do material radioativo que também não tenham apresentado valores elevados para o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG embora todos fossem assintomáticos. Ainda assim, nesta casuística e conforme será discutido adiante a associação entre o padrão de distribuição heterogêneo da ^{123}I -MIBG e componente LF da VFC nos faz supor que este padrão possa ser decorrente da disfunção autonômica cardíaca e não uma variação do padrão normal ou da atenuação da radiação.

6.4.3.3 Redução do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG

A análise qualitativa das imagens tomográficas, não processadas e em modo “cine”, evidenciou intensa captação da ^{123}I -MIBG pelos pulmões em 15/40 (37,5%) dos pacientes, impossibilitando a análise das imagens em 5/15 (33,3%) deles. A maioria - 11/15 (73,3%) - dos pacientes com intensa captação pulmonar estava em tratamento dialítico e, destes, 6/11(60%) em DPAC, o que equivale dizer que estes pacientes apresentaram valores menores para o *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG e, portanto, mais alterados nos pacientes em DPAC, quando comparados aos pacientes em HD. Esse resultado, apesar de refletir uma tendência de correlação entre captação pulmonar e o tipo de tratamento instituído, não apresentou significância estatística.

A primeira referência ao aumento da captação pelos pulmões e à redução do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG em pacientes portadores de DRC foi o de Kurata *et al.* (2000), embora padrão semelhante já tenha sido relatado em pacientes diabéticos e em portadores de doença de Bechet's (ARAO *et al.*, 2003). O significado da intensa captação pulmonar da ^{123}I -MIBG foi primeiramente atribuído à congestão pulmonar passiva. Somente após a comparação da avaliação semiquantitativa da função pulmonar empregando ^{201}Tl e macroagregados de albumina marcados com ^{123}I (^{123}I -MAA) é que foi sugerida a possibilidade da redução do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG ser resultante de alterações das células endoteliais pulmonares (ARAO *et al.*, 2003).

Existem poucas informações a respeito do papel do pulmão no metabolismo das aminas vasoconstrictoras (JOHNSON; YOUNG; LANDSBERG, 1981; GILLIS; PITT, 1982). Contudo, alguns autores comprovaram que as aminas vasoativas, como a norepinefrina endógena, são inativadas pelos pulmões após sua captação e metabolização pela monoamino-oxidase (MAO) pelas células endoteliais da microvasculatura pulmonar

(GILLIS; PITT, 1982). Especula-se que o pulmão funcione como um filtro, barrando a chegada dessas substâncias ao VE, protegendo a circulação arterial de seus efeitos sistêmicos. Considerando-se a ação local nos pulmões, supõe-se que as aminas vasoativas estejam envolvidas no balanço dos fluidos pulmonares, podendo influenciar na troca transcapilar de água e solutos (GILLIS; PITT, 1982). Alterações da membrana alveolocapilar pulmonar capazes de explicar o aumento da permeabilidade da microvasculatura e o edema intersticial pulmonar encontrado em pacientes urêmicos foram detectadas através de microscopia eletrônica, histoquímica e estudos microanalíticos por RX (LEE, 1985), acreditando-se que as modificações das células endoteliais pulmonares sejam um marcador de alteração do sistema adrenérgico pulmonar de valor prognóstico nas doenças pulmonares acompanhadas dessas alterações (ARAO *et al.*, 2003).

As alterações pulmonares descritas acima talvez possam apontar para a existência de um estado de hiperatividade simpática global traduzido por alterações cardíacas como: *washout* e a renovação das catecolaminas pelas células cardíacas, resposta do nó sinusal (órgão-alvo à ação destas substâncias); alterações da condução do estímulo nervoso pelas células músculo-esqueléticas (atividade simpática muscular) e por elevados níveis de catecolaminas circulantes presentes nos pacientes portadores da DCV da DRC.

6.4.4 Redução dos índices da análise da VFC

Este estudo teve como objetivo associar o método cintilográfico à análise da VFC na disfunção autonômica da DRC por acreditar que: desta forma estaria adequadamente avaliando o componente simpático e o parassimpático, respectivamente; a compreensão da modulação entre estes componentes era mais relevante para a

compreensão fisiopatológica da DCV na DRC (MALLIANI; PAGANI; LOMBARDI, 1991); e por entender que estes métodos aferem diferentes aspectos do sistema nervoso simpático. O método cintilográfico seria capaz de avaliar a atividade simpática pré-adrenérgica cardíaca e a VFC capaz de refletir a resposta de órgão-alvo (nó sinusal) - (KINGWELL *et al.*, 1994).

Observamos que, os valores da VFC no domínio do tempo não foram diferentes entre os grupos estudados embora tenha havido uma tendência à redução de parâmetros como rMMSD e HF estimados durante a menor FC (durante o sono) nos pacientes em diálise quando comparados os quatro grupos. No entanto, ao fazermos correção para a idade, excluindo o G2 (DPAC) devido ao pequeno número de pacientes (apenas dois apresentaram registros adequados para esta análise) e, por estes serem de mais baixa idade em relação aos demais, observamos menores valores para o componente de baixa frequência nos pacientes dialisados ($p=0,040$; $G3 < G1$).

A redução dos índices da VFC vem sendo relatada há vários anos e por diversos autores que acreditavam estar o componente parassimpático acometido nos pacientes portadores de DRC (HEIDBREder *et al.*, 1985; MALLAMACI *et al.*, 1986; RUBINGER *et al.*, 1999; KURATA *et al.*, 2000). A participação do componente simpático na disfunção autonômica cardíaca na DRC é defendida por autores que comprovaram o aumento destes índices após a terapêutica com bloqueadores β -adrenérgicos (MALLIANI; PAGANI; LOMBARDI, 1991).

As divergências quanto à interferência das drogas anti-hipertensivas para detecção da disfunção do SNA e os riscos de uma crise hipertensiva ou de rejeição ao enxerto fizeram com que não fosse suspenso o uso dos anti-hipertensivos e também dos imunossupressores (KURATA *et al.*, 1995; LIGTENBERG *et al.*, 1999; TORY *et al.*, 2000; HAUSBERG *et al.*, 2002; KURATA *et al.*, 1997). Para nossa surpresa, os pacientes tinham

níveis pressóricos mais adequados que o esperado, apenas 14,3% deles apresentaram valores da pressão arterial diastólica (PAD) acima do percentil 95 para a idade e para o peso dos pacientes. Um paciente estava em monoterapia com β -bloqueador, no momento da realização dos exames enquanto outros 11 usavam este medicamento associado a outras drogas anti-hipertensivas. Alguns autores consideram que apenas o metoprolol interfira mais que outros β -bloqueadores na análise da VFC (TOYAMA *et al.*, 2003). Mesmo assim, a grande maioria dos estudos prévios foi realizada sem a suspensão prévia dos anti-hipertensivos (KURATA *et al.*, 1995; JASSAL *et al.*, 1997; TORY *et al.*, 2000; KURATA *et al.*, 2004). Os autores que compararam a influência do uso dos anti-hipertensivos na avaliação da disfunção autonômica acreditam que seus efeitos são mais evidentes sobre a análise da VFC que sobre os estudos cintilográficos (KURATA *et al.*, 1997).

É importante salientar que os estudos de pacientes com ICC são realizados sem a suspensão de drogas (YAMADA *et al.*, 2003; ARIMOTO *et al.*, 2004). Naik *et al.* (1981) optaram por não suspender as drogas anti-hipertensivas antes da realização dos testes clínicos autonômicos e, coincidentemente, foram os únicos que não encontraram diferença no padrão de resposta entre os pacientes e o grupo controle. Tory *et al.* (2001), estudando a disfunção autonômica em crianças portadoras de DRC, não suspenderam as drogas anti-hipertensivas e encontraram alterações significativas nos testes clínicos realizados.

Supõe-se que, as alterações dos parâmetros avaliados pela análise da VFC são mais frequentemente encontradas em pacientes sintomáticos (Miyanaga *et al.*, 1996) o que talvez expliquem a ausência de alterações relevantes nos índices da VFC, por serem todos os pacientes assintomáticos, sem ICC e HVE exceto, de grau leve de maneira similar à descrita por Scott; Kench (2004) ou ainda, por estes parâmetros se normalizarem mais tardiamente que os cintilográficos após a realização do TxR (KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004).

6.5 A correlação do componente LF e o padrão heterogêneo da distribuição da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE

Após a correção dos dados da análise da VFC para a idade, observou-se uma correlação negativa entre $\ln\text{LF}$ e $\text{Wc}^{123}\text{I-MIBG}\%$. Estes achados foram comuns aos relatados por outros autores. Miyanaga *et al.* (1996) ao analisarem a correlação entre os escores de defeitos de captação da ^{123}I -MIBG pelas paredes do VE encontraram uma correlação negativa entre os valores do escore e do componente LF. Estes autores salientaram que esta correlação é fraca ($r = -0,41$; $p < 0,05$ na posição supina e $r = -0,59$; $p < 0,01$ quando sentado) e, atribuíram este achado à participação do parassimpático no componente de baixa frequência (KURATA *et al.*, 1997). Kurata *et al.* (1997) encontraram correlação negativa, ainda que fraca ($r = -0,35$; $p < 0,001$), entre o componente LF da análise espectral da VFC e o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG descrevendo-a como fraca e indefinida e, Morozumi *et al.* (1997) relatou uma correlação negativa entre a captação (relação coração/mediastino) da ^{123}I -MIBG e o componente LF sugerindo que este índice reflita a atividade parassimpática do SNA.

