



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
Faculdade de Ciências Médicas

***LUIS MIGUEL DA SILVA***

**A REDUÇÃO DA ATIVIDADE DA INERVAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA  
ESTÁ ASSOCIADA AO REDOMELAMENTO EXTRACELULAR DO  
MIOCÁRDIO E BIOMARCADORES**

**IMPAIRED CARDIAC SYMPATHETIC INNERVATION ACTIVITY IS  
ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL EXTRACELLULAR REMODELING  
AND BIOMARKERS**

Campinas – SP  
2024

**LUIS MIGUEL DA SILVA**

**A REDUÇÃO DA ATIVIDADE DA INERVAÇÃO SIMPÁTICA CARDÍACA  
ESTÁ ASSOCIADA AO REDOMELAMENTO EXTRACELULAR DO  
MIOCÁRDIO E BIOMARCADORES**

**IMPAIRED CARDIAC SYMPATHETIC INNERVATION ACTIVITY IS  
ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL EXTRACELLULAR REMODELING  
AND BIOMARKERS**

*Tese de Doutorado apresentada à Comissão de  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de Campinas  
para obtenção do título de Doutor em Ciências,  
área de concentração Pesquisa Clínica.*

Doctoral thesis presented to the Postgraduate  
Committee of the Faculty of Medical Sciences of  
the State University of Campinas to obtain the  
title of Doctor of Science, in the area of  
concentration Clinical Research.

***Orientador:*** Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho

Este trabalho corresponde à versão final  
da dissertação de doutorado defendida pelo  
aluno, Luis Miguel da Silva, e orientada pelo  
Otávio Rizzi Coelho Filho.

Campinas – SP

2024

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

Si38r Silva, Luis Miguel, 1989-  
A redução da atividade da inervação simpática cardíaca está associada ao redomelamento extracelular do miocárdio e biomarcadores / Luis Miguel da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Otavio Rizzi Coelho Filho.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência cardíaca. I. Coelho-Filho, Otavio Rizzi, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Impaired cardiac sympathetic innervation activity is associated with myocardial extracellular remodeling and biomarkers

**Palavras-chave em inglês:**

Heart failure

**Área de concentração:** Pesquisa Clínica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Otavio Rizzi Coelho Filho [Orientador]

Patricia Moriel

Wilson Nadruz Junior

Marcelo Souto Nacif

André Schmidt

**Data de defesa:** 20-02-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

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

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

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

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO  
LUIS MIGUEL DA SILVA**

**ORIENTADOR: OTÁVIO RIZZI COELHO FILHO**

**MEMBROS TITULARES:**

**1. PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO FILHO**

**2. PROF. DR. PATRÍCIA MORIEL**

**3. PROF. DR. WILSON NADRUZ JÚNIOR**

**4. PROF. DR. MARCELO SOUTO NACIF**

**5. PROF. DR. ANDRÉ SCHMIDT**

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

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

**Data de Defesa: 20/02/2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Santíssima Trindade, Pai, Filho e Espírito Santo por me guiar, iluminar e me levar a caminhos que jamais imaginaria chegar, ao dom concebido da vida, saúde, ciência e sabedoria. Agradeço a minha Mãe Maria Santíssima, por me conduzir e estar sempre ao meu lado me dando forças aos dias difíceis.

Agradeço a minha esposa e minha filha, por acreditarem sempre em mim, por me incentivarem nos meus piores e melhores momentos, por serem meu aconchego depois de um dia cheio e por me trazer a paz em meio às tempestades, sempre segurando minha mão e me ajudando a ser conduzido mesmo quando tudo está sem rumo. Sou muito grato a Deus pela família maravilhosa que me concedeu.

Sou grato aos meus pais imensamente por todos ensinamentos, amor, zelo, carinho e dedicação. Graças a eles hoje eu posso encerrar mais um ciclo em minha vida! Agradeço também a meus irmãos por sempre terem acreditado em mim, por ouvirem minhas histórias e me incentivarem.

Agradeço a meu mestre, Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho, por todo suporte oferecido nesses anos, sempre muito zeloso e cuidadoso; afinal desenvolver um trabalho não é uma tarefa fácil, porém com o doutor Rizzi tornou-se uma experiência engrandecedora. Aprendi muito com todos os seus ensinamentos, conhecimento e agradeço todas as cobranças e puxões de orelha. Aqui fica o meu muito obrigado! Sou privilegiado e agradeço a Deus pelo dom da sua vida, de tê-lo como orientador e professor.

Quero agradecer de modo especial aqueles que contribuíram para que a pesquisa pudesse acontecer, Vinícius, Camila, Fernando e Layde. Foram anos juntos, proporcionando as melhores condições no desenvolvimento da pesquisa. À Profa. Lígia Antunes Correa, sempre prestativa passando todo seu conhecimento e dedicação, muito obrigado. Agradeço a todos os professores e funcionários pelo empenho e auxílio nesses anos. O meu muito obrigado pelo suporte das agências que financiaram este projeto: a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) número: 303366/2015-0 ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) número: 140021/2020-5 e ao Fundo de Apoio ao Ensino a Pesquisa e a Extensão (FAPEX) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Agradeço aos pacientes, pois sem eles esta pesquisa jamais poderia acontecer, doando seus dados para o progresso do conhecimento de uma doença tão importante.

*“Você tem que fazer seu trabalho  
como se tudo dependesse de  
você. Então, entregue o resto  
para Deus”*

*Santa Tereza de Calcutá*

## RESUMO

**Introdução:** A cintilografia com  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) é útil para avaliar a disfunção autonômica cardíaca e prever resultados em insuficiência cardíaca (IC). A relação da função simpática cardíaca com a remodelação miocárdica e a fibrose difusa permanece em grande parte desconhecida.

**Objetivo:** Avaliar a função simpática cardíaca de pacientes com IC e sua relação com o remodelamento miocárdico e a capacidade de exercício.

**Métodos:** Pacientes com IC (classe II-III da NYHA) foram prospectivamente recrutados e estratificados em IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (ICFEp) (FEVE $\geq$ 45%) e (ICFEr), respectivamente). A morfologia/função ventricular e a fração do volume extracelular miocárdico (VEC) foram quantificadas pela ressonância magnética cardíaca (RMC), o strain longitudinal global (GLS) pela ecocardiografia, a função simpática cardíaca pela relação coração/mediastino (C/M) da cintilografia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Todos os participantes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar.

**Resultados:** A coorte incluiu 33 pacientes com ICFEp (FEVE: 60,0 $\pm$ 10,0%, NT-proBNP: 248 [79, 574]pg/dL), 28 com ICFEr (FEVE: 30,0  $\pm$ 9,0%, NT-proBNP: 743 [250, 2,054]pg/dL) e 20 controles (FEVE: 65,0 $\pm$ 5,0%, NT-proBNP: 40 [19, 50]pg/dL). A relação C/M pelo  $^{123}\text{I}$ -MIBG foi menor na ICFEp (1,59 $\pm$ 0,25) e ICFEr (1,45 $\pm$ 0,16) comparada aos controles (1,92 $\pm$ 0,24, p<0,001) e correlacionou-se negativamente com fibrose difusa avaliada por VEC (R=-0,34, p=0,0029). O VEC foi maior na ICFEp (0,32 $\pm$ 0,05%) e na ICFEr (0,31 $\pm$ 0,04%) comparado aos controles (0,28 $\pm$ 0,04, p<0,05) e foi associado ao consumo máximo de oxigênio ajustado por idade e sexo (VO<sub>2</sub> de pico, R=-0,34, p<0,005). A função simpática cardíaca foi mediadora da relação do VEC com o pico ajustado de VO<sub>2</sub> e para o NT-proBNP, respectivamente.

**Conclusão:** A função simpática cardíaca anormalmente baixa observada em pacientes com IC com FE do VE reduzida e preservada está associada à expansão do volume extracelular e à diminuição da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar.

**Palavras chaves:** Função simpática cardíaca; ressonância magnética cardíaca; fibrose intersticial; insuficiência cardíaca.

## **ABSTRACT**

**Background:**  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) scintigraphy is useful for assessing cardiac autonomic dysfunction and predict outcomes in heart failure (HF). The relationship of cardiac sympathetic function with myocardial remodeling and diffuse fibrosis remains largely unknown.

**Objectives:** To evaluate HF patients' cardiac sympathetic function and its relation with myocardial remodeling and exercise capacity.

**Methods:** Prospectively enrolled HF patients (NYHA-class II-III) were stratified into HF with preserved (LVEF $\geq$ 45%) and reduced left ventricular ejection fraction (HFpEF, and HFrEF, respectively). Ventricular morphology/function and myocardial extracellular volume fraction (VEC) were quantified by CMR, global longitudinal strain (GLS) by echocardiography, cardiac sympathetic function by heart-to-mediastinum ratio (H/M) from  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy. All participants underwent cardiopulmonary exercise testing.

**Results:** The cohort included 33 patients with HFpEF (LVEF: 60 $\pm$ 10%, NT-proBNP: 248[79, 574]pg/dL), 28 with HFrEF (LVEF: 30 $\pm$ 9%, NT-proBNP: 743[250, 2,054]pg/dL) and 20 controls (LVEF: 65 $\pm$ 5%, NT-proBNP: 40 [19, 50]pg/dL).  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M was lower in HFpEF (1.59 $\pm$ 0.25) and HFrEF (1.45 $\pm$ 0.16) vs. controls (1.92 $\pm$ 0.24,  $p$ <0.001), and correlated negatively with diffuse fibrosis assessed by VEC ( $R$ =-0.34,  $p$ = 0.0029). VEC was increased in HFpEF (0.32 $\pm$ 0.05%) and HFrEF (0.31 $\pm$ 0.04%) vs. controls (0.28 $\pm$ 0.04,  $p$ <0.05) and was associated with the age- and gender-adjusted maximum oxygen consumption (peak  $\text{VO}_2$ ); ( $R$ =-0.34,  $p$ <0.005; HFpEF: 19.0 $\pm$ 6.0 mL/kg/min; HFrEF (18.0 $\pm$ 4.0; controls 30.0 $\pm$ 10.0, HF vs. controls:  $p$ <0.001). Cardiac sympathetic function was a mediator in the relationship of VEC with peak  $\text{VO}_2$  and NT-proBNP, respectively.

**Conclusion:** Abnormally low cardiac sympathetic function in HF patients with reduced and preserved LVEF is associated with extracellular volume expansion and decreased cardio-pulmonary functional capacity.

**Keywords:** Cardiac sympathetic function; Cardiac magnetic resonance; Interstitial fibrosis; Heart Failure.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1-</b> Imagens analisadas na avaliação da deformação miocárdica através do ecocardiograma (ECO). .....	<b>20</b>
<b>Figura 2-</b> Espectro da fibrose miocárdica. ....	<b>22</b>
<b>Figura 3-</b> Cintilografia Miocárdica com Meta-iodo-benzil-guanidina Marcada com Iodo-123( <sup>123</sup> I-MIBG) .....	<b>26</b>
<b>Figura 4-</b> Imagem da relação coração/mediastino (C/M) inicial e precoce com <sup>123</sup> I-MIBG .....	<b>27</b>
<b>Figura 5-</b> Fórmulas da taxa de clareamento .....	<b>28</b>

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1-** Definições da insuficiência cardíaca (IC).....15

**Tabela 2-** Regulação fisiológica pelo sistema nervoso autônomo simpático (SNAS).....24

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**<sup>123</sup>I-MIBG** - meta-iodobenzylguanidine marcado com iodo 123

**CM** - Relação coração mediastino

**DC** - Débito cardíaco

**IC** - Insuficiência cardíaca

**RMC** - Ressonância magnética cardiovascular

**HVE** - Hipertrofia ventricular esquerda

**FEVE** - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

**ICFEr** - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

**ICFEp** - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

**ICFEi** - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

**SNAS** - Sistema nervoso autônomo simpático

**SNAP** - Sistema nervoso autônomo parassimpático

**VEC** - Fração do volume da matriz extra celular

**NA** - Noradrenalina

**RT** - Realce Tardio

**TC** - Taxa de clareamento

**VE** - Ventrículo esquerdo

**RV**- Retorno venoso

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca .....	14
1.2. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca.....	15
1.3. Definições dos Fenótipos de Insuficiência Cardíaca.....	16
1.4. Biomarcadores Circulantes .....	19
1.5. Deformação Segmentar do Miocárdio pela Insuficiência Cardíaca.....	20
1.6. Imagens por Ressonância Magnética Cardíaca. ....	21
1.7. Fibrose Intersticial pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	23
1.8. Quantificação do Coeficiente de Partição do Gadolínio no Miocárdio .....	24
1.9. Atividade Simpática na Insuficiência Cardíaca .....	25
1.10. Teste de esforço cardiopulmonar na Insuficiência Cardíaca.....	29
2. OBJETIVOS .....	31
3. MÉTODOS E RESULTADOS.....	32
4. DISCUSSÃO.....	74
5. CONCLUSÃO .....	77
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78
7. ANEXOS.....	85
7.1. Parecer do Cep.....	85
7.2. Comprovante da Revista.....	90

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca**

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, que afeta milhões de pessoas, caracterizada na incapacidade do músculo cardíaco em manter as necessidades fisiológicas do corpo, incluindo o débito cardíaco (DC) e o retorno venoso (RV). O conjunto dessas alterações resulta em diminuição da capacidade funcional e intolerância ao esforço; logo, o indivíduo apresenta um declínio na qualidade de vida com aumento significativo da morbidade e mortalidade (1, 2). Embora os avanços científicos e tecnológicos tenham proporcionado, nos últimos anos, uma maior longevidade da população em geral, a IC continua sendo causa importante de eventos cardiovasculares no Brasil e nos países em desenvolvimento (1, 3). Embora a estimativa de 1% a 2% da população adulta seja uma média geral, a prevalência pode ser maior em alguns grupos específicos (4). No mundo, mais de 64 milhões de pacientes apresentam IC, gerando um aumento na hospitalização e morte, sobretudo, em pacientes idosos e com múltiplas comorbidades (1, 5, 6). Dados apontam que os indivíduos com IC são uma das principais causas de internações no Brasil; em 2007, a propósito, foi a terceira causa de hospitalização (7). E mais, de acordo com Sistema Único de Saúde (SUS) e com dados do Ministério da Saúde (MS), cerca de 398 mil internações foram realizadas devido a IC no ano de 2000, acarretando 26 mil óbitos. Recentemente a pesquisa em questão demonstrou com dados de mundo real oriundos de admissões por IC no SUS de 2017 até 2021 que a mortalidade hospitalar da IC no Brasil nesse período foi muito elevada, chegando a quase 12% (8), o que está de acordo com dados do registro BREATH (9), mas muito longe da realidade da Europa (10) e dos Estados Unidos (11), os quais reportam mortalidade hospitalar para/por IC em torno de 5%. Além disso, ocorre um aumento em pacientes com IC de acordo com que a idade, em especial, em pacientes acima de 60 anos (1), consolidando-se como um problema de extrema importância para a rede de saúde pública no Brasil e também no mundo (3).

## 1.2. Fisiopatologia da IC

Diversas patologias incluindo, mas não se limitando a doença valvar, isquemia miocárdica, arritmias, pericardite, sobrecarga pressórica/volumétrica, cardiomiopatias, bem como anomalias metabólicas podem induzir a alterações fisiológicas nos cardiomiócitos. Esses distúrbios desencadeiam modificações na resposta inotrópica, culminando em disfunção sistólica devido ao comprometimento direto da contratilidade do músculo cardíaco. Em contrapartida, a disfunção diastólica advém principalmente da diminuição da complacência do miocárdio e do volume diastólico final do ventrículo, a qual resulta em uma redução do volume sistólico(12). O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é hormonal e desempenha um importante papel na regulação da pressão arterial (PA), volume sanguíneo e equilíbrio eletrolítico. A desregulação do SRAA é uma ocorrência observada em diversas condições cardiovasculares, desencadeando uma sinalização intrínseca pela qual o organismo regula a atividade dos sistemas e processos biológicos. Essa desregulação no SRAA pode manifestar-se em alterações na PA, débito cardíaco (DC) e distribuição do fluxo sanguíneo, contribuindo para condições hemodinâmicas prejudiciais: notadamente, hipertensão e IC (13). Um dos sinais e sintomas mais comum na IC é a congestão intravascular (14), devido à incapacidade do músculo cardíaco manter o DC e o retorno venoso (RV), o que resulta em acúmulo de líquidos, retenção de sódio pelo funcionamento renal anormal, alimentação inapropriada, diminuição da tolerância ao exercício e piora de qualidade de vida. O aumento do volume sanguíneo nas câmaras cardíacas assim como o aumento das pressões de enchimento ventricular esquerdo (VE) desencadeiam diversas alterações da fisiologia cardiovascular que culminam com a intolerância ao esforço, induzindo os indivíduos a apresentarem dispneia e edema (15, 16). Muitos dos processos fisiopatológicos citados desencadeiam alterações estruturais no músculo cardíaco, que podem alterar e particularmente expandir a matriz extracelular do miocárdio. A expansão da matriz extracelular no miocárdio pode, inclusive, afetar o funcionamento cardíaco, levando alterações morfológicas, com aumento da massa ventricular e hipertrofia, assim como alterações funcionais, com reduções da função diastólica e sistólica do miocárdio (17, 18). Durante as fases iniciais algumas alterações do remodelamento miocárdio podem estar presentes sem desencadear alterações funcionais ou ocasionar sintomas clínicos, mas as respostas hemodinâmicas começam a desencadear ativação de

mecanismos compensatórios, sobretudo, com a ativação do SRAA. Dessa forma, em estágios iniciais, as alterações podem se manifestar apenas durante algum tipo de exercício mais vigoroso, mas, com a progressão da doença, a diminuição da capacidade funcional pode estar presente ao fazer pequenos esforços e até mesmo em repouso (19). Nas últimas décadas, o tratamento da IC tem apresentado avanços substanciais, com aparecimento de novas estratégias terapêuticas a quais vêm proporcionando significativas reduções da mortalidade e morbidade (20-23).

### **1.3. Definições dos Fenótipos de Insuficiência Cardíaca**

A classificação da IC em fenótipos, especialmente distinguindo entre IC fração de ejeção (FE) preservada (ICFEp) e ICFEr, é de suma importância na prática clínica e na compreensão aprofundada dessa condição cardiovascular complexa. Nesse sentido, a distinção entre ICFEp e ICFEr é essencial, orientando abordagens terapêuticas específicas. Na ICFEp, estratégias focadas no controle da PA, manejo da congestão e manejo de comorbidades são geralmente aplicadas para controle dos sintomas e melhorar qualidade vida sem afetar tradicionalmente o prognóstico. Em contrapartida, na ICFEr, o uso de agentes como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II e betabloqueadores demonstram benefícios substanciais, com modificações expressivas na contenção da doença.(22, 23) As características fenotípicas da ICFEp englobam o aumento do átrio esquerdo (AE), e da parede do ventrículo esquerdo (VE), remodelamento concêntrico do VE e comprometimento da capacidade de enchimento diastólico do VE. Em contraste, pacientes com ICFEr podem manifestar todas as alterações mencionadas anteriormente; contudo, o destaque é para o remodelamento excêntrico do VE e a disfunção sistólica predominante (24, 25).

A seguinte classificação foi inicialmente proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 (26) e vem sendo utilizada desde então devido a sua praticidade e aplicabilidade clínica, tornando-se preferida. Embora a FE de 50% seja mais comumente usada como ponto de corte para distinguir entre ICFEr e ICFEp. Outra classificação foi acrescida na insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI), com FE entre 40% e 50%, aumentando a complexidade da classificação. Após determinar a FE, a avaliação da função sistólica e diastólica é crucial para investigar a ICFEr quanto a ICFEp. Na ICFEp, a disfunção diastólica (DD)

é reconhecida como o principal contribuinte para o desenvolvimento e apresentação clínica. DD envolve comprometimento do relaxamento dos miócitos ou aumento da rigidez da parede, resultando em diminuição do enchimento e pressões elevadas durante a diástole. A avaliação da função diastólica pode fornecer informações cruciais sobre o desenvolvimento e a gravidade da ICFEp, mas é importante notar que a DD também pode estar presente em outras condições, como na ICFEr e até mesmo no envelhecimento cardíaco normal (27).

**Tabela 1- Definições da Insuficiência cardíaca (IC)**

<b>IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp):</b>	<b>IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr):</b>	<b>IC com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi):</b>
FEVE igual ou superior a 50%.	FEVE inferior a 40%.	FEVE entre 40% e 49%.
A contração do músculo cardíaco é preservada, mas a capacidade de relaxamento é comprometida.	Há comprometimento na capacidade contrátil do músculo cardíaco.	A categoria de ICFEi ou moderadamente reduzida (FEVE 40-49%) é uma área cinzenta entre os dois extremos e pode compartilhar características de ambos os grupos(28)

Insuficiência cardíaca, **IC**; Insuficiência cardíaca fração de ejeção preservada, **ICFEp**; Insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida **ICFEr**; Insuficiência cardíaca fração de ejeção intermediária **ICFEi**; fração de ejeção do ventrículo esquerdo **FEVE**.

Estudos observacionais que avaliaram as estimativas populacionais (29-31) vêm mostrando uma relevância na importância clínica da ICFEp em comparação ao ICFEr, com aumentos significativos no número de admissões, assim como de óbitos relacionados com a ICFEp. Embora a evolução nas estratégias terapêuticas tenha apresentado um aumento significativo nos benefícios para a ICFEr, essas intervenções falharam em demonstrar redução de desfechos cardiovasculares maiores na ICFEp (32, 33). Apesar da extensa investigação nos últimos anos sobre a ICFEp, resultando em uma melhor compreensão de sua importância clínica e epidemiológica, as terapias convencionais direcionadas ao remodelamento miocárdico, fibrose intersticial e hipertrofia não têm obtido respostas positivas nesses pacientes, (32, 34) sendo que grupos postulam que o atraso em se iniciar as terapias

de anti-remodelamento em estágio inicial podem contribuir para falha de resposta nesses pacientes. No estudo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*, ClinicalTrials.gov, NCT00094302), que investigou uma coorte de mais de 3 mil pacientes com ICFEp, investigou-se a eficácia de um antagonista mineralocorticoide, mostrando que a espironolactona não reduziu significativamente desfechos primários, como morte cardiovascular e hospitalização causada por descompensação da IC (34, 35). Esses dados destacam a clara necessidade da introdução de métodos de imagem mais específicos e precisos, visando facilitar a compreensão das alterações fenotípicas em pacientes com ICFEp (34, 35). Apesar de os pacientes com ICFEr apresentarem taxas de mortalidade maiores, cerca de 8%/ano, a observada em pacientes com ICFEp são bem semelhantes, cerca de 6%/ano (36, 37). Conforme citado anteriormente, diversos estudos contemporâneos falharam em confirmar os benefícios e em reduzir eventos cardiovasculares na ICFEp com o emprego de diversos tratamentos diferentes (35, 38). Porém, eventos cardiovasculares podem estar associados com a hipertrofia do VE (39, 40) portanto está cada vez mais evidente que a ICFEp não é uma doença que atinge única e exclusivamente o coração e sim outros órgãos, como pulmão, rins, fígado e musculatura esquelética (24, 41), tornando improvável que um tratamento dirigido apenas para o músculo cardíaco obtenha sucesso. Além disso, destaca-se a relevância das observações que apontam para uma menor significância da mortalidade cardiovascular em pacientes com ICFEp em comparação com aqueles que apresentam FE reduzida (23). Essa discrepância pode contribuir para uma complexidade adicional na demonstração da redução desse desfecho nessa referida população. Recentemente, estudos conduzidos com iSGLT2 em pacientes com ICFEp apresentaram dados promissores (42, 43), evidenciando que essa classe de medicamentos não apenas exerce controle sobre os sintomas e melhora a qualidade de vida, mas também pode resultar em uma redução na incidência de IC, embora possa não ter um impacto significativo na mortalidade cardiovascular. Essas observações reforçam a grande necessidade de mais estudos específicos para entender mais profundamente a fisiopatologia da ICFEp.