6.6 Correlação entre os métodos

A relação entre a VFC e a cinética da ^{123}I -MIBG não está bem estabelecida. É importante salientar que esses métodos são complementares e oferecem informações distintas. A VFC é determinada, em sua grande parte, pelo componente parassimpático e a cinética da ^{123}I -MIBG pela atividade simpática, refletindo aspectos diferentes do SNA: nó sinusal *versus* todo miocárdio do VE e eventos pós-sinápticos *versus* pré-sinápticos,

acreditando-se que a realização dos dois métodos é que permite avaliar adequadamente ambos os componentes (YAMADA *et al.*, 2003). O componente de baixa frequência correlaciona-se à sensibilidade dos barorreceptores e o de alta frequência à arritmia sinusal respiratória e à atividade parassimpática, enquanto o poder de baixa/alta frequência (LF/HF) traduz o equilíbrio simpático-vagal. Uma descarga simpática usualmente está associada à redução do componente de alta frequência e elevação do de baixa (MALLIANI *et al.*, 1991). Na DRC, a maioria dos autores descreve valores reduzidos para ambos os componentes, e a sua normalização após o TxR (MIYANAGA *et al.*, 1996; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004). Ao contrário do esperado, frente a um estado de hiperatividade simpática não se observa aumento do componente de baixa frequência (LF, LF/HF) – (AKSELROD *et al.*, 1981; MALLIANI; PAGANI; LOMBARDI, 1991) mas uma correlação negativa entre o poder do espectro de baixa frequência com LF ou LF/HF (KURATA *et al.*, 1997). Acredita-se que, tal fato se explique, pelo menos em parte, pelo comprometimento da ação barorreflexa aferente inibitória sobre os sítios nervosos centrais (KIENZLE *et al.*, 1992) ou, talvez, por saturação do tônus simpático não responsivo à modulação por outro mecanismo de controle fisiológico mais súbito (MALIK; CAMM, 1993).

Neste estudo, foi encontrada uma correlação negativa entre os valores do componente LF e os do *washout* da ^{123}I -MIBG ($r = -0,36$), quando excluídos os pacientes de mais baixa idade (G2). Os autores que estudaram a disfunção autonômica cardíaca em pacientes portadores de DRC relatam uma correlação negativa entre o poder de baixa frequência e a captação precoce da ^{123}I -MIBG ou *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e, uma correlação positiva entre o componente de alta frequência da VFC e a captação tardia da ^{123}I -MIBG (KURATA *et al.*, 1997; MOROZUMI *et al.*, 1997). Miyanaga *et al.* (1996) descreveram uma correlação negativa entre o padrão de captação inicial da ^{123}I -MIBG e o poder de baixa frequência nos portadores de DRC, coincidentemente com o descrito por

Scott e Kench (2004) para os pacientes diabéticos. Em estudo experimental Houle; Billman (1999) encontraram redução dos valores do componente LF em quadros graves de ICC, caracterizados por intensa excitação simpática cardíaca. Posteriormente, Kurata *et al.* (1997) observaram, apenas quando suspensas as drogas anti-hipertensivas, uma correlação negativa entre os índices da VFC e os níveis séricos de catecolaminas em pacientes portadores de DRC.

A literatura faz referência à interação medicamentosa da MIBG com drogas anti-hipertensivas e imunossupressoras e, conseqüentemente, ao prejuízo na correlação entre os resultados do ECGA e da cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) - (KURATA *et al.*, 1997; TORY *et al.*, 2001; KASAMA *et al.*, 2004). A maioria dos autores sugere que os anti-hipertensivos sejam suspensos por 24 horas até 15 dias (CAMPESE *et al.*, 1981; HUGUET *et al.*, 1996; HAUSBERG *et al.*, 2002; SATO *et al.*, 2003) e os imunossupressores por 12 horas antes do estudo cintilográfico (HAUSBERG *et al.*, 2002). Jassal *et al.* (1997) em estudo da disfunção autonômica em portadores de DRC em tratamento dialítico suspendeu os medicamentos anti-hipertensivos por pelo menos cinco meias-vidas, sob supervisão rigorosa. Kurata *et al.* (1995) relataram a interferência das drogas anti-hipertensivas (β -bloqueadores, α - bloqueadores, iECA) na identificação da correlação entre os índices da VFC e a cinética da ^{123}I -MIBG.

Outra possibilidade a ser considerada é a menor sensibilidade da análise da VFC em comparação à cintilografia de inervação miocárdica nos pacientes sem evidências de comprometimento cardíaco (SCOTT; KENCH, 2004), como foram os pacientes avaliados no presente estudo.

É pouco provável que a aquisição do ECGA feita imediatamente após o término da sessão de diálise (período descrito como de maior benefício do procedimento e de predomínio do componente parassimpático e que pode se estender por até 20 horas) tenha

influenciado os resultados obtidos como sugerido por Giordano *et al.* (2001) e contestado por outros autores que acreditavam que uma única sessão de diálise não seria suficiente para alterar estes resultados (BONDIA *et al.*, 1988; KURATA *et al.*, 1995; KURATA *et al.*, 2000). Ausência de correlação entre os achados da análise da VFC e os cintilográficos (^{123}I -MIBG) é descrita em poucas pesquisas (MALIK; WINNEY; EWING, 1986; VITA *et al.*, 1999), exceto no pós-TxR, quando o método cintilográfico se mostra mais precoce para detectar a recuperação funcional que o ECGA (KURATA, UEHARA; ISHIKAWA, 2004). Kingwell *et al.* (1994) relataram ausência de correlação entre a VFC e a liberação da noradrenalina marcada com ^3H para a fenda sináptica.

A ausência de correlação entre o *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e os valores da FEVE, estimada pelo método ecocardiográfico, é de certa forma esperada, pois todos os pacientes apresentavam valores da FEVE dentro dos limites da normalidade e poucos apresentavam HVE, de grau leve. No entanto, as alterações funcionais traduzidas pela cintilografia normalmente precedem as alterações anatômicas evidenciadas pelo ecocardiograma. Salienta-se, ainda, que a literatura faz referência ao aumento precoce do *washout* cardíaco ^{123}I -MIBG, antes das alterações da FEVE detectadas pelo ecocardiograma e também da ausência de correlação entre *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e grau de hipertrofia e de disfunção diastólica do VE, na miocardiopatia hipertrófica (SCOTT; KENCH, 2004; PACE *et al.*, 2004).

A presente casuística não encontrou correlação entre a FEVE estimada pelo método cintilográfico e a detectada pela ecocardiografia, encontrando-se, inclusive, valores mais elevados para a FEVE estimada pelo método cintilográfico, exatamente o oposto do habitual. Acredita-se que esse fato seja decorrente de um erro dito “erro de volume parcial” que ocorre no processamento das imagens em função do menor tamanho do coração das crianças em relação aos adultos.

6.7 Os achados clínicos

Na população pediátrica portadora de DRC, são escassos os relatos de comprometimento do SNA e de suas manifestações clínicas. Estudos mais recentes, como o de Chavers *et al.* (2002), no entanto, relataram incidência elevada (19,6%) de manifestações arrítmicas em pacientes pediátricos. Os episódios arrítmicos foram evidenciados ao ECGA de 24 horas sem evidente associação com síncope ou outros sintomas, embora um dos pacientes tenha falecido de morte súbita ainda que sem confirmação da causa *mortis*. Também Ozdemir *et al.* (2005) descreveram alterações do intervalo QTc do ECG de pacientes adolescentes durante as sessões de diálise, acreditando que essas manifestações arrítmicas sinalizem o comprometimento do SNA na população pediátrica, à semelhança do que ocorre com adultos (CARDOSO; SALLES, 2004).

Cerca de 76% dos pacientes em hemodiálise apresentam arritmias cardíacas durante as primeiras 3h da sessão de hemodiálise (GRUPPO EMODIALISI E PATOLOGIE CARDIOVASCULARI, 1988) porém, não se sabe ao certo se, nos intervalos interdialíticos, os pacientes portadores de disfunção autonômica apresentam aumento da frequência dos episódios arrítmicos (JASSAL *et al.*, 1997)

O controle da pressão arterial durante a sessão de hemodiálise é um processo complexo, que resulta da interação de vários mecanismos e, pelo menos em parte, do SNA (KERSH *et al.*, 1974; AGARWAL *et al.*, 1991; TAKAHASHI *et al.*, 1996; BARNAS; BOER; KOOMANS, 1999). Acredita-se que durante episódios de hipotensão arterial ocorra redução brusca da relação entre a baixa e alta frequência (LF/HF) com aumento paradoxal da inibição do simpático e ativação do parassimpático (RUBINGER *et al.*, 2004). Os episódios de hipotensão arterial grave e repetida durante as sessões de diálise podem ser considerados uma das manifestações de disfunção autonômica cardíaca

(AGARWAL *et al.*, 1991; GOTO *et al.*, 1997; KURATA; UEHARA; ISHIKAWA, 2004) e não apenas equivalente isquêmico ou sintoma de disfunção ventricular. De acordo com as evidências de Heber *et al.* (1989), não havia flutuações nos valores da FEVE, mensurada continuamente pela cintilografia das câmaras cardíacas (MUGA) com ^{99m}Tc -Pirofosfato (^{99m}Tc -PYP) durante as sessões de hemodiálise, inclusive durante a hipotensão arterial.

A prevalência de disfunção autonômica cardíaca avaliada por testes clínicos autonômicos em portadores de DRC com clínica de hipotensão arterial, durante ou após os episódios de diálise, foi estimada em 20 a 40% (KERSH *et al.*, 1974; AGARWAL *et al.*, 1991; TAKAHASHI *et al.*, 1996; BARNAS; BOER; KOOMANS, 1999; RUBINGER *et al.*, 2004). Na presente pesquisa pôde-se constatar apenas um caso (2,5%) de hipotensão arterial grave durante as sessões de diálise, exigindo infusão venosa de líquidos, praticamente sem sintomas associados e, ao contrário do usualmente descrito (AGARWAL *et al.*, 1991; GOTO *et al.*, 1997), não acompanhada de hipertensão arterial de difícil controle no período interdialítico, mantendo-se, inclusive, sem o uso de medicação anti-hipertensiva.

A baixa prevalência de sintomas sugestivos de comprometimento do SNA nos pacientes avaliados pode estar associada aos valores encontrados para a captação da ^{123}I -MIBG, dentro dos limites de referência quando comparados a pacientes saudáveis, uma vez que a sintomatologia da disfunção autonômica está associada a uma significativa redução da captação cardíaca da ^{123}I -MIBG (KURATA *et al.*, 1995) embora, seus sintomas não estejam bem definidos, não sejam exuberantes e geralmente, diagnosticada em estudos da análise de VFC (ZOCCALI *et al.*, 2001).