#### 1.4. Biomarcadores circulantes

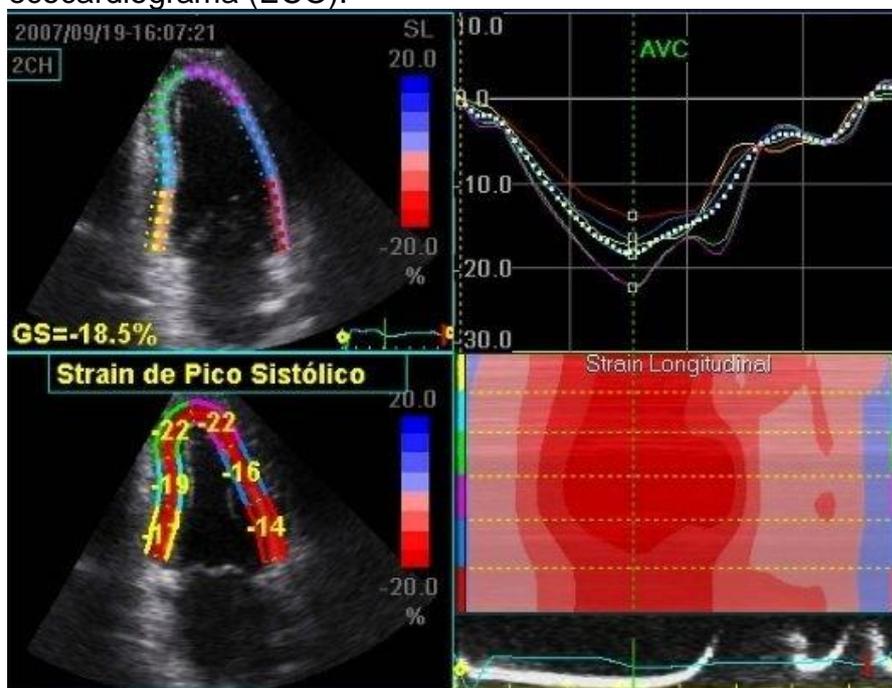
O Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) é (um peptídeo) produzido principalmente pelos cardiomiócitos em resposta ao aumento de pressão de enchimento das câmaras cardíacas. Tal cadeia de aminoácidos é inicialmente liberada na sua forma inativa conhecida como pre-proBNP, que passa por transformação enzimática para se tornar proBNP. O proBNP é subseqüentemente dividido em BNP ativo e NT-proBNP (N-terminal do proBNP). Assim, por um lado, o BNP ativo desempenha atividades contra regulatórias importantes, como a inibição do SRAA, atividade da endotelina e do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e, conseqüentemente acarreta vasodilatação e diminui a retenção de água e sódio. Porém devido a sua rápida metabolização, o BNP ativo desempenha efeito limitado e sua quantificação apresenta considerável variabilidade (44). Por outro lado, o NT-proBNP é um marcador mais estável de congestão intravascular, hipervolemia e disfunção ventricular esquerda devido a sua meia-vida mais longa (45, 46). Além disso, as concentrações plasmáticas do NT-proBNP não são afetadas pela inibição da neprilisina como ocorre com o uso do sacubitril/valsartana. A dilatação atrial também pode desencadear a liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), influenciado pela atividade simpática ou pela ativação  $\beta$ -adrenérgica. O receptor do peptídeo natriurético-A (NPR-A), expresso no rim e no endotélio, é suscetível à ligação tanto do ANP quanto do BNP, estimulando a guanilil ciclase e desencadeando a produção de monofosfato de guanosina cíclico. Esse processo resulta em vasodilatação, diurese e inibição de eventos como mitogênese, inflamação e hipertrofia tecidual. Os peptídeos natriuréticos, incluindo ANP e BNP, são substratos da neprilisina, uma endopeptidase circulante. Além da regulação natriurética, a neprilisina exerce papel na degradação e inativação da angiotensina II. Esses peptídeos, juntamente com outras proteínas específicas do sistema cardiovascular, destacam-se como biomarcadores em condições como insuficiência cardíaca. A propósito, suas propriedades têm sido objeto de estudo quanto à sua utilidade como alvos terapêuticos, por oferecerem valor prognóstico em relação a reinternações e mortalidade cardiovascular.(47).

### 1.5. Deformação Segmentar do Miocárdio pela Insuficiência Cardíaca

Métodos de imagem, como o ecocardiograma (ECO), são amplamente empregados na prática clínica devido a sua elevada reprodutibilidade, disponibilidade e acessibilidade, associadas à excelente qualidade das imagens obtidas. O ECO é eficaz na avaliação de pacientes com IC, fornecendo informações relevantes sobre alterações morfológicas e funcionais do coração, com a avaliação da morfologia e função diastólica e sistólica dos ventrículos. Porém, tais métodos são limitados em avaliar o remodelamento estrutural em relação ao nível celular. Um dos métodos que vem sendo bastante empregado como um marcador mais precoce de alteração do músculo cardíaco é a técnica de *speckle tracking*, que é usada para rastrear pontos específicos do miocárdio durante o ciclo cardíaco. Essa metodologia permite a identificação de alterações mais precoces do que a redução da FEVE (Figura 1), fornecendo dados detalhados sobre a deformação e velocidade com que o músculo do miocárdio se deforma (48, 49). O *speckle tracking* emerge como uma ferramenta valiosa para a detecção precoce do remodelamento miocárdico. É particularmente útil em condições cardíacas como as miocardiopatias, diabetes, valvopatias e cardiotoxicidade. Essa técnica é relevante para estratificar riscos em pacientes com cardiopatia não isquêmica e isquêmica e pode trazer informações importantes para a tomada de decisões clínicas e o monitoramento de pacientes com doenças cardíacas (49, 50). O Strain Global Longitudinal (GLS), em português, "deformação global longitudinal", é uma medida utilizada em ecocardiografia para avaliar a função contrátil do músculo cardíaco, especialmente em relação à deformação ou encurtamento longitudinal das fibras musculares cardíacas durante o ciclo cardíaco. Durante o ecocardiograma, o GLS é avaliado através da análise da imagem do coração em movimento, geralmente obtida pela técnica de imagem de *speckle tracking*. Essa técnica permite avaliação a deformação ou a mudança de comprimento das fibras musculares ao longo do tempo. Uma pontuação de GLS negativa indica uma deformação ou encurtamento das fibras musculares durante a contração do coração. Esse valor é expresso em porcentagem, representando a magnitude da deformação. Um GLS mais negativo está associado a uma função contrátil melhor. O GLS é uma ferramenta valiosa na avaliação da função cardíaca, especialmente em casos de IC, cardiomiopatias e outras condições cardíacas. Inclusive, pode ser usado para detectar precocemente alterações na função cardíaca antes mesmo de sintomas clínicos se

manifestarem, configurando-se uma estratégia útil no monitoramento e no tratamento de certas condições cardíacas.

**Figura 1-** Imagens analisadas na avaliação da deformação miocárdica através do ecocardiograma (ECO).



Fonte: Acervo do serviço de Ecocardiografia do hospital de clínicas da Unicamp.

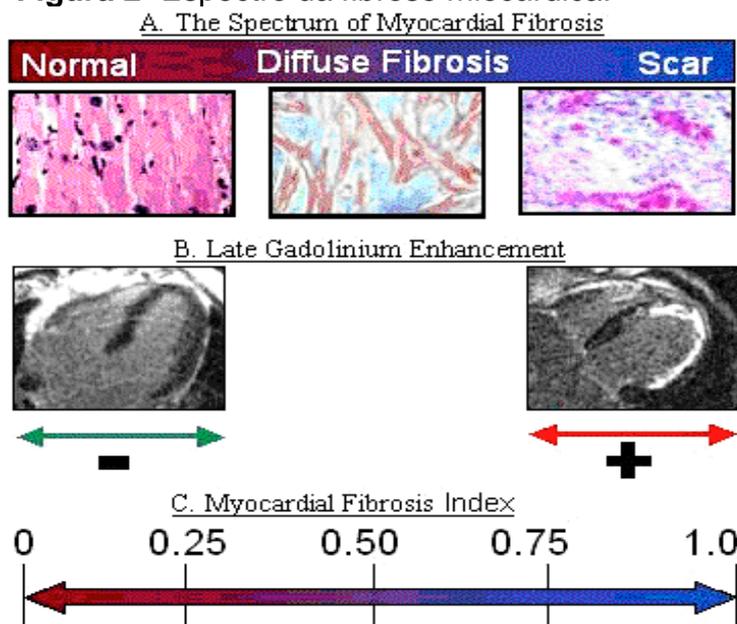
### 1.6. Imagens por Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) utiliza campos magnéticos e ondas de rádio para gerar imagens detalhadas dos tecidos moles do corpo, incluindo o coração. Essa ferramenta permite a obtenção de imagens com alta resolução espacial, o que possibilita uma visualização precisa das estruturas cardíacas e permite uma avaliação detalhada da morfologia, incluindo a identificação de anomalias estruturais, cicatrizes, e outras alterações. Além disso, ela fornece informações sobre a função cardíaca, permitindo a avaliação da contratilidade do músculo. A capacidade de medir com precisão as dimensões e volumes é crucial na avaliação de pacientes com IC, a fim de possibilitar a determinação de volumes sistólico e diastólico, bem como a medição de dimensões específicas, fornecendo informações importantes sobre o tamanho e a forma do coração. A RMC permite a avaliação da massa ventricular, que é importante na caracterização de condições como hipertrofia cardíaca. Ademais, a FE, que é um indicador da eficiência do bombeamento do

coração, pode ser calculada com precisão. Essa capacidade é particularmente útil na detecção de fibrose e de outras alterações nos tecidos cardíacos associadas à insuficiência cardíaca (51). O gadolínio-DTPA é um agente de contraste utilizado na RMC para realçar certas áreas do coração e fornecer maior detalhe nas imagens. Ele é administrado por via intravenosa durante o exame. O realce tardio (RT) com gadolínio é particularmente conveniente na identificação de áreas de necrose e fibrose miocárdica. Essa conduta é crucial tanto em condições isquêmicas quanto em miocardiopatias não isquêmicas. A técnica de realce tardio é valiosa na avaliação da viabilidade miocárdica, permitindo distinguir entre tecido cardíaco viável e não viável procedimento essencial para a tomada de decisões terapêuticas, como a identificação de áreas que podem se beneficiar de intervenções como revascularização coronariana (52, 53). Esse método a do RT traz uma informação importante que permite evidenciar as áreas focais e densas de fibroses comparadas a áreas normais do miocárdio. Em diversas cardiopatias primárias e secundárias, a presença de fibrose comprova que pode ser essencial do ponto de vista clínico, sendo um importante marcador do remodelamento ventricular (51, 54). O RT é mais sensível à fibrose focal e densa, que são tipicamente características de infarto do miocárdio. Contudo, em condições como a fibrose intersticial, a qual pode ser difusa e menos densa, o RT pode não ser tão eficaz na detecção e quantificação precisa. Nesse aspecto, cabe ressaltar que na ICFEp e em algumas outras condições, a fibrose intersticial pode ser uma parte crucial do processo patológico. Embora o RT possa não capturar totalmente essa fibrose, a presença dela na insuficiência cardíaca está associada a um aumento independente no risco de eventos adversos, incluindo morte súbita (55, 56). A técnica de avaliação da distribuição relativa do volume de gadolínio injetado utiliza as mudanças no tempo de relaxamento T1 do miocárdio para quantificar o volume extracelular (VEC). O VEC representa a fração do volume total do tecido ocupada pelo espaço extracelular e é um indicador sensível de alterações na matriz intersticial, como fibrose (57-60). Nessa técnica, com a quantificação do coeficiente de partição do gadolínio no músculo cardíaco ( $\lambda_{GD}$ ), pode-se estimar precisamente o VEC de acordo com a fórmula (1) que será descrita em detalhes mais adiante (61). Com o VEC é possível quantificar a expansão do espaço extracelular, o que possibilita caracterizar a transição do miocárdio normal para o miocárdio com fibrose difusa extensa transmural que se apresenta como uma densa cicatriz (Figura 2). O VEC é

obtido a partir do coeficiente de gadolínio no miocárdio ( $\lambda_{GD}$ ), sendo corrigido para concentração de gadolínio no sangue através da medida do hematócrito. Como é o colágeno predominante no VEC, o coeficiente de partição do gadolínio teve uma forte correlação com o volume de colágeno pela biópsia cardíaca (62). O VEC é sensível a alterações no tecido cardíaco em estágios iniciais de doenças cardíacas, muitas vezes antes que outros marcadores clínicos ou de imagem mostrem evidências claras. Essa característica pode permitir intervenções precoces e estratégias de gerenciamento mais eficazes em diversas patologias cardíacas por suspeita de depósito (63), transplante cardíaco (57), cardiopatia chagásica (64) e nos pacientes submetidos ao uso de quimioterápicos derivados da antraciclina levando a cardiotoxicidade (65). Dessa forma, o VEC mostra-se um método relevante, uma vez que a biópsia cardíaca é uma ferramenta dispendiosa e arriscada ao paciente.

**Figura 2-** Espectro da fibrose miocárdica.



Espectro da fibrose miocárdica. O coeficiente de partição do gadolínio-DTPA ( $\lambda_{Gd}$ ), no músculo cardíaco em combinação com o hematócrito sanguíneo fornece a medida contínua da fração do volume extra celular (VEC) (C). O realce tardio (RT) (B) é capaz de detectar apenas áreas com fibrose densa, enquanto que o VEC consegue identificar um amplo espectro da fibrose miocárdica (A)

Fonte: Imagem Própria.

### 1.7. Fibrose intersticial pela Ressonância Magnética Cardíaca

Um dos primeiros estudos publicados Dr. Jerosch-Herold em 2008, sobre a medida de coeficiente de partição do gadolínio-DTPA no miocárdio ( $\lambda_{GD}$ ), mostrou ser

possível quantificar a expansão da matriz extracelular em pacientes com cardiopatias dilatadas de origem não isquêmica (66). Nesse estudo inicial, o coeficiente de participação do gadolínio ( $\lambda_{GD}$ ) e o VEC dos pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica demonstraram uma forte relação com o grau de dilatação do VE e da disfunção sistólica do VE. Em outro estudo por Manning e colaboradores, a medida dos valores de T1 após a injeção do gadolínio apresentou resultados maiores quando comparado com indivíduos saudáveis (67, 68). Como a quantificação  $\lambda_{GD}$  pode não refletir apenas o VEC, mas também a taxa de difusão de sangue, a dosagem no contraste e o tempo em que as medições são feitas; logo, existem vantagens em quantificar  $\lambda_{GD}$  ao invés de apenas fazer a mensuração do tempo T1 antes (nativo) e após administração do gadolínio. Em outro estudo utilizando a medição T1, após a administração do gadolínio, observaram-se claramente diferenças entre os indivíduos com IC com os indivíduos controle (55). Nessa mesma avaliação, a anormalidade de T1 correlaciona-se com VEC, com grau de disfunção diastólica e quantidade de colágeno determinado pela biópsia do miocárdio. Cabe ressaltar, inclusive, que essa associação manteve-se presente mesmo ajustando para idade, frequência cardíaca (FC) e índice cardíaco (69).

### 1.8. Quantificação do Coeficiente de Partição do Gadolínio no Miocárdio.

O coeficiente de partição  $\lambda_{GD}$  é, portanto, a razão entre a concentração de gadolínio no espaço extracelular e a concentração no sangue quando o equilíbrio é atingido. Essa relação é fundamental para a quantificação da expansão da matriz extracelular e para a estimativa do VEC no miocárdio. Essa equação reflete a relação entre a concentração de gadolínio no espaço extracelular ( $V_{inters}$ ) e no plasma ( $V_{plasma}$ ), após a administração do agente de contraste gadolínio-DTPA, levando em consideração o efeito do hematócrito. A correção por Hct é necessária para ajustar o volume plasmático total, considerando a fração celular no sangue.

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

Na RMC, os contrastes utilizados captam o sinal do  $H^1$ . O coeficiente de partição do gadolínio pode ser calculado a partir da razão entre mudanças de R1 ( $R1 = 1/T1$ ) no

tecido de acordo com a mudança de R1 no sangue. Já foram realizados diversos estudos da medida de partição com o gadolínio na RMC, porém a grande maioria foi feita em voluntários sem cardiopatia (70). Estudos in-vivo, ao iniciarem esta nova proposta, demoraram um longo período para obter o equilíbrio do gadolínio entre o sangue e o tecido cardíaco (70-72). Entretanto, recentemente ficou comprovado que, após uma única medida de injeção de contraste paramagnético extracelular (0,2mmol por peso em Kg), pode-se obter o coeficiente de partição do gadolínio no miocárdio, nas imagens ponderadas de T1, calculando a intensidade de sinal por volta de 30 minutos após o gadolínio(73). Os envolvidos nesta pesquisa desenvolveu uma técnica para mapear o T1 e estratificar a expansão do VEC (58, 59), validada em modelo experimental com pacientes hipertensivos, que pode evidenciar a fisiologia dos tecidos e os efeitos do tratamento em modelos de IC (60), mostrando marcadores precoces do remodelamento do músculo cardíaco com a fibrose intersticial. Ambas possuem um fator fundamental para fenótipos, após sobrecarga de pressão. Essa técnica, quando aplicada em pacientes com FEVE normal submetidos a transplante cardíaco (74) e em mulheres com câncer de mama tratadas com antracíclicos (72), detectou alterações na estrutura do músculo miocárdio em estágio precoce, antes mesmo da diminuição FEVE, mostrando ser eficaz esse método em pacientes com IC.

### **1.9. Atividade Simpática na Insuficiência Cardíaca.**

Na fase inicial da IC, o músculo cardíaco passa por adaptações morfológicas e funcionais para compensar a disfunção cardíaca. Esse ajuste pode incluir hipertrofia ventricular para manter a contratilidade e o DC. No entanto, ao longo do tempo, essas adaptações tornam-se prejudiciais.(75). O desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos no músculo cardíaco é um fenômeno que ocorre como resultado da hiperatividade do SNAS(76). O SNAS é ativado como parte desse mecanismo compensatório para aumentar a frequência cardíaca, a força de contração e, assim, manter o DC. A ativação prolongada do SNAS, especialmente a liberação de noradrenalina (NA), pode levar ao desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos no músculo cardíaco os quais desempenham um papel importante na regulação da função cardíaca, liberando as catecolaminas para aumentar a contratilidade e a

frequência cardíaca. Os principais fatores envolvidos na regulação fisiológica do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) estão citadas na Tabela 2.

**Tabela 2-** Regulação fisiológica do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS)

---

<b>Inotropismo:</b>	Força de contração do músculo cardíaco.
<b>Dromotropismo:</b>	Condução elétrica no coração.
<b>Cronotropismo:</b>	Frequência cardíaca.
<b>Fluxo Sanguíneo do Miocárdio:</b>	A quantidade de sangue que o coração recebe
<b>Resistência Vascular:</b>	A resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias.

---

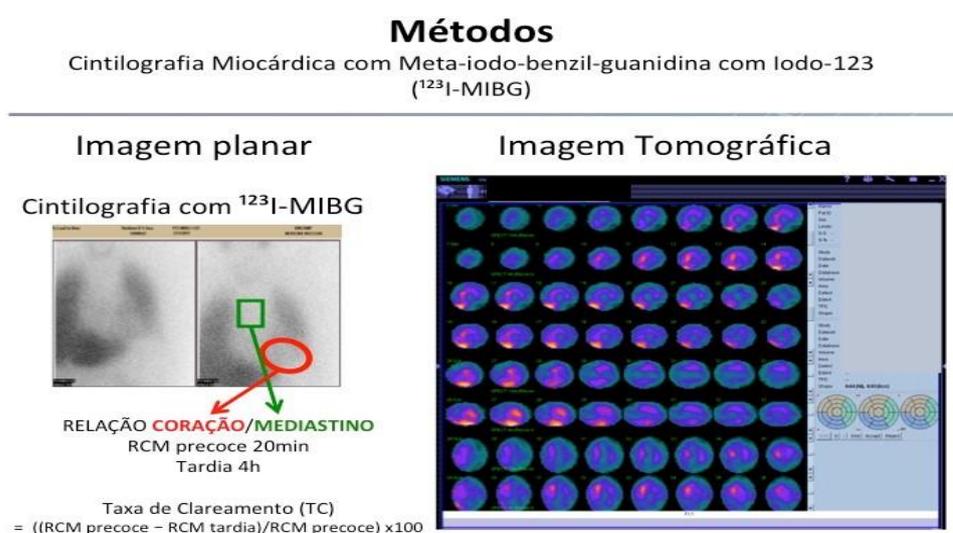
Sistema nervoso autônomo simpático, **SNAS**.

Em pacientes com IC, ocorre um desequilíbrio entre o SNAS e o sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP). O SNAS torna-se hiperativo, resultando em uma hiperestimulação adrenérgica. Essa condição leva a um aumento na liberação de catecolaminas, como a NA, que tem efeitos diretos no músculo cardíaco. A hiperestimulação adrenérgica tem várias consequências desfavoráveis para o músculo cardíaco e contribui para a progressão da IC, incluindo fibrose, arritmias ventriculares e morte súbita (77, 78). A ativação sustentada do SNAS leva a um aumento na liberação de catecolaminas, como a NA, na corrente sanguínea devido à resposta do organismo para compensar a disfunção cardíaca e manter o DC. Paradoxalmente, apesar do aumento nos níveis circulantes de NA, ocorre uma diminuição na concentração intracelular de NA nos cardiomiócitos, relacionada ao desacoplamento entre a liberação de NA e a captação pelos cardiomiócitos. A exposição prolongada à NA resulta em diminuição nos transportadores e captadores de NA nos cardiomiócitos, o que reduz a capacidade das células cardíacas de remover a NA do espaço extracelular, contribuindo para a hiperestimulação adrenérgica (38, 79). Esta, por sua vez, causa mudanças nas estruturas e altera o músculo cardíaco. Essas alterações levam a hipertrofia celular, aumento do VEC e fibrose intersticial, contribuindo significativamente para o remodelamento cardíaco. Com a progressão da IC, a NA tem um aumento exponencial nos terminais sinápticos, intensificando as alterações supracitadas, culminando com intensificação dos sintomas e aumento dos eventos cardiovasculares (80, 81). Quando a NA não se liga aos receptores de captação, promove uma saída de NA do coração em direção à periferia, o que causa

um aumento de NA no plasma, resultando em dessensibilização dos receptores beta adrenérgicos (81, 82). Sendo assim, há um esvaziamento das vesículas sinápticas de NA, cuja consequência é a diminuição da inervação simpática cardíaca (83). Os pacientes com IC apresentam redução significativa na captação de NA pré-sináptica e na densidade dos receptores beta adrenérgicos pós-sinápticos quando comparado a indivíduos saudáveis (84, 85).

Atualmente métodos de imagem têm tornado possível analisar a atividade e a inervação simpática cardíaca, com o intuito de investigar o remodelamento elétrico e a desnervação em indivíduos com IC através da cintilografia com meta-iodobenzilguanidine marcado com iodo 123 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG). Jacobson e colaboradores (86), em um estudo prospectivo, mostraram que a diminuição da atividade simpática prediz ocorrência de eventos cardíacos em indivíduos com IC, mostrando que a utilização da cintilografia miocárdica vem surgindo como uma metodologia promissora para prever os desfechos. Existem diversos estudos mostrando sua aplicabilidade em diversas condições cardíacas diferentes como amiloidose cardíaca, miocardiopatia isquêmica (87, 88) e Chagas (89, 90). No entanto, ainda há poucas evidências que comparam a cintilografia miocárdica em indivíduos com IC e o remodelamento do miocárdico com a desnervação cardíaca.

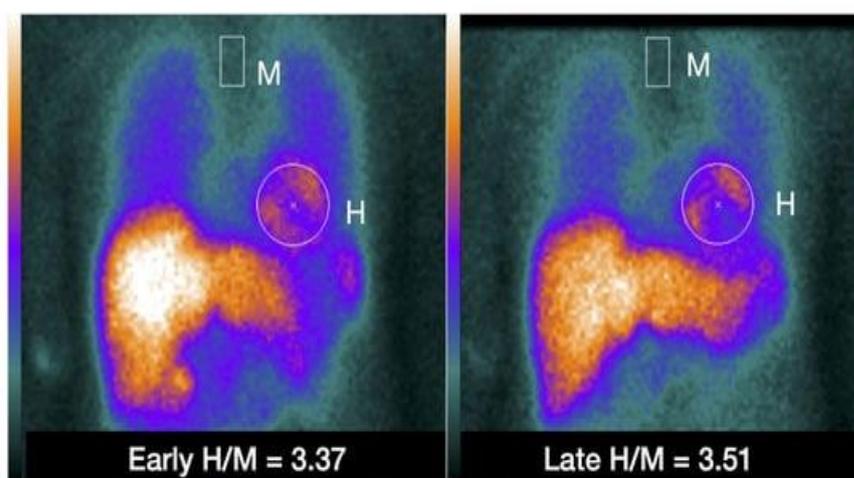
**Figura 3-** Cintilografia Miocárdica com Meta-iodo-benzil-guanidina Marcada com Iodo-123( $^{123}\text{I}$ -MIBG)



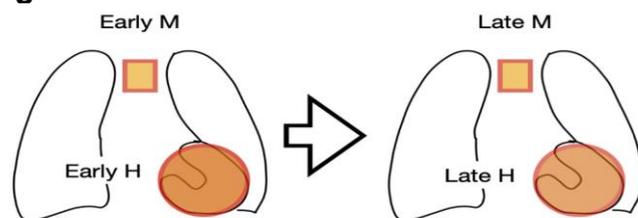
**Fonte:** Acervo do Serviço de Medicina Nuclear-HC-Unicamp.