Observou-se ainda, a variação dos valores do washout cardíaco dentro do grupo de pacientes em tratamento conservador, desde valores muito próximos a zero até 30,41% sem que possamos identificar o motivo desta disparidade. Ressalta-se que estes pacientes

são assintomáticos, estão nas fases pré-dialíticas da DRC e sem HVE embora sejam hipertensos controlados com medicação. Assim, não se sabe ao certo quando se instala o estado de hiperatividade simpática, como se inicia e o que o torne mais intenso em apenas alguns pacientes sob as mesmas condições clínicas.

Sumarizando-se, pode-se dizer que os nossos pacientes (crianças e adolescentes) portadores de DRC sem comprometimento da FEVE e sem ICC apresentaram evidências de disfunção autonômica cardíaca caracterizada pelo: aumento dos valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG – especialmente, aqueles em tratamento dialítico embora, também evidenciada precocemente nos estágios pré-dialíticos, sem correlação com os níveis de pressão arterial e recuperável com o TxR; pela redução do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG; pela redução dos índices da VFC inclusive, com correlação positiva entre o componente LF e os valores do *washout* cardíaco da ^{123}I -MIBG e, pela distribuição heterogênea da ^{123}I -MIBG nas paredes inferior e apical do VE.

A hiperatividade simpática cardíaca é hoje reconhecida como um importante mecanismo fisiopatológico na instalação e na progressão da DCV, independentemente de sua etiologia. Isto explica porque os estudos a respeito da disfunção autonômica cardíaca em humanos tem sido e, certamente continuarão a ser um dos maiores campos de pesquisa na área cardiológica. Existem evidências consistentes de que o tônus simpático aumentado seja um forte preditor de mortalidade na ICC, porém apenas recentemente estes achados se mostraram válidos para a miocardiopatia da DRC (ZOCCALI; MALLAMACI; PARLONGO, 2006).

Ao empregarmos a análise da VFC e a cintilografia de inervação miocárdica (^{123}I -MIBG) para investigar a disfunção autonômica cardíaca na DRC pudemos salientar as vantagens e as limitações de cada um destes métodos, compreender que eles são complementares e, quando empregados conjuntamente nos permitem chegar mais próximo

da realidade fisiopatológica da DCV, quiçá fornecendo subsídios para modificações farmacológicas incluindo o controle da modulação adrenérgica e, propiciando uma redução da morbi-mortalidade cardiovascular dos pacientes portadores de DRC.

7 CONCLUSÕES

- A disfunção autonômica cardíaca da doença renal crônica (DRC) foi caracterizada por alterações da cinética da metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (MIBG) como o aumento dos valores do *washout* cardíaco e a heterogeneidade da distribuição daquele material nas paredes do ventrículo esquerdo (VE), sugerindo hiperatividade simpática cardíaca nos pacientes em tratamento hemodialítico;
- A hiperatividade simpática cardíaca identificada pela ^{123}I -MIBG sugeriu ser decorrente da própria DRC (redução da depuração de creatinina) e dos valores elevados de paratormônio (PTH), salientando o papel das toxinas urêmicas;
- O transplante renal (TxR) se mostrou capaz de recuperar a função autonômica cardíaca quando avaliada pelo método cintilográfico (^{123}I -MIBG), o qual se mostrou mais precoce em identificar esta recuperação quando comparado à análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC);
- O retardo do *washout* pulmonar da ^{123}I -MIBG (Wp^{123}I -MIBG%) nos pacientes em diálise sugeriu disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) pulmonar ou disfunção endotelial nos pacientes em tratamento dialítico;
- A análise conjunta da VFC e das imagens (^{123}I -MIBG) mostrou que os métodos apresentam correlação fraca e negativa entre o componente de baixa frequência (LF) e o $\text{Wc}\%$.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. *et al.* Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kid. Int.*, New York, v.40, n.3, p.489-495, 1991.

AGOSTINI, D. *et al.* Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a ¹²³I-MIBG scintigraphic study. *J. Nucl. Med.*, New York, v.41, n.5, p.845-851, 2000.

AHMED M.W. *et al.* Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.24, n. 4, p.1082-1090, 1994.

AKINCI, A. *et al.* Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of time- and frequency-domain methods. *Pediatr. Cardiol.*, New York, v.14, n.3, p.140-146, 1993.

AKSELROD, S. *et al.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*, Washington, v.213, n.4504, p.220-222, 1981.

AKSELROD, S. *et al.* Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*, Basel, v.45, n.3, p.202-206, 1987.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendations. *Diabetes care*, New York, v.22, p.S1-S114, 1999. Supplement 1.

AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.6, n.2, p.G47-G84, 1999.

AMORIM, D.D.; MARIN-NETO, J.A. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v.113, n.2, p.772-784, 1995.

ANASTASIOU-NANA, M.I. *et al.* Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.96, n.3, p.427-431, 2005.

ARAO, T. *et al.* *In vivo* evidence of endothelial injury in chronic obstructive pulmonary disease by lung scintigraphic assessment of (123)I-metaiodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, New York, v.44, n.11, p.1747-1754, 2003.

ARBAB, A.S.; KOIZUMI, K.; ARAKI, T. Uptake and washout of I-123-MIBG in neuronal and non-neuronal sites in rat hearts: relationship to renal clearance. *Ann. Nucl. Med.*, Tokyo, v.10, n.2, p.211-217, 1996.

ARIMOTO, T. *et al.* Dynamic ¹²³I-MIBG SPECT reflects sympathetic nervous integrity and predicts clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Ann. Nucl. Med.*, Tokyo, v.18, n.2, p.145-150, 2004.

- ARMITAGE, P.; BERRY, G. *Statistical methods in medical research*. 3thed. Oxford: Blackwell Scientific, 1994. 620p.
- ATUK, N.O. *et al.* Red blood cell catechol-o-methyl transferase, plasma catecholamines and renin in renal failure. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, Hagerstown, v.22, p.195-200, 1976.
- AZEVEDO, M.; PARKER, J. Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive failure. *Circulation*, v.100, n.3, p.274-279, 1999.
- BAILLAR III, J.C.; MOSTELLER, F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. *In: BAILLAR III, J.C.; MOSTELLER, F. (Ed.). Medical uses of statistics*. 2nd ed. Boston: NEJM Books, 1992. cap.16, p.313-331.
- BARATS, M.S. *et al.* Severe lead-induced peripheral neuropathy in a dialysis patient. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.35, n.5, p.963-968, 2000.
- BARKAI, L.; MADÁCSY, L. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Arch. Dis. Child.*, London, v.73, n.6, p.515-518, 1995.
- BARNAS, M.G.; BOER, W.H.; KOOMANS, H.A. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v.10, n.12, p.2577-2584, 1999.
- BARROS, V.; BRITO, M. O estudo da variabilidade da frequência cardíaca no paciente após infarto agudo do miocárdio. *Ver. Cardiol. Estado de Minas Gerais*, Belo Horizonte, n.1, p.29-33, 1999.
- BENGEL, F.M.; SCHWAIGER, M. Assessment of cardiac sympathetic neuronal function using PET imaging. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.11, n.5, p.603-616, 2004.
- BERMAN, D. *et al.* Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part II. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.6, p.649-684, 1999.
- BERWECK, S. *et al.* Cardiac mortality prevention in uremic patients: therapeutic strategies with particular attention to complete correction of renal anemia. *Clin. Nephrol.*, Munchen, v.53, n.1, p.S80-S85, 2000. Supplement.
- BIGGER Jr., J.T. *et al.* Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, Dallas, v.85, n.1, p.164-171, 1992.
- BIGGER Jr., J.T. Heart rate variability: frequency domain. *In: MALIK, M.; CAMM, A. Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura, 1995. cap.10, p.175-197.
- BLOEMBERGEN, W.E. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv. Ren. Replace Ther.*, Philadelphia, v.4, n.3, p.185-193, 1997.

- BONADUCE, D. *et al.* Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am. Heart. J.*, St. Louis, v.138, n.2, pt.1, p.273-284, 1999.
- BONDIA, A. *et al.* Autonomic nervous system in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.3, n.2, p.174-180, 1988.
- BOSCH, A. *et al.* Electrocardiographic monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.4, n.2, p.140-144, 1990.
- BREM, A.S. *et al.* Clinical morbidity in pediatric dialysis patients: data from the Network 1 Clinical Indicators Project. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.16, n.11, p.854-857, 2001.
- BRUCE, D.S. *et al.* Long-term outcome of kidney-pancreas transplant recipients with good graft function at one year. *Transplantation*, Baltimore, v.62, n.4, p.451-456, 1996.
- CALDWELL, J.H. *et al.* Quantitation of presynaptic cardiac sympathetic function with carbon-11-meta-hydroxyephedrine. *J. Nucl. Med.*, New York, v.39, n.8, p.1327-1334, 1998.
- CAMM, J.; FEI, L. Clinical significance of heart rate variability. *In: MALIK, M.; CAMM, A. Heart rate variability.* Armonk, NY: Futura, 1995. cap.13, p.225-247.
- CAMPESE, V.M. *et al.* Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kid. Int.*, New York, v.20, n.2, p.246-253, 1981.
- CAMPESE, V.M.; ISEKI, K.; MASSRY, S.G. Plasma catecholamines and vascular reactivity in uremic and dialysis patients. *Contrib. Nephrol.*, Basel, v.41, p.90-98, 1984.
- CAMPESE, V.M.; KOGOSOV, E.; KOSS, M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in rat. *Am. J. Kid Dis.*, Duluth, v.26, n.5, p.861-865, 1995.
- CANZIANI, M.A.F. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, n.3, p.S20-S21, 2004. Suplemento 1.
- CARDOSO, C.; SALLES, G. QT-interval parameters in end-stage renal disease: is cardiovascular autonomic neuropathy unimportant? *Clin. Auton. Res.*, Oxford, v.14, n.4, p.214-216, 2004.
- CAVALCANTI, S. *et al.* Autonomic nervous function during haemodialysis assessed by spectral analysis of heart-rate variability. *Clin. Sci.*, Colchester, v.92, n.4, p.351-359, 1997.
- CHIVERS, B.M. *et al.* Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kid Int*, New York, v.62, n.2, p.648-653, 2002.
- CHIZZOLA, P.R. *et al.* The effect of beta-adrenergic receptor antagonism in cardiac sympathetic neuronal remodeling in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, Amsterdam, v.106, n.1, p.29-34, 2006.

CLOAREC-BLANCHARD, L. *et al.* Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kid. Int. Suppl.*, New York, v.37, p.S14-S18, 1992.

COHEN-SOLAL, A. *et al.* Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.33, n.3, p.759-766, 1999.

COLLINS, A.J. *et al.* Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.42, n.6, p.A5-A7, 2003. Supplement 5.

CONVERSE Jr., R.L. *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.327, n.27, p.1912-1918, 1992.

COOPER, R.H. *et al.* Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man. *Circulation*, Dallas, v.46, n.5, p.914-923, 1972.

CRAWFORD, M.H. *et al.* ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. *Circulation*, Dallas, v.100, n.8, p.886-893, 1999.

CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION. *Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis*. 6th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1964. 463p.

DAE, M.W. *et al.* Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*, Dallas, v.79, n.3, p.634-644, 1989.

DAE, M.W.; BOTVINICK, E.H. Imaging of the heart using metaiodobenzylguanidine. *J. Thorac. Imaging*, Gaithersburg, v.5, n.3, p.31-36, 1990.

DAE, M.W. *et al.* Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.17, n.6, p.1416-1423, 1991.

DAE, M.W. *et al.* Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts: implications for clinical studies. *J. Nucl. Med.*, New York, v.33, n.8, p.1444-1450, 1992.

DAE, M.W. *et al.* Heterogeneous sympathetic innervation in German shepherd dogs with inherited ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Circulation*, Dallas, v.96, n.4, p.1337-1342, 1997.

De BOER, R.W.; KAREMAKER, J.M.; STRACKEE, J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.253, n.3, pt.2, p.H680-H689, 1987.

De MARCO, T. *et al.* Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.25, n.4, p.927-931, 1995.

DEPUEY, E.G. *et al.* Nonperfusion applications in nuclear cardiology: report of a task force of the American Society of Nuclear Cardiology. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.5, n.2, p.218-231, 1998.

DINAPOLI, R.P.; JOHNSON, W.J.; LAMBERT, E.H. Experience with a combined haemodialysis-renal transplantation program: neurologic aspects. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v.41, n.12, p.809-820, 1966.

DRUKKER, A.; URBACH, J.; GLASER, J. Hypertrophic cardiomyopathy in children with end-stage renal disease and hypertension. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, Tunbridge Wells, v.18, p.542-547, 1981.

ECKBERG, D.L. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann. Med.*, Helsinki, v.32, n.5, p.341-349, 2000.

EHRICH, J.H. *et al.* Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, 1991. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.7, p.36-48, 1992. Supplement 2.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Task Force; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.*, London, v.17, n.3, p.354-381, 1996.

EWING, D.J.; NEILSON, J.M.; TRAVIS, P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br. Heart J.*, London, v.52, n.4, p.396-402, 1984.

EWING, D.J.; WINNEY, R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron*, Basel, v.15, n.6, p.424-429, 1975.

FARAHATI, J. *et al.* Effect of specific activity on cardiac uptake of iodine-123-MIBG. *J. Nucl. Med.*, New York, v.38, n.3, p.447-451, 1997.

FEIGNBAUM, H. *Echocardiography*. 5th ed. Malvern: Lea & Febiger, 1994.695p.

FINLEY, J.J.P.; NUGENT, S.T. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J. Auton. Nerv. Syst.*, Amsterdam, v.51, n.2, p.103-108, 1995.

FLOTATS, A.; CARRIÓ, I. Cardiac neurotransmission SPECT Imaging. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.11, n.5, p.587-602, 2004.

FOLEY, R.N.; PARFREY, P.S.; SARNAK, M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.5, p.S112-S119, 1998. Supplement 3.

FRANÇA, J.L.; VASCONCELLOS, A.C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 7.ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2004. 242p.

- FRANKEL, A.; BROWN, E.; WINGFIELD, D. Management of chronic renal disease: primary and secondary care need to set up a model combined care. *BMJ*, London, v.330, n.7499, p.1039-1040, 2005.
- FUKUOKA, S. *et al.* Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J. Nucl. Med.*, Heidelberg, v.24, n.5, p.523-529, 1997.
- FURLAN, R. *et al.* Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*, Dallas, v.98, n.17, p.1756-1761, 1998.
- GERHARDT, U. *et al.* Kidney transplantation improves baroreceptor sensitivity. *Int. J. Cardiol.*, Amsterdam, v.70, n.3, p.233-239, 1999.
- GERMANO, G. *et al.* A quantitative phantom analysis of artifacts due to hepatic activity in technetium-99m myocardial perfusion SPECT studies. *J. Nucl. Med.*, New York, v.35, n.2, p.356-359, 1994.
- GILL, J.S. *et al.* Heterogeneity of human myocardial sympathetic innervation: *in vivo* demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am. Heart J.*, St. Louis, v.126, n.2, p.390-398, 1993.
- GILLIS, C.N.; PITT, B.R. The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Annu. Rev. Physiol.*, Palo Alto, v.44, p.269-281, 1982.
- GIORDANO, M. *et al.* Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients. *Nephrol. Dial. Transplant*, Berlin, v.16, n.3, p.566-573, 2001.
- GLOWNIAK, J.V. *et al.* Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J. Nucl. Med.*, New York, v.30, n.7, p.1182-1191, 1989.
- GOLDSTEIN, D. Imaging of the autonomic nervous system: focus on cardiac sympathetic innervation. *Semin. Neurol.*, New York, v.23, n.4, p.423-433, 2003.
- GOODMAN, W.G. *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.342, n.20, p.1478-1483, 2000.
- GOTO, M. *et al.* Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children. *J. Pediatr.*, St. Louis, v.130, n.5, p.725-729, 1997.
- GRASSI, G. *et al.* Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*, Dallas, v.96, n.4, p.1173-1179, 1997.
- GRASSI, G. *et al.* Baroreflex and non-baroreflex modulation of vagal cardiac control after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.84, n.5, p.525-529, 1999.

GREAVES, S.C.; SHARPE, D.N. Cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. *Aust. N. Z. J. Med.*, Balgowlah, v.22, n.2, p.153-159, 1992.

GRUPPO EMODIALISI E PATOLOGIE CARDIOVASCULARI. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet*, London, v.2, n.8606, p.305-309, 1988.

HATHAWAY, D. *et al.* Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.2, p.221-229, 1998.

HAUSBERG, M. *et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*, Dallas, v.106, n.15, p.1974-1979, 2002.

HEBER, M.E. *et al.* Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. *Clin. Nephrol.*, Munchen, v.32, n.2, p.79-86, 1989.

HEIDBREder, E.; SCHAFFERHANS, K.; HEIDLAND, A. Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplantation. *Clin. Nephrol.*, Munchen, v.23, n.5, p.222-228, 1985.

HENDERSON, E.B. *et al.* Abnormal I-123 MIBG - metaiodobenzylguanidine - myocardial washout and distribution may reflect adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*, Dallas, v.78, n.5, pt.1, p.1192-1199, 1988.

HÖRL, W.H.; RIEGEL, W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulation*, Dallas, v.87, n.5, p.IV77-IV82, 1993. Supplement 4.

HOULE, M.S.; BILLMAN, G.E. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.276, n.1, pt.2, p.H215-H223, 1999.

HUGUET, F. *et al.* Interaction of metaiodobenzylguanidine with cardioactive drugs: an *in vitro* study. *Eur. J. Nucl. Med.*, Heidelberg, v.23, n.5, p.546-549, 1996.

HUIKURI, H.V. *et al.* Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, Dallas, v.93, n.10, p.1836-1844, 1996.

INOUE, H.; ZIPES, D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*, Dallas, v.75, n.4, p.877-887, 1987.

INOUE, Y. *et al.* Effect of collimator choice on quantitative assessment of cardiac iodine 123 MIBG uptake. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.10, n.6, p.623-632, 2003.

JASSAL, S. *et al.* Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.30, n.2, p.219-223, 1997.

JASSAL, S.V.; DOUGLAS, J.F.; STOUT, R.W. Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.13, n.7, p.1702-1708, 1998.

- JEBSEN, R.; TENCKHOFF, H.; HONET, J.C. Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.277, n.7, p.327-333, 1967.
- JOHNSON, T.S.; YOUNG, J.B.; LANDSBERG, L. Norepinephrine turnover in lung: effect of cold exposure and chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, Bethesda, v.51, n.3, p.614-620, 1981.
- JOHNSTONE, L.M. *et al.* Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kid. Int.*, New York, v.50, n.3, p.998-1006, 1996.
- JOLES, J.; KOOMANS, H. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension*, Dallas, v.43, n.4, p.699-706, 2004.
- KARAYAYLALI, I. *et al.* Heart variability, left ventricular functions and cardiac autonomic neuropathy in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ren. Fail.*, New York, v.25, n.5, p.845-853, 2003.
- KASAMA, S. *et al.* Addition of valsartan to an angiotensin-converting enzyme inhibitor improves cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J. Nucl. Med.*, New York, v.44, n.6, p.884-890, 2003.
- KASAMA, S. *et al.* Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity in patients with decompensated congestive heart failure. *J. Nucl. Med.*, New York, v.45, n.7, p.1108-1113, 2004.
- KASKEL, F. Chronic renal disease: a growing problem. *Kid. Int.*, New York, v.64, n.3, p.1141-1151, 2003.
- KAYE, M.P.; TYCE, G.M. Norepinephrine uptake as an indicator of cardiac reinnervation in dogs. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.235, n.3, p.H289-H294, 1978.
- KERSH, E.S. *et al.* Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.290, n.12, p.650-653, 1974.
- KIENZLE, M.G. *et al.* Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.69, n.8, p.761-767, 1992.
- KIM, Y.H. *et al.* Characterization of the factors that determine the effect of sympathetic stimulation on heart rate variability. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Mount Kisco, v.20, n.8, pt.1, p.1936-1946, 1997.
- KINDLER, J. *et al.* Does atherosclerosis caused by dialysis limit this treatment? *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, Tunbridge Wells, v.19, p.168-174, 1983.
- KINGWELL, B.A. *et al.* Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*, Dallas, v.90, n.1, p.234-240, 1994.
- KLEIGER, R.E. *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.59, n.4, p.256-262, 1987.