A avaliação cardíaca com  $^{123}\text{I}$ -MIBG requer a delimitação de Regiões de Interesse (ROIs) específicas no coração e no mediastino. A relação coração/mediastino (C/M) inicial e tardia, em conjunto com a taxa de clareamento, proporciona informações essenciais sobre a função cardíaca e a atividade simpática. A relação C/M é calculada dividindo a contagem média (contagem/pixel) do coração pela contagem média (contagem/pixel) do mediastino conforme demonstrado nas Figuras 3, 4 e 5. Esse cálculo resulta em um índice que reflete a captação relativa de  $^{123}\text{I}$ -MIBG no coração em relação ao mediastino. Por sua vez, a taxa de clareamento é determinada subtraindo a relação C/M tardia da relação C/M inicial e dividindo pelo C/M inicial. A relação C/M inicial predominantemente fornece informações sobre a integridade dos terminais nervosos simpáticos, enquanto a relação C/M tardia oferece percepções sobre a função neuronal decorrente da captação, armazenamento e liberação. A taxa de clareamento (**Figura 5**), em sua maioria, reflete a integridade neuronal do tônus simpático/impulso adrenérgico(91).

**Figura 4-** Imagem da relação coração/mediastino (C/M) inicial e tardia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG



Relação coração mediastino inicial, **Early H/M**; relação coração mediastino tardio, **late H/M**  
Fonte: Verschure, 2022.

**Figura 5-** Fórmulas da taxa de clareamento

$$(A) \quad WO = \frac{\text{Early H/M} - \text{Late H/M}}{\text{Early H/M}} \times 100 (\%)$$

$$(B) \quad WO = \frac{\text{Early H} - \text{Late H} \times \text{DCF}}{\text{Early H}} \times 100 (\%)$$

$$(C) \quad WO = \frac{(\text{Early H} - \text{Early M}) - (\text{Late H} - \text{Late M}) \times \text{DCF}}{\text{Early H} - \text{Early M}} \times 100 (\%)$$

Decay correction factor (DCF)

$$= \frac{1}{0.5^{(\text{Time interval between early and late imaging [h]}/13 [h])}}$$

Taxa de clareamento, **WO**; relação coração mediastino inicial, **Early H/M**; relação coração mediastino tardio, **late H/M**.

Fonte: Verschure, 2022.

### 1.10. Teste de esforço cardiopulmonar na Insuficiência cardíaca.

Dispneia e fadiga durante o exercício são manifestações clínicas significativas em pacientes com IC. O teste de esforço cardiopulmonar é reconhecido como uma ferramenta muito eficaz na detecção da intolerância ao esforço. Ele é considerado um padrão-ouro, oferecendo alta precisão na medição do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ), um indicador importante da capacidade cardiorrespiratória (92, 93). Para a realização do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é acrescentada uma intensidade gradativa até a exaustão do indivíduo ou o surgimento de sinais e sintomas. Durante o teste, são medidas e analisadas diversas variáveis, incluindo o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ), produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) e variáveis convencionais do teste ergométrico. Essas avaliações fornecem informações abrangentes sobre o desempenho cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico durante o esforço. Nesse aspecto, a análise de 9 gráficos de acordo com a (Figura 6) é de suma importância para corroborar a avaliação clínica do indivíduo. O TECP tem diversas aplicações clínicas, incluindo avaliação prognóstica de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares, uso pré-operatório e auxílio na prescrição de exercícios para diferentes populações, como indivíduos saudáveis, atletas e pacientes com condições

cardíacas ou pulmonares (94). A integração do TECP com o monitoramento hemodinâmico invasivo e imagens cardíacas durante o exercício proporciona uma caracterização abrangente da capacidade de reserva multissistêmica. Essa abordagem permite uma avaliação mais completa e informada do prognóstico, além de orientar a necessidade de intervenções cardíacas (93).

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- Caracterizar a atividade simpática cardíaca em pacientes com IC com fenótipos distintos (ICFEp e ICFEr) através da cintilografia miocárdica com  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

### **Objetivos secundários**

- Avaliar se a atividade simpática cardíaca pela cintilografia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG correlacionava com a expansão da matriz extracelular avaliada pela RMC.
- Correlacionar a disfunção da atividade simpática cardíaca, pela metodologia da cintilografia miocárdica com  $^{123}\text{I}$ -MIBG, com a FEVE e diminuição dos receptores do miocárdio.

### 3. MÉTODOS E RESULTADOS

Os resultados da presente tese estão apresentados no seguinte artigo:

***Impaired Cardiac Sympathetic Innervation Activity Is Associated With Myocardial Extracellular Remodeling And Biomarkers.***

Luis Miguel da Silva, Andréa Coy-Canguçu, Layde R Paim, Adriana Aparecida Bau, Camila Nicolela Geraldo Martins, Stephan Pinheiro, Vinicius Citeli Ribeiro, Walter Emanuel Magalhães Rocha, Jose Roberto Mattos-Souza, Roberto Schreiber, Lígia Antunes-Correa, Celso Dario Ramos, Tomas Neilan, Michael Jerosch-Herold, Otávio Rizzi Coelho-Filho

## **Impaired Cardiac Sympathetic Activity Is Associated with Myocardial Remodeling and Established Biomarkers of Heart Failure**

Luis Miguel da Silva<sup>a</sup>, Andréa Coy-Canguçu<sup>a</sup>, Layde R Paim<sup>a</sup>, Adriana Aparecida Bau<sup>a</sup>, Camila Nicolela Geraldo Martins<sup>a</sup>, Stephan Pinheiro<sup>a</sup>, Vinicius Citeli Ribeiro<sup>a</sup>, Walter Emanuel Magalhães Rocha<sup>a</sup>, Jose Roberto Mattos-Souza<sup>a</sup>, Roberto Schreiber<sup>a</sup>, Lígia Antunes-Correa<sup>a</sup>Jr<sup>a</sup>, Celso Dario Ramos<sup>a</sup>, Tomas Neilan<sup>c</sup>, Michael Jerosch-Herold<sup>b</sup>, Otávio Rizzi Coelho-Filho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brazil

<sup>b</sup>Cardiovascular Imaging Research Center, Division of Cardiology and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>c</sup>Non-Invasive Cardiovascular Imaging Program, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

**Disclosures (including any relationship with industry):** LMS, ACC, LRP, AAB, CNGM, SP, VCR, WEMR, JRMS, RS, LAC, CDR, TN and MJH declare no conflict of interest. Dr. Coelho-Filho reports receiving research grants and/or speaking honoraria from AstraZeneca, Bayer, Novartis, and Pfizer.

**Running Title:** Cardiac Sympathetic Activity and myocardial remodeling in Heart

Failure.

**Word count:** 5300 (including references and figure legends).

**Author for correspondence:** Otávio Rizzi Coelho-Filho MD, MPH, PhD.

Discipline of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Hospital das Clínicas, University of Campinas, UNICAMP  
Rua Vital Brasil,251- Cidade Universitária "Zeferino Vaz"  
Campinas - SP- Brasil- CEP:13083-888  
Tel: +5519996038484  
Fax: +551935218788  
Email: [orcfilho@unicamp.br](mailto:orcfilho@unicamp.br)

**Abstract (< 250 words):**

**Background:** <sup>123</sup>Iodine-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy is useful for assessing cardiac autonomic dysfunction and predict outcomes in heart failure (HF). The relationship of cardiac sympathetic function with myocardial remodeling and diffuse fibrosis remains largely unknown.

**Objectives:** To evaluate HF patients' cardiac sympathetic function and its relation with myocardial remodeling and exercise capacity.

**Methods:** Prospectively enrolled HF patients (NYHA-class II-III) were stratified into HF with preserved (LVEF $\geq$ 45%) and reduced left ventricular ejection fraction (**HFpEF, and HFrEF, respectively**). Ventricular morphology/function and myocardial extracellular volume fraction (ECV) were quantified by CMR, global longitudinal strain (GLS) by echocardiography, cardiac sympathetic function by heart-to-mediastinum ratio (H/M) from <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy. All participants underwent cardiopulmonary exercise testing.

**Results:** The cohort included 33 patients with HFpEF (LVEF: 60 $\pm$ 10%, NT-proBNP: 248[79, 574]pg/dL), 28 with HFrEF (LVEF: 30 $\pm$ 9%, NT-proBNP: 743[250, 2,054]pg/dL) and 20 controls (LVEF: 65 $\pm$ 5%, NT-proBNP: 40 [19, 50]pg/dL). <sup>123</sup>I-MIBG H/M was lower in HFpEF (1.59 $\pm$ 0.25) and HFrEF (1.45 $\pm$ 0.16) vs. controls (1.92 $\pm$ 0.24, p<0.001), and correlated negatively with diffuse fibrosis assessed by ECV (R=-0.34, p= 0.0029). ECV was increased in HFpEF (0.32 $\pm$ 0.05%) and HFrEF (0.31 $\pm$ 0.04%) vs. controls (0.28 $\pm$ 0.04, p<0.05) and was associated with the age- and gender-adjusted maximum oxygen consumption (peak VO<sub>2</sub>); (R=-0.34, p<0.005; HFpEF: 19.0 $\pm$ 6.0 mL/kg/min; HFrEF (18.0 $\pm$ 4.0; controls 30.0 $\pm$ 10.0, HF vs. controls: p<0.001). Cardiac sympathetic function was a mediator in the relationship of ECV with peak VO<sub>2</sub> and NT-proBNP, respectively.

**Conclusion:** Abnormally low cardiac sympathetic function in HF patients with reduced and preserved LVEF is associated with extracellular volume expansion and decreased cardio-pulmonary functional capacity.

**Keywords:** Cardiac sympathetic function, Cardiac magnetic resonance, Interstitial fibrosis, Heart Failure.

**Condensed Abstract** (100 words):

<sup>123</sup>Iodine-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy is used to assess cardiac sympathetic dysfunction, a prominent pathological characteristic in heart failure (HF) associated with worse outcomes. However, its relationship with myocardial remodeling in HF remains relatively unexplored. In this prospective study, HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF) or preserved ejection fraction (HFpEF), and healthy controls underwent <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, echocardiography, and cardiopulmonary exercise testing. Abnormal cardiac sympathetic function, characterized by a reduced heart-to-mediastinum ratio (H/M) on <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, was observed in both HF groups compared to controls, and was lower in HFrEF compared to HFpEF. The H/M ratio correlated moderately with myocardial extracellular matrix expansion and mediated the effect of ECV expansion on cardiopulmonary exercise capacity.

**Clinical Perspective:**

The present study evaluated <sup>123</sup>I-iodine-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy in heart failure (HF) patients to assess cardiac sympathetic function and its correlation with myocardial remodeling, exercise capacity, and HF severity. HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF) exhibited abnormal cardiac sympathetic function characterized by a lower heart-to-mediastinum ratio (H/M) on delayed <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy images compared to controls. The extracellular volume fraction (ECV) a marker of diffuse interstitial fibrosis was higher in HF patients, and correlated with the H/M ratio. Moreover, the H/M ratio correlated positively with peak-VO<sub>2</sub> during cardiopulmonary exercise testing. Sympathetic function appears to be a mediator in the relationships of ECV with, respectively, NT-proBNP and peak-VO<sub>2</sub> as indicators of heart failure severity. The mediating role of ECV may reflect a reduction of sympathetic innervation density caused by ECV expansion. Further research is warranted to explore the broader mechanistic and therapeutic implications of the role of sympathetic function in patients with HFpEF and HFrEF.

**Sources of Funding:**

Dr. Coelho-Filho is supported by grant in research productivity (303366/2015-0) from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and by grants from The São Paulo State Research Foundation (2015/15402-2, 2016/26209-1 and 2017/03708-5). Dr. Jerosch-Herold was supported by R01AG052282 from the National Institutes of Health.