- KLEIN, I.H. *et al.* Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v.14, n.12, p.3239-3244, 2003.
- KLINE, R.C. *et al.* Myocardial imaging in man with I-123-meta-iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.*, New York, v.22, n.2, p.129-132, 1981.
- KOHLHAGEN, J.; KELLY, J. Prevalence of vascular risk factors and vascular disease in predialysis chronic renal failure. *Nephrology*, Carlton, v.8, n.6, p.274-279, 2003.
- KOOMANS, H.A.; BLANKESTIJN, P.J.; JOLES, J.A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v.15, n.3, p.524-537, 2004.
- KURATA, C. *et al.* Enhanced cardiac clearance of iodine-123-MIBG in chronic renal failure. *J. Nucl. Med.*, New York, v.36, n.11, p.2037-2043, 1995.
- KURATA, C. *et al.* Comparison of [123I] metaiodobenzylguanidine kinetics with heart rate variability and plasma norepinephrine level. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.4, n.6, p.515-523, 1997.
- KURATA, C. *et al.* Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron*, Basel, v.84, n.4, p.312-319, 2000.
- KURATA, C.; UEHARA, A.; ISHIKAWA, A. Improvement of cardiac sympathetic innervation by renal transplantation. *J. Nucl. Med.*, New York, v.45, n.7, p.1114-1120, 2004.
- KUWAHARA, T.; HAMADA, M.; HIWADA, K. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J. Nucl. Med.*, New York, v.39, n.9, p.1486-1491, 1998.
- LAZARUS, J. *et al.* Baroreceptor activity in normotensive and hypertensive uremic patients. *Circulation*, Dallas, v.47, n.5, p.1015-1021, 1973.
- LEE, Y.S. Ultrastructural observations of chronic uremic lungs with special reference to histochemical and X-ray microanalytic studies on altered alveolocapillary basement membranes. *Am. J. Nephrol.*, Basel, v.5, n.4, p.255-266, 1985.
- LEINEWEBER, K. *et al.* Cardiac β -adrenoceptor desensitization due to increased β -adrenoceptor kinase activity in chronic uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v.13, n.1, p.117-124, 2002.
- LIGTENBERG, G. *et al.* Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.340, n.17, p.1321-1328, 1999.
- LITWIN, M. *et al.* Cardiac systolic and diastolic function in children on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Contrib. Nephrol.*, Basel, v.106, p.114-118, 1994.
- LOMBARDI, F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card. Electrophysiol. Rev.*, Boston, v.6, n.3, p.245-249, 2002.

- LONDON, G.M. *et al.* Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kid. Int.*, New York, v.31, n.4, p.973-980, 1987.
- LOTZE, U. *et al.* Recovery of the cardiac adrenergic nervous system after long-term beta-blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment by increase in myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake. *J. Nucl. Med.*, New York, v.42, n.1, p.49-54, 2001.
- LOWN, B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.43, n.2, p.313-328, 1979.
- LYNN, M.D. *et al.* Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[¹²³I] iodobenzylguanidine: concise communication. *J. Nucl. Med.*, New York, v.25, n.4, p.436-440, 1984.
- MALIK, M.; CAMM, A.J. Heart rate variability: from facts to fancies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.22, n.2, p.566-568, 1993.
- MALIK, S.; WINNEY, R.J.; EWING, D.J. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephro.*, Basel, v.43, n.3, p.191-195, 1986.
- MALLAMACI, F. *et al.* Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin. Nephrol.*, Munchen, v.25, n.4, p.175-180, 1986.
- MALLIANI, A. *et al.* Cardiovascular neuroregulation explored in the frequency domain. *Circulation*, Dallas, v.84, n.2, p.482-492, 1991.
- MALLIANI, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart. J.*, London, v.71, n.1, p1-2, 1994.
- MANSIER, P. *et al.* Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc. Res.*, London, v.31, n.3, p.371-379, 1996.
- MARTIROSYAN, H. *et al.* Differential management of cardiovascular disease in ESRD by nephrologists and cardiologists. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.44, n.2, p.309-321, 2004.
- MASSIN, M.M.; Von BERNUTH, G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr. Cardiol.*, New York, v.18, n.4, p.297-302, 1997.
- MASSIN, M.M.; DERKENNE, B.; Von BERNUTH, G. Correlations between indices of heart rate variability in healthy children and children with congenital heart disease. *Cardiology*, Basel, v.91, n.2, p.109-113, 1999.
- MAUNOURY, C. *et al.* Impairment of cardiac neuronal function in childhood dilated cardiomyopathy: an ¹²³I-MIBG scintigraphic study. *J. Nucl. Med.*, New York, v.41, n.3, p.400-404, 2000.
- McGHIE, A.I. *et al.* Regional cardiac adrenergic function using I-¹²³-meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.67, n.4, p.236-242, 1991.

- McCULLOUGH, P.A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr.Opin. Nephrol. Hypertens.*, Oxford, v.13, n.6, p.591-600, 2004.
- MEGUID EL NAHAS, A.; BELLO, A.K. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*, London, v.365, n.9456, p.331-340, 2005.
- MERLET, P. *et al.* Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J. Nucl. Med.*, New York, v.33, n.4, p.471-477, 1992.
- MERLET, P. *et al.* Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Nucl. Med.*, New York, v.40, n.6, p.917-923, 1999.
- MILTÉNYI, G. *et al.* Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.16, n.1, p.19-24, 2001.
- MITSNÉFES, M.M. *et al.* Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.14, n.10/11, p.898-902, 2000.
- MIYANAGA, H. *et al.* Abnormal myocardial uptake and clearance of 123I-labeled metaiodobenzylguanidine in patients with chronic renal failure and autonomic dysfunction. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.3, n.6, pt.1, p.508-515, 1996.
- MORCEF, F. *Ecocardiografia uni, bidimensional, transesofágica e Doppler*. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. 671p.
- MOROZUMI, T. *et al.* Abnormal iodine-123-MIBG images in healthy volunteers. *J. Nucl. Med.*, New York, v.37, n.10, p.1686-1688, 1996.
- MOROZUMI, T. *et al.* Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J. Nucl. Med.*, New York, v.38, n.1, p.49-52, 1997.
- MORTARA, A. *et al.* Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.36, n.5, p.1612-1618, 2000.
- MULTICENTER, CROSS-SECTIONAL STUDY OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN CHRONICALLY HAEMODIALYSED PATIENTS. *Lancet*, London, v.6, p.305-309, 1988.
- NAGAMACHI, S. *et al.* Prognostic value of I-123-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.13, n.1, p.34-42, 2006.
- NAIK, R.B. *et al.* Cardiovascular and autonomic reflexes in haemodialysis patients. *Clin. Sci.*, Colchester, v.60, n.2, p.165-170, 1981.
- NAKAJIMA, K. *et al.* Quantitative analysis of 123-I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, St. Louis, v.119, n.6, p.1329-1337, 1990.

NAKAJO, M. *et al.* Inverse relationship between cardiac accumulation of meta-[123I] iodobenzylguanidine (I-131-MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.*, New York, v.24, n.12, p.1127-1134, 1983a.

NAKAJO, M. *et al.* The normal and abnormal distribution of adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131-MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, New York, v.24, n.8, p.672-682, 1983b.

NAKAJO, M. *et al.* Rapid clearance of iodine-131-MIBG from the heart and liver of patients with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.*, New York, v.26, n.4, p.357-365, 1985.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, Evanstons, v.98, n.2, p.694-658, 1996.Report.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.5, p.S1-S199, 1998. Supplement 3.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.39, n.2, S1-S266, 2002. Supplement 1.

NICKOLAS, T.L. *et al.* Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.44, n.2, p.185-197, 2004.

NOTARIUS, C.F.; FLORAS, J.S. Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. *Europace*, London, v.3, n.1, p.29-38, 2001.

OH, J.; SEWARD, J.; TAJIK, A. *The echo manual: Mayo Clinic Proceedings*. 2^h ed. Boston: Little, Brown and Company, 1995. 252p.

OZDEMIR, D. *et al.* Impact of haemodialysis on QTc dispersion in children. *Nephrology*, Carlton, v.10, n.2, p.119-123, 2005.

PACE, L. *et al.* Sympathetic nervous function in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by [123I]-MIBG: relationship with left ventricular perfusion and function. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, Torino, v.48, n.1, p.20-25, 2004.

PAGANI, M. *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.*, Dallas, v.59, n.2, p.178-193, 1986.

- PARATI, G. *et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. *Hypertension*, Dallas, v.25, n.6, p.1276-1286, 1995.
- PATEL, A.D.; ISKANDRIAN, A.E. MIBG imaging. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.9, n.1, p.75-94, 2002.
- PELOSI, G. *et al.* Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clin. Sci.*, Colchester, v.96, n.1, p.23-31, 1999.
- PERKINS, A. *Nuclear medicine: science and safety*. London: John Libbey & Company, 1996. 182p.
- PICKERING, T.G.; GRIBBIN, B.; OLIVER, D.O. Baroreflex sensitivity in patients on long-term haemodialysis. *Clin Sci*, Colchester, v.43, n.5, p.645-657, 1972.
- RABINOVITCH, M.A. *et al.* A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzilguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl. Med.*, New York, v.34, n.4 p. 589-600, 1993.
- RASCHER, W. *et al.* Diminished vascular response to noradrenaline in experimental chronic uremia. *Kid. Int.*, New York, v.21, n.1, p.20-27, 1982.
- REMUZZI, G. Sympathetic overactivity in hypertensive patients with chronic renal disease. *N. Engl. J. Méd.*, Boston, v.340, n.17, p.1360-1361, 1999.
- RIBEIRO, A.L.P. *Disfunção autonômica e arritmia ventricular em chagásicos sem cardiopatia aparente*. 1997. 253f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
- ROBINSON, T.G.; CARR, S.J. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kid. Int.*, New York, v.62, n.6, p.1921-1932, 2002.
- ROELANTS, V. *et al.* Iodine-131-MIBG scintigraphy in adults: interpretation revisited? *J. Nucl. Med.*, New York, v.39, n.6, p.1007-1012, 1998.
- ROMANO, M. *et al.* Heart rate, PR, and QT intervals in normal children: a 24-hour holter monitoring study. *Clin. Cardiol.*, Mahwah, v.11, n.12, p.839-842, 1988.
- ROSTAND, S.G. *et al.* Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, Baltimore, v.2, n.6, p.1053-1062, 1991.
- RUBINGER, D. *et al.* Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v.10, n.9, p.1972-1981, 1999.
- RUBINGER, D. *et al.* Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.19, n.8, p.2053-2060, 2004.

SAKATA, K. *et al.* Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by ¹²³I-MIBG. *J. Nucl. Med.*, New York, v.40, n.1, p.6-11, 1999.

SANDERS, J.S.; MARK, A.L.; FERGUSON, D.W. Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension: evidence from direct sympathetic nerve recordings in humans. *Circulation*, Dallas, v.79, n.1, p.83-92, 1989.

SARNAK, M.J.; LEVEY, A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am.J. Kid. Dis.*, Duluth, v.35, n.4, p.S117-S131, 2000. Supplement 1.

SARNAK, M.J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.41, n.5, p.11-17, 2003. Supplement.

SASAKI, O. *et al.* Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.20, n.2, p.377-381, 2005.

SATO, M. *et al.* Correlation between cardiac norepinephrine overflow during exercise and cardiac ¹²³I-MIBG uptake in patients with chronic heart failure. *J. Nucl. Med.*, New York, v.44, n.10, p.1618-1624, 2003.

SAUL *et al.* Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.258, n.3, pt.2, p.H713-H721, 1990

SCHÄRER, K.; SCHMIDT, K.G.; SOERGEL, M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.13, n.9, p.951-965, 1999.

SCHILLER, N.B. *et al.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocard.*, St. Louis, v.2, n.5, p.358-367, 1989.

SCHWARTZ, G.J. *et al.* A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, Evanston, v.58, n.2, p.259-263, 1976.

SCHWARTZ, P.J.; LA ROVERE, M.T.; VANOLI, E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*, Dallas, v.85, n.1, p.177-191, 1992. Supplement.

SCOTT, L.A.; KENCH, P.L. Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient: Does ¹²³I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis? *J. Nucl. Med. Technol.*, Bethesda, v.32, n.2, p.66-71, 2004.

SHARMA, A.D.; CORR, P.B. Adrenergic factors in arrhythmogenesis in the ischemic and reperfused myocardium. *Eur. Heart. J.*, London, v.4, p.79-90, 1983. Supplement D.

SHOJI, T. *et al.* Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kid. Int.*, New York, v.66, n.3, p.1212-1220, 2004.

SILBERBERG, J.S. *et al.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kid. Int.*, New York, v.36, n.2, p.286-290, 1989.

SIMMONS, W.W. *et al.* Abnormalities of cardiac sympathetic function in pacing-Induced heart failure as assessed by [123I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation*, Dallas, v.89, n.6, p.2843-2851, 1994.

SISSON, J.C. *et al.* Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J. Nucl. Med.*, New York, v.28, n.10, p.1625-1636, 1987.

SMYTH, H.S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.*, Dallas, v.24, n.1, p.109-121, 1969.

SNEDECOR, G.; COCHRAN, W. *Statistical methods*. 8th ed. Ames: Iowa State University, 1989. 503p.

SOLDERS, G; PERSON, A; GUTIERREZ, A. Autonomic dysfunction in non-diabetic terminal uraemia. *Acta Neurol Scand*, Copenhagen, v.71, n.6, p.321-327, 1985.

SOMSEN, G.A. *et al.* Quantitation of myocardial iodine-123-MIBG uptake in SPET studies: a new approach using the left ventricular cavity and a blood sample as a reference. *Eur. J. Nucl. Med.*, Heidelberg, v.22, n.10, p.1149-1154, 1995.

SOMSEN, G.A. *et al.* Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J. Nucl. Cardiol.*, St. Louis, v.11, n.2, p.126-133, 2004.

STABIN, M. Internal dosimetry in pediatric nuclear medicine. *In: TREVES, S.T. (Ed.). Pediatric nuclear medicine*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1995. p.556-581.

STANTON, M.S. *et al.* Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-Metaiodobenzylguanidine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.14, n.6, p.1519-1526, 1989.

STEINBERG, A.A. *et al.* Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *Am. J. Cardiol.*, New York, v.82, n.9, p.1156-1158, 1998.

TAKAHASHI, H. *et al.* Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron*, Basel, v.72, n.3, p.418-423, 1996.

TAMURA, K. *et al.* Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J. Kid. Dis.*, Duluth, v.31, n.4, p.602-606, 1998.

TEICHHOLZ, L.E. *et al.* Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.291, n.23, p.1220-1226, 1974.

THOMSON, B.J. *et al.* Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin. Auton. Res.*, Oxford, v.1, n.2, p.131-133, 1991.

TOBA, M. *et al.* Sympathetic reinnervation demonstrated on serial iodine-123-metaiodobenzylguanidine SPECT images after cardiac transplantation. *J. Nucl. Med.*, New York, v.39, n.11, p.1862-1864, 1998.

TOBES, M.C. *et al.* Alterations of iodine-131 MIBG biodistribution in anephric patient: comparison to normal and impaired renal function. *J. Nucl. Med.*, New York, v.30, n.9, p.1476-1482, 1989.

TORY, K. *et al.* Signs of autonomic neuropathy in childhood uremia. *Pediatr. Nephrol.*, Berlin, v.16, n.1, p.25-28, 2001.

TORY, K. *et al.* Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. *Clin. Nephrol.*, Munchen, v.61, n.5, p.316-323, 2004.

TOYAMA, T. *et al.* Efficacy of carvedilol treatment on cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with metoprolol therapy. *J. Nucl. Med.*, New York, v.44, n.10, p.1604-1611, 2003.

TSUCHIMOCHI, S. *et al.* Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by Iodine-123-MIBG Imaging. *J. Nucl. Med.*, New York, v.36, n.6, p.969-974, 1995.

TSUJI, H. *et al.* Determinants of heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.28, n.6, p.1539-1546, 1996.

TYLER, H.R. Uremic neuritis and autonomic system. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.290, n.12, p.685-686, 1974.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - USRDS. Causes of death. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.30, n.2, p.S107-S117, 1997. Supplement 1.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - USRDS. Causes of death. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.2, p.S81-S88, 1998a. Supplement 1.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM – USRDS. Incidence and prevalence of ESRD. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.2, p.S38-S49, 1998b. Supplement 1.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - USRDS. Pediatric end-stage renal disease. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.32, n.2, S98-S108, 1998c. Supplement 1.

VAN de BORNE, P. *et al.* Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*, Dallas, v.95, n.6, p.1449-1454, 1997.

VENTURA, H.O.; MEHRA, M.R. Improvement of heart failure after renal transplantation: the complex maze of cardio-renal interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.45, n.7, p.1061-1063, 2005.

VITA, G. *et al.* Autonomic nervous system dysfunction in chronic uraemics on haemodialysis. *Funct. Neurol.*, Rome, v.4, n.2, p.195-197, 1989.

- VITA, G. *et al.* Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kid. Int.*, New York, v.56, n.1, p.232-237, 1999.
- WAAGSTEIN, F. *et al.* Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, London, v.37, n.10, p.1022-1036, 1975.
- WAFELMAN, A.R. *et al.* Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur. J. Nucl. Med.*, Heidelberg, v.21, n.6, p.545-559, 1994.
- WALI, R.K. *et al.* Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.45, n.7, p.1051-1060, 2005.
- WATANABE, K.; FUKUCHI, K.; ECHIGO, S. Early sympathetic reinnervation demonstrated by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in a child after cardiac transplantation. *Pediatr. Cardiol.*, New York, v.25, n.5, p.568-569, 2004.
- WEINER, D.E. *et al.* Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am. J. Kid. Dis.*, Duluth, v.44, n.2, p.198-206, 2004.
- WEST, M.; SUTHERLAND, D.E.; MATAS, A.J. Kidney transplant recipients who die with functioning grafts: serum creatinine, level and cause of death. *Transplantation*, Baltimore, v.62, n.7, p.1029-1030, 1996.
- WIELAND, D.M. *et al.* Myocardial imaging with radioiodinated norepinephrine storage analog. *J. Nucl. Med.*, New York, v.22, n.1, p.22-31, 1981.
- WOLF, M.M. *et al.* Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Austr.*, Sydney, v.2, n.2, p.52-53, 1978.
- YAMADA, T. *et al.* Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.41, n.2, p.231-238, 2003.
- YANOWITZ, F.; PRESTON, J.B.; ABILDSKOVJ, A. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ. Res.*, Dallas, v.18, n.4, p.416-428, 1966.
- YERAGANI, V.K. *et al.* Relationship between age and heart rate variability in supine and standing postures: a study of spectral analysis of heart rate. *Pediatr. Cardiol.*, New York, v.15, n.1, p.14-20, 1994.
- YERAGANI, V.K. *et al.* Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc. Res.*, London, v.35, n.1, p.35-42, 1997.
- YILDIZ, A. *et al.* Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron*, Basel, v.80, n.1, p.57-60, 1998.

YUKINAKA, M. *et al.* Mismatch between myocardial accumulation of ^{123}I -MIBG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin and late potentials in patients after myocardial infarction: association with the development of ventricular arrhythmias. *Am. Heart J.*, St. Louis, v.136, n.5, p.859-867, 1998.

ZIEGLER, D. *et al.* Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm. Metab. Res.*, Stuttgart, v.31, n.12, p.672-679, 1999.

ZIPES, D.P. *et al.* Influence of the autonomic nervous system on the genesis of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Mount Kisco, v.6, n.5, pt.2, p.1210-1220, 1983.

ZIPES, D.P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*, Dallas, v.82, n.4, p.1095-1105, 1990.

ZOCCALI, C.; CICCARELLI, M.; MAGGIORE, Q. Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin. Sci.*, Oxford, v.63, n.3, p.285-292, 1982.

ZOCCALI, C. *et al.* Parasympathetic function in haemodialysis patients. *Nephron*, Basel, v.44, n.4, p.351-354, 1986.