**Abbreviations List:**

$^{123}\text{I}$ -MIBG =  $^{123}\text{I}$ iodine-meta-iodobenzylguanidine

BSA = body surface area

CMR = cardiovascular magnetic resonance

DM = diabetes mellitus

ECV = extracellular volume

EDV = end diastolic volume

EF = ejection fraction

ESV = end systolic volume

FOV = field of view

H/M =Heart-to-Mediastinum

Hct = hematocrit

HF = heart failure

HTN = systemic hypertension

IQR = inter-quartile range

LGE = late gadolinium enhancement

LV = left ventricle

MOLLI = modified Look-Locker imaging

NYHA class = New York Heart Association functional classification

TE = echo time

TR = repetition time

## Introduction

Heart failure (HF) is a growing healthcare challenge with high morbidity and mortality rates(1,2). It is estimated that twenty-one per one thousand individuals 65 or older are affected by HF, corresponding to approximately 6.2 million American adults (3). This public health burden is compounded by the limited advancements in the management of HF with preserved ejection fraction (HFpEF). Measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiopulmonary exercise capacity (CPET) play a pivotal role in many clinical guidelines for the diagnosis of HF.(4,5) These important clinical tests provide prognostically predictive measures of the impact of HF, but therapeutic advances may require a better mechanistic understanding of the relation between myocardial pathophysiology and clinical markers of HF.

Derangement of cardiac sympathetic function is a distinct characteristic of the clinical syndrome of heart failure. Myocardial scintigraphy with <sup>123</sup>I-iodine-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) could play an important role as a prognostic tool in the evaluation of cardiac sympathetic dysfunction in HF. The heart-to-mediastinum ratio (H/M) from delayed (approximately 4 hours after injection) <sup>123</sup>I-MIBG images is a predictor of sudden death and cardiac events in patients with HF(6,7). There remain important gaps in our understanding of how myocardial sympathetic function is related to myocardial tissue remodeling in patients with HF, and to standard clinical measures of HF severity like cardiopulmonary exercise capacity.

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, and specifically mapping of the T1 relaxation in the myocardium, can provide important insights on adverse tissue remodeling, such as the expansion of the extracellular matrix volume (ECV). ECV has been evaluated as a biomarker of *diffuse* tissue fibrosis in HF and was associated with

adverse outcomes, including hospitalization for HF and death(8). We hypothesized that the expansion of the extracellular volume may be associated with reduced sympathetic function because of lower sympathetic nerve density. Whether diffuse fibrosis and reduced myocardial sympathetic activity are independent predictors of cardiopulmonary exercise capacity and HF severity also remains largely unknown.

The aim of the current study was to evaluate cardiac sympathetic activity through  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in patients with both HFrEF and HFpEF, to analyze its association with extracellular volume expansion, and to determine the effects of ECV and cardiac sympathetic activity on NT-proBNP and cardio-pulmonary exercise capacity.

## **Methods**

### ***Study participants***

Patients with HF were required to be 18 years or older, present functional limitations due to HF symptoms (NYHA class  $\geq$  II) according to the established Framingham criteria(9), as well as the recently published universal definition for HF(10), be euvoletic under optimized treatment for HF, and have a previous transthoracic echocardiogram report confirming structural abnormalities or systolic dysfunction. HF patients with claustrophobia, pacemaker, Chagas' disease, recent acute coronary syndrome (within 6 months), hypertonic cardiomyopathy, infiltrative heart disease, significant valvular disease, or any impediment to exercise were excluded. Upon enrollment, patients underwent echocardiography, which was then employed to classify patients as having either HFrEF (left ventricular ejection fraction [LVEF] $<$ 45%) or HFpEF (LVEF  $\geq$ 45%). The H<sub>2</sub>FPEF score, a validated instrument for the assessment of HFpEF patients, was employed to corroborate the diagnosis of HFpEF(11).

HF patients and healthy controls underwent  $^{123}\text{I}$ -MIBG, CMR, echocardiography, laboratory testing, serum biomarker assessment, and cardiopulmonary exercise testing (CPET) within 45 days of enrollment, from February/2017 until April/2019 (Central Illustration). All procedures were conducted in a blinded manner with respect to clinical information or subject groups (control, HFrEF, or HFpEF). This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent, and approval was granted by the Ethics Committee of the State University of Campinas (UNICAMP) (CAAE 63097016.5.2011.54.04).

### ***Echocardiography***

Two-dimensional echocardiographic evaluation (Vivid-S70, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) using a 3.5 MHz transducer was carried out with patients placed in the left lateral decubitus position, as recommended by current guidelines of the American Society of Echocardiography (ASE)(12). The E/A ratio was obtained with pulsed Doppler by averaging values from three consecutive cardiac cycles in three different alignments at closure of the mitral valve leaflets, with an acoustic window in the four-chambers apical axis. To obtain systolic strain index, diastolic strain index, and mean longitudinal strain (%), two-dimensional analysis of myocardial strain (2D strain) was performed by acquiring basal, medium, and apical axial images in short axis and four and two chamber views.

### ***$^{123}\text{I}$ iodine-meta-iodobenzylguanidine (MIBG)***

To assess cardiac sympathetic autonomic nervous system function, planar imaging and single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) were performed using a two-channel SPECT/CT scanner (Symbia T, Siemens, Erlangen, Germany). For thyroid

protection, patients received 10 mL of potassium iodide syrup (corresponding to 200mg) thirty minutes prior to the injection of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and were encouraged to drink large volumes of fluids in the forty-eight hours following the exam for excretion of the radiopharmaceutical.  $^{123}\text{I}$ -MIBG, diluted with saline, was slowly infused through a peripheral vein over 1 to 2 minutes, totaling 5mCi to 10mCi of  $^{123}\text{I}$ -MIBG in 5mL of solution. Planar and SPECT/CT imaging was performed at 15 minutes (“early”) and 4 hours (“delayed”) following the injection of  $^{123}\text{I}$ -MIBG, with the patient in supine position with arms raised above the head. To obtain anterior planar images of the thorax, a low-energy, high-resolution (LEHR) collimator was positioned as closely as possible to the heart. Images were acquired for 10 minutes in the anterior view and stored in a 256×256 matrix for 2500 kcounts (10 minutes). Detectors were kept in a 90° configuration, and the images, acquired over 30 seconds per projection, were stored in a matrix of 128 x 128 (13). The  $^{123}\text{I}$ -MIBG, early (at 15 minutes), and delayed (at 4 hours) heart-to-mediastinum (H/M) ratios, as well as the washout rate, were obtained following established protocols (13). All  $^{123}\text{I}$ -MIBG data was analyzed blinded to any clinical information, using a dedicated post-processing software (SyngoVia, Siemens, Erlangen, Germany).

### ***Cardiac Magnetic Resonance Imaging***

CMR imaging was performed with a 3-Tesla system (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), with the patient in supine position, and using a 6-element phased-array surface coil. ECG-triggered cine imaging with steady-state free precession was used to assess cardiac morphology and function from short- and long-axis-views for (FOV 300mm; echo-time 1.5ms; repetition time 3ms; flip angle 50°; 256 x

196 matrix; 8-mm slice, and in-plane spatial resolution 1.5mm). Late gadolinium enhancement (LGE) images were obtained at approximately 10 min after a cumulative gadolinium dose of 0.2 mmol/kg (Gadoterate-meglumine; Dotarem, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) using a segmented, phase-sensitive inversion-recovery-prepared (PSIR) gradient-echo acquisition, triggered every other heartbeat. LGE was quantified in the PSIR images as percentage of total LV mass using a 5SD criterion. T1 mapping was performed using a Modified Look-Locker Imaging (MOLLI) sequence before and 4 times after contrast administration(14), using a 5s(3s)3s MOLLI acquisition scheme for native T1, and 4s(1s)3s(1s)2s for post contrast T1. ECV was estimated by linear regression of myocardial R1 against blood R1 and using the blood hematocrit of a blood sample drawn at the time of CMR. LV cardiomyocyte mass (CM) was estimated as the product of (1–ECV) and total LV mass, respectively. The MASS CMR software (Mass Research, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands) was used for all CMR imaging analysis, which was conducted in a blinded fashion to any clinical data.

### ***Cardiopulmonary Exercise Testing***

CPET was performed using interface analysis of respiratory gases through an ergo spirometer (MedGraphics, St. Paul, MN, USA). A maximum ramp protocol was performed with an increase of 5 to 15 Watt/min in workload until exhaustion. Oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ), carbon dioxide production ( $\text{VCO}_2$ ), and respiratory exchange ratio were calculated using the breath-to-breath technique. Peak  $\text{VO}_2$  was defined as the highest consumption of  $\text{O}_2$ , obtained by averaging data from the last 30 seconds of peak effort(15). A resting 12-lead electrocardiogram (ECG) was recorded using standard techniques immediately before the initiation of the CPET.

### ***Blood Sampling and Measurement of Biomarkers***

Blood samples were obtained after 12-hour fasting for the following laboratory parameters and biomarkers: hematocrit, renal function, lipid profile, glucose, glycosylated hemoglobin, C-reactive protein, high-sensitive troponin, and N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide (NT-Pro-BNP). These laboratory tests followed standard techniques performed with commercially available kits (Roche Diagnostics, Germany).

### ***Statistical Analysis***

Results are presented as mean and standard deviation (SD) or error (SE), or median with inter-quartile range (IQR) if not normally distributed. Variables were compared using Mann-Whitney *U* testing or t-tests. Continuous variables were compared between groups (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>p</sub>EF, and controls) by pairwise t-tests or Wilcoxon signed-rank tests, with adjustment of p-values for multiple testing by Holm's method. Statistical significance was defined as  $p \leq 0.05$ . Correlations were assessed using Pearson's method. Mediation analysis was used to determine the direct effect of ECV on NT-proBNP, and its indirect effect mediated by sympathetic innervation assessed by the <sup>123</sup>I-MIBG H/M ratio. Mediation analysis was performed with the "lavaan" package (<https://cran.r-project.org/web/packages/lavaan/index.html>) for structural equation modelling, and confidence intervals for the model coefficients were generated by the bootstrap method. The residual root mean square error of approximation (RMSEA), a fit statistic of the average of standardized residuals between the observed and the hypothesized covariance, was used to assess fit quality. An RMSEA value smaller than 0.05 is considered to indicate good convergence of the fit to the data. Principal

component analysis was used to identify the main characteristics of HFrEF and HFpEF phenotypes, other than LVEF through the following variables: NT-proBNP (log-transformed), cardiac troponin-T (cTnT; log-transformed), LV LGE, QRS duration, the diastolic function index  $E/e'$  from echocardiography, mean LV ECV for all segments without LGE, delayed  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M ratio, and LV mass-to-end-diastolic-volume ratio (LV mass/EDV). All variables were centered and normalized by their standard deviation (Z-scores) for PCA analysis. The results for the first two principal components were displayed as biplots. Each variable is represented in a biplot by a vector defined by the contributions it makes to (or loadings of) the two principal components and points in the direction of positive change for that variable. Statistical analysis was performed with the R program, version 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <https://www.R-project.org/>).

## Results

### *Clinical characteristics and serum biomarkers*

Sixty-one patients with symptomatic HF (33 with HFpEF, 28 with HFrEF) were recruited from the HF outpatient clinic of a tertiary university hospital (Hospital Clinics of the University of Campinas [UNICAMP], Campinas, São Paulo, Brazil), as well as twenty healthy controls. Their demographic and clinical characteristics are listed in Table 1. All enrolled patients with HF were symptomatic, though following guidelines for medical therapy in HF and regular patient follow-up. Notably, a majority of HFpEF patients were classified as New York Heart Association (NYHA) functional class III (57.6%), while the predominant NYHA class for HFrEF patients was class II (60.8%, Table 1). In terms of etiology, no significant differences were observed within HF phenotypes,

as evidenced by a comparable proportion of individuals presenting with ischemic and non-ischemic etiologies among the recruited groups (Table 1). The mean H<sub>2</sub>FPEF score among HFpEF patients was equal to 4.5 (1-8).