ZOCCALI, C. *et al.* Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodeling in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Berlin, v.16, n.1, p.70-77, 2001.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; PARLONGO, S. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation*, Dallas, v.105, p.1354-1359, 2002.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kid. Int. Suppl.*, New York, n.85, p.S105-S110, 2003.

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG NÚCLEO DE ESTUDOS EM DOENÇA RENAL CRÔNICA CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

1. Pesquisadores principais: Prof^ª. Dra. Eleonora Moreira Lima, Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro e Prof^ª. Viviane Santuari Parisotto Marino, professores do Departamento de Pediatria e de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: Nefrologia pediátrica HC-UFMG: (031) 3248 9536.

2. Nome do projeto de pesquisa: DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE DRC: AVALIAÇÃO PELA CINTILOGRAFIA DE INERVAÇÃO MIOCÁRDICA COM METAIODOBENZILGUANIDINA MARCADA COM ¹²³IODO E PELA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.

3. Objetivos: esta é uma pesquisa que pretende estudar as alterações do funcionamento do coração de pacientes portadores de doença renal crônica, mesmo que não apresentem sintomas cardíacos, comparando-as com o coração de pessoas normais.

4. Resumo: atualmente, acredita-se que as alterações do coração do paciente com doença renal crônica não sejam apenas consequência da pressão arterial elevada ou descontrolada ou, ainda, de grandes flutuações de peso (kg) no período interdialítico. Suspeita-se que determinadas substâncias não eliminadas pelos rins possam interferir no funcionamento do coração, facilitando o aparecimento de arritmias cardíacas ou mesmo levando a insuficiência cardíaca o que pode interferir na indicação do transplante renal e na qualidade de vida dos pacientes após o transplante.

5. Procedimentos: esta pesquisa avaliará tanto pessoas que estão em tratamento clínico, dialítico, após o transplante renal em acompanhamento na unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. Todos realizaram entrevista, exame físico, exames de sangue (rotina mensal), eletrocardiograma ambulatorial (*Holter*) e cintilografia do coração. O *Holter* é um tipo de "gravador" de 5x5 cm, cuja energia provém de uma bateria que fica conectada ao paciente através de eletrodos e mantida junto ao seu corpo como uma bolsa a tiracolo. O paciente permanece 24 horas com esse aparelho, exercendo suas atividades habituais, exceto tomar banho, o que poderia desconectar os eletrodos. O procedimento é indolor e perfeitamente tolerado pelas crianças.

A cintilografia cardíaca é um tipo de exame de imagem capaz de informar ao médico quais as partes do coração estão funcionando adequadamente. O exame é feito após a administração endovenosa de material radioativo (¹²³I-MIBG) que não oferece riscos ao paciente equivalendo, em termos de exposição à radiação, a realizar uma urografia excretora (RX contrastado dos rins) de aproximadamente 5,6mSv. Após um período de espera, são adquiridas imagens do coração por um aparelho chamado gama-câmara, que irá "fotografar" o coração em várias posições, sem necessitar de contato com o paciente. O tempo de exame é de aproximadamente 30 minutos. Todos os exames são gratuitos e serão realizados no Hospital das Clínicas da UFMG exceto a cintilografia cardíaca que será realizada no Hospital Madre Teresa por médico do Hospital das Clínicas. Atestados de presença serão fornecidos para justificação junto ao trabalho ou à escola.

6. Benefícios: o principal benefício para o paciente será a realização de exames capazes de avaliar com detalhes o funcionamento do coração. Todos receberão, por escrito, o resultado de seus exames. Caso sejam encontradas alterações cardíacas serão feitas recomendações e encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

7. Riscos: os riscos envolvidos por esses procedimentos são desprezíveis em pacientes assintomáticos. Não há contra-indicação para a realização de cintilografias em crianças. A única contra-indicação formal é a gravidez.

8. Direito de recusa: o paciente tem todo o direito de se recusar a participar ou de desistir de participar desta pesquisa a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo sobre seu

atendimento, em qualquer setor do Hospital das Clínicas.

9. Confabilidade: todo paciente tem a garantia de que seus dados individuais serão mantidos em sigilo e de que não será identificado quando os resultados deste estudo forem apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas.

Após ler estas informações, faça ao médico as perguntas que desejar e, após ter certeza de haver entendido o que lhe foi explicado, dê seu consentimento, se estiver de acordo, assinando no final deste formulário.

Declaração de consentimento pós-informação:

Declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos e da natureza do estudo "Disfunção autonômica cardíaca em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica: avaliação pela cintilografia de inervação miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³iodo e pela variabilidade da frequência cardíaca".

Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento.

Declaro, de livre e espontânea vontade, que concordo em participar deste estudo e aceito que os resultados de meus exames sejam publicados. Estou ciente de que poderei desistir de participar da pesquisa em qualquer época e que, ainda assim, serão mantidos o tratamento e o acompanhamento adequado a mim ou a meu filho.

Eu, _____, declaro que li este consentimento e entendi o que me foi explicado e concordo em participar desta pesquisa, voluntariamente.

Belo Horizonte, ____ de _____ 2001.

Nome: _____

Identificação: _____

Assinatura do paciente

Assinatura do médico

Assinatura da testemunha

ANEXO B

PARECER Nº 18/2001 CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

TÍTULO: "DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS :ESTUDO DE SUA PREVALÊNCIA E DOS FATORES ASSOCIADOS."

INTERESSADA: Profª Viviane Santuari Parisotto Marino.

HISTÓRICO: Pacientes renais crônicos apresentam mortalidade elevada a despeito de todo o progresso ocorrido nos últimos anos, com os métodos dialíticos e com o transplante renal. Esta morbidade está intimamente relacionada às doenças cardiovasculares que são responsáveis por quase 50% do total de mortes observadas. Estudos recentes tem mostrado a importância da disfunção autonômica cardíaca como causa de morte na insuficiência renal crônica (IRC). Tendo em vista estes dados e, como membro da Nefrologia Pediátrica, a profª Viviane optou pela avaliação da disfunção autonômica na IRC de crianças e adolescentes, como trabalho de doutoramento. Dentro deste objetivo, serão estudados cerca de 100 pacientes renais crônicos de zero a 21 anos que estejam em controle na Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG através de avaliação clínica (anamnese, exame físico, preenchimento de protocolo de pesquisa), avaliação laboratorial (uréia, creatinina, glicemia, sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, hemograma, plaquetas, colesterol total e frações, triglicérides, proteínas totais e frações, proteinúria 24 horas, paratormônio) e avaliação por métodos gráficos cardíacos (ECG, Holter, ecocardiograma, cintilografia de inervação e de perfusão). Será feito banco de dados do programa Epi-info 6 e os dados obtidos serão submetidos à análise estatística.

MÉRITO: Trata-se de trabalho clínico de relevância indiscutível pois espera-se que o estudo forneça indicativos da prevalência da disfunção autonômica nas renais crônicas, do padrão desta disfunção e da importância do controle urêmico na presença do comprometimento cardíaco, otimizando o transplante renal e a qualidade de vida destes pacientes.

Com relação à exequibilidade não há restrições, uma vez que a avaliação clínica e laboratorial já fazem parte da rotina dos pacientes pediátricos com IRC em controle no Hospital das Clínicas. Os métodos de avaliação cardíaca, ECG e Holter estão sob responsabilidade do prof. Antônio Ribeiro, co-orientador deste trabalho. Os ecocardiogramas serão realizados no HC pela professora Rosália Moraes Torres.

O estudo cintilográfico será feito no Hospital Madre Teresa, onde a professora Viviane trabalha, sem ônus adicional para o paciente e/ou para o HC.

Do ponto de vista ético também não há restrições, considerando-se a importância do comprometimento cardíaco nos pacientes com IRC. O termo do consentimento é, a meu ver, pouco explicativo com relação à cintilografia e é falho ao omitir que o referido exame será feito no Hospital Madre Teresa e não no Hospital das Clínicas.

CONCLUSÃO: O projeto "Disfunção autonômica na insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes pediátricos: estudo de sua prevalência e dos fatores associados", pode ser aprovado após as correções supracitadas no termo de consentimento.

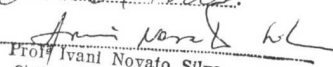
Belo Horizonte, 09 de abril de 2001



Profª. Regina Lunardi Rocha
- relatora -

aprovado o parecer do relator

em 06.104.2001



Prof. Ivani Novato Silva
Chefe de Deptº de Pediatria
FACULDADE DE MEDICINA - UFMG

APÊNDICE A

TABELA 7

Estudos realizados entre 1975 e 2002 empregando testes clínicos autonômicos para avaliação do componente simpático do sistema nervoso autônomo (SNA) em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste clínico autonômico realizado

autor	ano	“n”	idade	Avaliação da Função Autonômica
Ewing e Winney	1975	26 HD	35,0	<i>hand grip</i>
		21 DRC	40,0±3,0	
Campese	1981	16 HD	38,0±3,0	<i>hand grip / tilt</i>
		5 C	35,0±1,0	
Naik	1981	27 HD	35,2	<i>hand grip / tilt / frio</i>
		15 C		
Zoccali	1982	18 HD	38,7±9,4	<i>hand grip / tilt / frio</i>
		12 C	39,8±9,3	
		31 DRC	41,5±10	
Heidbreder	1985	35 HD	35,5±11	<i>hand grip / tilt / frio / estresse mental</i>
		18 TxR	33,0±7	
		37 C	33,9±13	
		19 DRC	47,0	
Malik	1986	40 HD	43,0	<i>hand grip / tilt</i>
		8 DP	58,0	
		12 C	48,0	
		12 HD	48,0	
Mallamaci	1986	10 DP	50,0	<i>tilt</i>
		11 TxR	45,0	
		12 C	48,0	
Vita	1987	20 HD	45/71	<i>hand grip / tilt</i>
Bondia	1988	10 HD	42,8	<i>frio</i>
Heber	1989	10 HD	47,0	<i>hand grip / tilt / frio</i>
Heidbreder	1989	33 HD	adultos	<i>hand grip / tilt / frio / estresse mental</i>
		37 C		
Vita	1989	35 HD	59,0	<i>hand grip / tilt</i>
Agarwal	1991	25 HD	28,5 ± 1,6	<i>hand grip / tilt / frio / estresse mental</i>
		18 HD	49,0 ± 21	
Converse	1992	5 HD (nr)	23,0 ± 7	Medida da atividade simpática muscular
		11 C	43,0 ± 13	
Jassal	1997	71 HD	67,0	<i>hand grip / tilt</i>
Jassal	1998	41 HD/17 C (>65a)	70,2 / 73	<i>hand grip / tilt</i>
		42 HD/23 C (<65a)	48,1 / 42,5	
Vita	1999	30 HD	58,0±14	<i>hand grip / tilt / VFC</i>
		15 DRC	46,0±4	
		6 HA	50,0±5	
Hausberg	2002	13 HD	50,0±4	Medida da atividade simpática muscular
		13 TxR-CSA	50,0±5	
		13 TxR-FK	46,0±3	
		6 TxR-Ø	52,0±5	
Total (18 estudos)	1975-2002	621 pacientes (34 /estudo)		