HFpEF patients were older (HFpEF: 62[50, 70]; HFrEF: 53[47, 62]; controls: 41[31, 52]years, control vs. HFpEF or HFrEF,  $p<0.007$ , Table 1). Both HF groups suffered from comorbidities, such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia, but the prevalence of diabetes (69%) and hypertension (91%) were higher in the HFpEF group. HFrEF patients were undergoing guideline-recommended pharmacotherapy characterized by 100% utilization of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), or angiotensin receptor blockers (ARB), beta-blockers, and diuretics, and 68% utilization of aldosterone antagonists (Table 1). In contrast, patients diagnosed with HFpEF were predominantly receiving diuretics (75%) to manage hypervolemia/congestion and medications to directly control comorbidities such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia (Table 1).

HFrEF patients had higher levels of NT-Pro-BNP compared to both HFpEF patients and controls (HFpEF: 248(79, 574), HFrEF: 743(250, 2,054), controls: 4(19, 50) pg/ml, Table1). High-sensitive troponin (HFpEF: 10[7, 16], HFrEF: 13[7, 19], controls: 3[3, 6]ng/dL, Table1), and glycated hemoglobin (HFpEF:  $6.67\pm 1.3$ , HFrEF:  $6.73\pm 2.4$ , controls:  $5.16\pm 0.3\%$ , Table1) were higher in HF patients compared to controls (all  $p<0.05$ ), fasting glucose levels (HFpEF:  $135\pm 77$ , HFrEF:  $118\pm 48$ , controls:  $84\pm 4$ mg/dL, Table 1) were markedly increased in patients with HFpEF compared to controls ( $p=0.013$ ). Patients with HF, regardless of phenotype, exhibited lower levels of total cholesterol compared to controls (HFpEF:  $167\pm 43$ , HFrEF:  $165\pm 47$  mg/dL, controls:  $215\pm 41$ , controls vs. HFpEF or HFrEF,  $p<0.001$ , Table 1). This observation is likely associated with the increased

utilization of statins among HF patients, with 75% (n=24) in the HFpEF group and 75% (n=21) in the HFrEF group.

### **<sup>123</sup>I-MIBG**

Cardiac sympathetic function was evaluated by myocardial scintigraphy with <sup>123</sup>I-MIBG, which revealed significant differences between study groups both in terms of the delayed (4 hours) heart-to-mediastinum ratio (H/M) and washout rate (Table 2 and Figure 1A). Delayed H/M was significantly lower in HF patients, especially among HFrEF, when compared to HFpEF or controls (HFpEF: 1.63±0.20, HFrEF: 1.58±0.12, controls: 1.78±0.16; all comparison p<0.05, Figure 1A, Table 2). The washout rate was higher among HF patients (HFpEF: 30±18, HFrEF: 36 ±14, controls: 3±29; controls vs. HFpEF or HFrEF, p<0.001, Table 2).

### **Echocardiography**

The parameters obtained through echocardiographic examination are summarized in Table 3. As expected, HFrEF patients had a significantly reduced LVEF compared to both HFpEF patients and controls (HFpEF: 59±8%, HFrEF: 33±9%, controls: 65±7%; all comparisons, p<0.01, Table 3).

Furthermore, patients with HFrEF and those with HFpEF manifested distinct patterns of LV remodeling. HFpEF patients exhibited significantly smaller LV mass and volumes in comparison to HFrEF patients (Table 3). Additionally, end-diastolic relative wall thickness was larger in HFpEF patients compared to HFrEF (HFpEF: 0.34±0.04 vs. HFrEF: 0.27±0.07, p<0.001, Table 3) and the indexed diastolic and systolic LV volumes

were smaller in HFpEF versus HFrEF (Table 3). Lastly, GLS was markedly reduced in both HF groups compared to controls and, as expected, more so in HFrEF compared to HFpEF (HFpEF:  $-16.2\pm 4\%$ , HFrEF:  $-8.1\pm 3.6\%$ , controls:  $-19.5\pm 2.9\%$ ; all comparisons,  $p<0.005$ ).

### ***Cardiac Magnetic Resonance Imaging Assessment***

Parameters obtained through CMR are shown in Table 4. HFrEF patients had a significantly reduced LVEF compared to both HFpEF patients and controls (HFrEF:  $30\pm 9\%$ , HFpEF:  $60\pm 10\%$ , controls:  $65\pm 5\%$ ). Patients with HF had a higher LV mass index. The LV cardiomyocyte mass, calculated as LV Mass index\*(1-ECV), was higher in both HF phenotypes compared to the control group (HFrEF:  $99[43.5, 299]$ , HFpEF:  $80[26, 175]$ , controls:  $57[34, 81]$ g/m<sup>2</sup>, all comparisons,  $p<0.001$ , Table 4). The right ventricular (RV) mass index was similar in all subgroups, but RVEF was significantly lower in patients with HFrEF compared to controls (Table 4). HF patients, regardless of phenotype, had an expanded extracellular volume (ECV), compared to controls, indicating a higher burden of interstitial fibrosis and adverse tissue remodeling, and ECV was similar between the HF subgroups (ECV: HFpEF  $0.32\pm 0.05\%$  vs. HFrEF  $0.31\pm 0.04$ ,  $p=0.43$ , Figure 1B, Table 4); native T1: HFpEF  $1298\pm 180$  vs. HFrEF  $1277\pm 65$ ms,  $p=0.597$ ). ECV did not exhibit a significant correlation with systolic performance in both HFpEF and HFrEF, but correlated with the diastolic function indexes, E/A ( $R=0.45$ ,  $p=0.027$ ) and E/e' ( $R=0.43$ ,  $p=0.032$ ) among HFrEF (Supplemental Figure 1C and D).

### ***Cardiopulmonary exercise testing (CPET)***

Assessment of cardiopulmonary exercise capacity, measured by maximum

oxygen uptake during exercise (peak  $\text{VO}_2$ , Table 5), indicated that all patients with HF had a considerable degree of exercise limitation, which was more noticeable in the HFrEF group (HFpEF:  $19 \pm 6$ , HFrEF:  $18 \pm 4$ , controls:  $30 \pm 10 \text{ml/min/kg}$ , Table 5). The exercise capacity, assessed through the adjusted peak oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ), exhibited a notable association with the delayed H/M ratio  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M ( $R=0.41$ ,  $p=0.00024$ , Figure 1D) and ECV ( $R=-0.34$ ,  $p=0.0029$ , Figure 1C).

#### ***Cardiac sympathetic activity in HFpEF and HFrEF***

Both HFrEF and HFpEF patients had a decreased early H/M ratio (HFpEF:  $1.59 \pm 0.25$ , HFrEF:  $1.45 \pm 0.16$ , controls:  $1.92 \pm 0.24$ ; Table 2) and delayed H/M ratio (HFpEF:  $1.63 \pm 0.20$ , HFrEF:  $1.58 \pm 0.12$ , controls:  $1.78 \pm 0.16$ ; all comparison  $p < 0.05$ , Figure 1A, Table 2). The washout rate was abnormally high in both HFpEF and HFrEF groups (HFpEF:  $30 \pm 18$ , HFrEF:  $36 \pm 14$ , controls:  $3 \pm 29$ ; controls vs. HFpEF or HFrEF,  $p < 0.001$ , Table 2).

#### ***Cardiac sympathetic function and myocardial remodeling and NT-proBNP***

In patients with HFrEF, LVEF exhibited a significant correlation ( $R=0.41$ ;  $p=0.035$ ) with  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M ratio, whereas no such correlation was observed in HF patients with HFpEF (Supplemental Figure 1A). Furthermore, within the cohort of HFrEF patients, there was an observed trend correlation between the diastolic function index  $E/e'$  and the  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M ratio ( $R=-0.34$ ,  $p=0.075$ ).

HF patients showed an inverse association between delayed H/M ratio and

myocardial remodeling as assessed through echocardiogram and CMR, indicating that the greater the cardiac remodeling, the lower the delayed uptake of  $^{123}\text{I}$ -MIBG by sympathetic receptors. Study participants with reduced GLS generally had a lower delayed  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M ratio ( $R=-0.48$ ,  $p<0.001$ ). Notably, the inverse correlation between GLS and the delayed H/M ratio, when assessed independently for each HF phenotype, was only significant in HFrEF and not in HFpEF (HFrEF:  $R=-0.53$ ,  $p=0.0037$ ; HFpEF:  $R=-0.036$ ,  $p=0.85$ , Supplemental Figure 1B). Similarly, elevated interstitial fibrosis assessed by “remote” ECV (i.e. ECV average with exclusion of segments with LGE) was associated with a lower delayed H/M ( $R=-0.34$ ,  $p<0.0029$ , Figure 1C). Additionally, NT-proBNP, an important diagnostic and prognostic marker for HF, showed a negative correlation with delayed H/M ( $R:-0.55$ ,  $p<0.001$ ).

### ***Mediation analysis***

A mediation model illustrated by the path diagram in Figure 2 was built to investigate to what degree  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M mediated the effect of ECV on NT-proBNP. The analysis with this model suggested the absence of a direct effect of ECV on NT-proBNP (direct effect of ECV:  $4.93 \pm 5.14$ ,  $p=0.338$ ), and a significant mediation effect by  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M (indirect effect:  $9.49 \pm 3.41$ ,  $p=0.005$ ,  $\text{RMSE}<0.001$ ). This mediation effect of the delayed H/M ratio suggests that ECV expansion contributes to a reduced sympathetic innervation density, with ECV expansion evident in HF compared to control subjects (Figure 2). A similar mediation model for peak  $\text{VO}_2$  from CPET, in place of NT-proBNP, revealed a consistent mediating effect of  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M, without a significant direct effect of ECV (Supplemental Figure 2).

### ***Principal component analysis***

The biplot in Figure 3A of the first two principal components (PC), accounting for 53% of the observed variance (Figure 3B), illustrates the contributions from NT-proBNP, cTnT, LV LGE, QRS duration, E/e' from echocardiography, mean LV ECV for all segments without LGE, <sup>123</sup>I-MIBG H/M ratio, and LV mass-to-EDV ratio to the first two PC's. The vectors depicting the loadings for each variable in the first two first PC's indicate that <sup>123</sup>I-MIBG H/M, peak VO<sub>2</sub>, NT-proBNP, and the diastolic function index E/e' align with the approximate direction separating the centers of gravity for the HF versus control groups, respectively. Conversely, QRS duration contributes more prominently to the segregation of HFrEF from HFpEF, with a longer QRS duration in the HFrEF group. The loading vectors for ECV and the delayed H/M ratio point in approximately opposite directions indicating that these variables are negatively correlated, meaning that ECV expansion and a reduced H/M ratio distinguish HF patients from controls.

### **Discussion**

The present study of HF patients with preserved and reduced ejection fraction shows for the first time how cardiac sympathetic function is associated with myocardial extracellular matrix expansion assessed by CMR-based measurements of the extracellular volume (ECV). “Sympathetic function” assessed by <sup>123</sup>I-MIBG SPECT encompasses the effects of several factors relevant to functional and anatomical denervation in HF, such as sympathetic nerve density, neuronal integrity, sympathetic nerve activity, and sympathetic tone(16). Autonomic innervation density is adversely affected by myocardial interstitial fibrosis. ECV determined by CMR T1-mapping is a well-established imaging biomarker of interstitial fibrosis. The observation in this study of a negative correlation between ECV expansion and sympathetic function suggests that nerve density plays a prominent role in the impairment of sympathetic function in HF and this manifests by a decrease of the H/M ratio on delayed <sup>123</sup>I-MIBG images.

Activation of the sympathetic nervous system has long been recognized as a distinct characteristic of the clinical syndrome of HF(21), which would entail higher sympathetic nerve activity, while ECV expansion, commonly seen in HF, would reduce innervation density. SNS hyperactivity is an initial compensatory mechanism in HF to stimulate contractility and maintain cardiac output but ultimately leads to lower  $\beta$ -adrenergic receptor ( $\beta$ -AR) responsiveness and density. In this study, cardiac sympathetic function was most impaired in HFrEF, and in this subgroup, there was a significant correlation between sympathetic function and systolic performance assessed by LVEF and global longitudinal strain (Supplemental Figure 1A). Sympathetic function was lower in HFpEF compared to controls (Central Illustration, Figure 1A), without a significant association with systolic and diastolic performance, suggesting that  $\beta$ -AR responsiveness and

sympathetic function are partially preserved in the early stages of HF or when LVEF is preserved or marginally depressed.(17)

Previous studies have shown that there is a strong correlation between cardiac scintigraphy with <sup>123</sup>I-MIBG and norepinephrine (NE) levels, given that <sup>123</sup>I-MIBG is an NE analog that emerges as an important tool to detect abnormalities of the adrenergic system in patients with HF. Norepinephrine is an important mediator in the sympathetic nerve system, and multiple studies demonstrated that high plasma norepinephrine concentration is associated with a decrease of <sup>123</sup>I-MIBG uptake in HF, and this phenomenon has been explained as sympathetic denervation. Also, <sup>123</sup>I-MIBG was proven to have a high prognostic power in HFpEF, but more studies are required to clarify its value in predicting adverse events in HFpEF(7,18).