autor: autor principal; **ano:** ano de publicação; **“n”:** casuística; **idade:** expressa pela média com ou sem desvio-padrão, em anos; **HD:** hemodiálise; **DRC:** doença renal crônica; **TxR:** transplante renal **TxR-CSA:** transplante em uso de ciclosporina; **TxR-FK:** transplante em uso de tacrolimus; **TxR-Ø:** transplante sem uso de inibidores de calcineurina; **C:** grupo controle; **DP:** diálise peritoneal; **hand-grip:** teste de esforço isotônico; **tilt:** teste da inclinação; **Frio:** estímulo cutâneo ao frio; **nr:** perda da função renal por doença sistêmica (causa secundária); **MSNA:** medida da atividade nervosa simpática muscular; **VFC:** variabilidade da frequência cardíaca. Fonte: adaptação de Robinson e Carr (2002).

APÊNDICE B

TABELA 8

Estudos realizados entre 1987 e 2004, empregando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) para avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e análise da VFC

autor	ano	"n"	idade	análise da VFC
Akselrod	1987	10 DRC 8 HD 7 DP 30 C	58,4 66,3 68,9 58,4	↓ LF HD; DP vs C = LF na HD e DP
Cloarec-Blanchard	1992	6 HD 6 C	41,5± 3,1	↓ SBR HD vs C = SBR DRC vs C
Takahashi	1996	11 HD 10 C	37± 2 35± 3	↓ LF HD vs C ↓ HF HD vs C ↓ LF/HF HD vs C
Miyanaga	1996	09 DRC 11 C	45± 10 58± 4	↓ LF na DRC
Cavalcanti	1997	11 DRC normotensos 10 DRC hipotensos	54,9± 11	↑ LF HD normotensos ↑ HF HD hipotensos ↑ LF/HF normotensos
Hathaway	1998	43 DRC 168 HD 61 DP 48 C	37,9± 1,2 44,1± 0,9 42,7± 1,5 39,9± 10	↓ LF DRC; DP vs C ↓ HF DRC=HD / Dp vs C
Yildiz	1998	14 HD	33± 11	↑ LF e HF pós TxR = LF/HF HD vs C
Steinberg	1998	66 HD 33 C	49± 13 51± 14	↓ LF e HF HD vs C = LF/HF pré pós TxR
Tamura;Tsuji; Nishie	1998	187 HD	56± 12	↓ SDNN
Rubinger	1999	14 HD/8 TxR/14 C	62 ±12	↓ LF, HF HD vs C; TxR = C
Vita	1999	30 HD 20 C	58 ± 14	LF, HF =HD vs deitado ↓ LF HD vs C em pé
Barnas	1999	11 DRC normotensos 8 DRC hipotensos	58±5 68± 3	=LF/HF ↑ LF, ↓ HF normotensos ↓ LF, ↑ HF hipotensos
Pelosi	1999	6 DRC normotensos 6 DRC hipotensos	60 ± 10	↑ LF normotensos LF ≠ hipotensos
Gerhardt	1999	20 HD 20 TxR 20 C	39,0± 3 36,0± 3 36,0± 3	α-índice ↓ SBR na DRC vs C = SBR no TxR e C
Kurata	2000	44 HD	40± 11	VFC/ ¹²³ I-MIBG
Bald (abstracts)	2001	27 DRC 20 HD 27 C	?	↓ SBR na HD = SBR no C
Carr (abstracts)	2001	83 DRC	?	↓ SBR DRC estágio final
Giordano	2001	11 HD 10 C	61± 2 60± 4	↓ HF na HD vs C ↑ LF/HF na HD vs C
Karayaylali	2003	22 HD 22 C	30,7± 21,9 31,6 ± 13	↑ LF na HD vs C ↓ HF na HD vs C
Kurata	2004	13 HD 56 HD	32 ± 12	= VFC pré e pós -TxR
Rubinger	2004	27 DRC normotensos 27 DRC hipotensos	57± 13 62± 12	↓ LF/HF hipotensos vs normotensos
TOTAL (21 estudos)	1987-2004	721 pacientes 34/estudo		

autor: autor principal; **ano:** ano de publicação; **"n":** casuística; **idade:** expressa pela média com ou sem desvio padrão, em anos; **DRC:** doença renal crônica; **HD:** hemodiálise; **DP:** diálise peritoneal; **TxR:** transplante renal; **C:** grupo controle; ↓:redução; =:semelhante; ↑:elevação; ≠:diferente; vs.:comparado a; **LF:** componente de baixa frequência; **HF:** componente de alta frequência; **LF/HF:** relação entre o componente de baixa e alta frequência; **SBR:** sensibilidade dos barorreceptores; **SDNN:** desvio padrão das médias ods intervalos RR de todos os segmentos de cinco minutos do traçado de 24; **VFC:** variabilidade da frequência cardíaca. Fonte: adaptação de Robinson e Carr, 2002.

APÊNDICE C

TABELA 9

Estudos realizados entre 1972 e 2001 abordando a sensibilidade dos barorreceptores em portadores de doença renal crônica (DRC), de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste empregado para avaliação da função autonômica cardíaca

autor	ano	"n"	idade	Avaliação da Função Autonômica
Pickering	1972	32 HD	32,2 ±11,6	Fenilefrina IV
Lazarus	1973	13 DRC	Adultos	Angiotensina IV Nitrato inalado
Bondia	1988	10 HD 8 C	42,8 29,4	Fenilefrina IV
Heber	1989	10 HD	47,0	Manobra Valsalva MUGA
Agarwal	1991	25 DRC pré e pós-TxR	28,5± 1,6	Fenilefrina IV
Cloarec-Blanchard	1992	6 HD 6 C	41,5±3,1	α -índice (VFC)
Gerhardt**	1999	20 HD 20 TxR 20 C	39,0± 3 36,0± 3 36,0± 3	α -índice (VFC)
Bald *	2001	127 DRC 20 HD	-	α -índice (VFC)
Carr ^b	2001	83 DRC	-	α -índice (VFC)
Total (10 estudos)	1972 a 2001	306 30/estudo		

autor: autor principal; **ano:** ano de publicação; **idade:** expressa pela média com ou sem desvio padrão, em anos; **HD:** hemodiálise; **DRC:** doença renal crônica em tratamento conservador; **TxR:** transplante renal; **C:** grupo controle; **α-índice:** raiz quadrada da razão entre o poder de intervalo de pulso e a pressão arterial sistólica; **VFC:** variabilidade da frequência cardíaca; **MUGA:** *Gated blood pool study* – cintilografia das câmaras cardíacas.

** = 1º trabalho abordando a disfunção autonômica no TxR

a e b= citados apenas como "abstracts" *apud*: Robinson e Carr (2002)

Fonte: adaptação de Robinson; Carr (2002).

APÊNDICE D

TABELA 10

Estudos realizados entre 1975 e 1998 empregando testes clínicos autonômicos para avaliação do componente parassimpático do SNA em portadores de DRC, de acordo com o autor, ano de publicação, casuística e teste clínico realizado

autor	ano	“n”	idade	Avaliação da Função Autonômica
Ewing e Winney	1975	26 HD 21 DRC	36,5 40,0±3,0	Resp / Valsalva
Campese	1981	16 HD 15 DRC inicial	38,0±3,0 35,0±07,0	Valsalva
Naik	1981	27 HD 15 C	35,0±02,0 35,0±04,0	Valsalva / <i>tilt</i>
Zoccali	1982	18 HD 12 C 31 DRC	38,7±09,4 39,8±09,3 41,5±10,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva atropina
Heidbreder	1985	35 HD 18 TxR 37 C	35,5±11,0 33,0±07,0 33,9±13,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Solders; Persson; Gutierrez	1985	44 HD (diabetes) 45 C	45,7±14,2 45,2±14,7	Resp
Zoccali	1986	45 HD 34 C	44,0±12,0 39,0± 8,0	Resp / atropina
Malik; Winney; Ewing	1986	19 DRC 40 HD 8 DP	48,0 43,0 58,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Mallamaci	1986	12 HD 10 DP 11 TxR 12 C	48,0 50,0 45,0 48,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Vita	1987	20 HD	45,0 71,0	Resp / <i>tilt</i> / valsalva
Bondia	1988	10 HD 8 C	42,8 29,4	Atropina IV
Heber	1989	10 HD	47,0	<i>tilt</i>
Heidbreder	1989	33 HD 37 C	adultos	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Vita	1989	35 HD	59,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Agarwal	1991	25 HD	28,5 ±1,6	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Jassal	1997	71 HD	67,0	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Jassal	1998	41 HD/17 C 42 HD/23 C	70,2 / 73 48,1/ 42,5	Resp / <i>tilt</i> / Valsalva
Total (17 estudos)	1975-1998	667(40 /estudo)		

autor: autor principal; **ano:** ano de publicação; **“n”:** casuística; **idade:** expressa pela média com ou sem desvio padrão, em anos; **HD:** hemodiálise; **DRC:** doença renal crônica na fase pré-dialítica; **DP:** diálise peritoneal; **C:** grupo controle; **FC:** frequência cardíaca; **TxR:** transplante renal; **Resp:** redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na expiração; **tilt:** teste da inclinação; **Valsalva:** manobra de Valsalva; **IV:** intravenoso

Fonte: adaptação de Robinson e Carr (2002).