Additionally, the exploration of the association between abnormal myocardial sympathetic innervation and prognosis has been undertaken, thereby reinforcing its potential clinical relevance and implications. Shah and colleagues(19) conducted a study to investigate the potential correlation between LVEF and myocardial innervation assessed with <sup>123</sup>I-MIBG, as well as its impact on outcomes among patients with HF included in the ADMIRE-HF study(6). In this study, the <sup>123</sup>I-MIBG (H/M) ratio of <1.6 identified HF patients at high risk of major cardiovascular events (death or arrhythmic event), independent of whether or not LVEF ≤ 35% (adjusted hazard ratio: 2.39 [95% CI: 1.03 to 5.55] vs. 5.28 [95% CI: 1.21 to 23.02]; interaction of LVEF with H/M p=0.48). However, it is important to note that this analysis did not explore the relationship between myocardial sympathetic innervation and available data on myocardial remodeling. Moreover, the study relied solely on LVEF, which provides a suboptimal characterization of myocardial remodeling and did not include data from contemporary

non-invasive imaging techniques such as myocardial strain assessed by echocardiography or T1 mapping data obtained through CMR imaging. In our investigation, we identified a significant correlation between cardiac sympathetic function and indicators of functional capacity, as demonstrated by adjusted peak  $VO_2$  max (Figure 1D). Additionally, we detected a significant link between sympathetic innervation and interstitial fibrosis, as assessed using CMR ECV (Figure 1C). Of particular interest is the observation that sympathetic innervation appears to exert a constraining influence on a global longitudinal strain by echocardiography in HFrEF (Figure 2B). Nevertheless, our data suggests that in HFpEF, longitudinal strain remains largely uninfluenced by sympathetic function.

To-date, only a small number of studies correlated CMR tissue markers with  $^{123}I$ -MIBG scintigraphy. Barizon et al.(20) demonstrated in a small cohort of patients with Chagas' disease, that the spatial distribution of fibrosis and of perfusion defects in the heart coincided with sympathetic dysfunction. We observed abnormally increased ECV, a marker of interstitial fibrosis, in both HFrEF and HFpEF patients, and found it to be associated with reduced cardiac sympathetic function. Furthermore, Verschure et al.(21) suggested that Inflammation and cardiac sympathetic activity are not related in stable CHF patients. Inflammation is a key regulator of the reparative response leading to myocardial fibrosis and myocardial fibrosis may represent a cumulative effect, resulting in lower innervation density and a correlation of sympathetic function and ECV. In a separate investigation by Cruz et al., GLS and delayed H/M correlated with strength, which is consistent with the results of our study (22).

### **Limitations**

Several significant limitations should be taken into account when interpreting the findings of this study. Firstly, this study was conducted at a single center, involving a relatively limited number of patients from a tertiary HF clinic. Therefore, caution should be exercised when generalizing the results to other heart failure cohorts. Secondly, despite achieving reasonable matching in terms of including a comparable proportion of females in all participant groups, attaining similar age profiles was not possible. Additionally, the imaging techniques employed in this study are not routinely recommended and performed in all HF patients. This study lacks data from stress echocardiography and invasive hemodynamic measurements, both of which could provide valuable additional insights. The selected LVEF threshold of 45% for delineating HFrEF and HFpEF at the inception of this study predates the more recent publication of several seminal contemporary HF studies suggesting refinements in these definitions. Lastly, although the HF cohort was medically well-managed population according to available HF guidelines, certain novel HF medications, particularly SGLT2 inhibitors (iSGLT2), had not yet been formally incorporated into the prevailing guidelines, and individuals with HF recruited for this study were not receiving this specific treatment at that time.

**Conclusions**

Cardiac sympathetic function assessed by the delayed H/M ratio from  $^{123}\text{I}$ -MIBG images was abnormal in HF patients with reduced and preserved EF as compared to controls. Cardiac sympathetic dysfunction assessed by the delayed H/M ratio correlated with extracellular matrix expansion, suggesting that this form of adverse tissue remodeling may reduce sympathetic innervation density. Sympathetic dysfunction appears to be a limiting factor for LV ejection fraction and global longitudinal strain in HFrEF. This is consistent with the notion that HFrEF is characterized by  $\beta$ -adrenergic receptor desensitization and reduced receptor density contributing to systolic dysfunction compared to HFpEF.

**References:**

1. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail* 2011;17:160-8.
2. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:123-7.
3. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail* 2020;8:523-536.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-e1032.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-3639.
6. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212-21.
7. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med* 2010;24:679-86.
8. Treibel TA, Fridman Y, Bering P et al. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:44-54.
9. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
10. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021.
11. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:861-870.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
13. Flotats A, Carrió I, Agostini D et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1802-12.
14. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation* 2013;128:1225-33.

15. Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-62.
16. Zelt JGE, deKemp RA, Rotstein BH et al. Nuclear Imaging of the Cardiac Sympathetic Nervous System: A Disease-Specific Interpretation in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1036-1054.
17. Seo M, Yamada T, Tamaki S et al. Prognostic Significance of Cardiac (123)I-MIBG SPECT Imaging in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:655-668.
18. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG. 123I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol* 2009;16:113-21.
19. Shah AM, Bourgoun M, Narula J, Jacobson AF, Solomon SD. Influence of ejection fraction on the prognostic value of sympathetic innervation imaging with iodine-123 MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1139-46.
20. Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, Gadioli LP, Murta Junior LO. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2020;27:434-444.
21. Verschure DO, Lutter R, van Eck-Smit BLF, Somsen GA, Verberne HJ. Myocardial (123)I-mIBG scintigraphy in relation to markers of inflammation and long-term clinical outcome in patients with stable chronic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2018;25:845-853.
22. Cruz MC, Abreu A, Portugal G et al. Relationship of left ventricular global longitudinal strain with cardiac autonomic denervation as assessed by. *J Nucl Cardiol* 2019;26:869-879.

## Tables and Figures:

**Table 1: Patient Demographic and Clinical Characteristic.**

Variables	Summary Statistics			P-values (Holm adj.)		
	Control. N = 20 <sup>2</sup>	HFpEF. N = 33 <sup>2</sup>	HFrEF. N = 28 <sup>2</sup>	Control vs. HFpEF	Control vs. HFrEF	HFpEF vs. HFrEF
Female. n (%)	12 (60%)	18 (55%)	16 (57%)	1.00	1.00	1.00
Age. years	41 (31. 52)	62 (50. 70)	53 (47. 62)	<0.001	0.007	0.050
Height. cm	165 (8)	162 (8)	163 (8)	0.250	0.394	0.241
Weight. kg	66 (10)	82 (15)	80 (12)	<0.001	<0.001	0.556
BSA	1.73 (0.15)	1.87 (0.18)	1.86 (0.14)	0.007	0.013	0.783
Body mass index. kg/m <sup>2</sup>	24.1 (3.3)	31.2 (5.9)	30.2 (5.2)	<0.001	<0.001	0.486
<b>Hemodynamic Data:</b>						
Resting HR. bpm	80 (12)	70 (12)	80 (14)	0.013	0.268	0.013
Systolic blood pressure. mmHg	110 (19)	140 (17)	130 (23)	<0.001	0.149	<0.001
Diastolic blood pressure. mmHg	80 (8)	90 (11)	80 (12)	0.003	0.336	0.002
<b>NYHA functional class</b>						
Class II. n (%)	0 (0%)	14 (42.4%)	17 (60.8%)			
Class III. n (%)	0 (0%)	19 (57.6%)	11 (39.2%)			
<b>Comorbidities</b>						
Hypertension. n (%)	0 (0%)	29 (91%)	21 (75%)	<0.001	<0.001	0.203
Diabetes mellitus. n (%)	0 (0%)	22 (69%)	12 (43%)	<0.001	0.004	0.079
Dyslipidemia. n (%)	0 (0%)	24 (75%)	21 (75%)	<0.001	<0.001	0.9
Smoking. n (%)	0 (0%)	8 (25%)	7 (25%)	0.067	0.067	1.000
Hx of Myocardial Infarction. n (%)	0 (0%)	3 (9%)	4 (14%)	0.470	0.504	0.306
Hx of atrial fibrillation (permanent or paroxysmal). n (%)	0 (0%)	10 (30%)	3 (11%)	0.053	0.364	0.182
Hx of prior revascularization. n (%)	0 (0%)	6 (18.2%)	2 (7.1%)	0.344	0.625	0.558
<b>Heart Failure Etiology</b>						
Ischemic. n (%)	0 (0%)	10 (31%)	9 (32%)	0.003	0.161	0.058
No Ischemic. n (%)	0 (0%)	23 (69%)	19 (67%)	<0.001	<0.001	0.064
H <sub>2</sub> FPEF Score PTS	0 (0%)	4.5 (1-8)	-	-	-	-
<b>Heart Failure Pharmacotherapy</b>						
β-Blocker. n (%)	0 (0%)	26 (81%)	28 (100%)	<0.001	<0.001	0.047
ARNI/ACEI/ARB. n (%)	0 (0%)	29 (87%)	28 (100%)	<0.001	<0.001	0.423
ARNI. n (%)	0 (0%)	2 (6.1%)	16 (57%)	0.705	<0.001	<0.001
ACE.I n (%)	0 (0%)	9 (27%)	3 (11%)	0.086	0.364	0.291
ARB. n (%)	0 (0%)	18 (55%)	9 (32%)	<0.001	0.022	0.134
Diuretics. n (%)	0 (0%)	24 (75%)	28 (100%)	<0.001	<0.001	0.014
Aldosterone antagonist. n (%)	0 (0%)	11 (34%)	19 (68%)	0.014	<0.001	0.020
Aspirin. n (%)	0 (0%)	11 (34%)	7 (25%)	0.028	0.067	0.611
Statins. n (%)	0 (0%)	24 (75%)	21 (75%)	<0.001	<0.001	1.00
Oral hypoglycemic agent. n	0 (0%)	22 (69%)	11 (39%)	<0.001	0.007	0.042

(%)						
Insulin n (%)	0 (0%)	6 (18%)	6 (21%)	0.172	0.172	1.00
Warfarin. n (%)	0 (0%)	10 (30%)	3 (11%)	0.053	0.364	0.182
<b>Biomarkers</b>						
High- sensitive troponin. ng/dL	3 (3. 6)	10 (7. 16)	13 (7. 19)	<0.001	<0.001	0.368
NT-proBNP. pg/ml	40 (19. 50)	248 (79.574)	743 (250. 2.054)	<0.001	<0.001	0.003
<b>Laboratory Testing</b>						
Hemoglobin. mg/dL	14.27 (1.37)	13.63 (1.28)	13.69 (1.33)	0.280	0.282	0.862
Hematocrit. mg/dL	42.4 (4.5)	40.8 (3.5)	40.7 (3.4)	0.335	0.335	0.867
Creatinine. mg/dL	0.83 (0.15)	0.94 (0.30)	1.02 (0.35)	0.357	0.089	0.357
Urea. mg/dL	32 (8)	41 (12)	41 (15)	0.064	0.064	0.925
Glucose. mg/dL	84 (4)	135 (77)	118 (48)	0.013	0.0131	0.282
Serum potassium. mEq/L	4.30 (0.26)	4.50 (0.36)	4.38 (0.26)	0.095	0.381	0.320
Glycated hemoglobin. %	5.16 (0.3)	6.67 (1.3)	6.73 (2.4)	<0.001	0.005	0.889
Total cholesterol. mg/dL	215 (41)	167 (43)	165 (47)	<0.001	<0.001	0.846
HDL cholesterol. mg/dL	59 (13)	41 (10)	40 (13)	<0.001	<0.001	0.859
Triglycerides. mg/dL	128 (113)	194 (138)	162 (97)	0.187	0.618	0.618
<b>Resting ECG findings</b>						
Atrial Fibrillation. n (%)	0 (0%)	6 (20%)	9 (32%)	0.450	0.394	0.450
L VH (ECG). n (%)	6 (40%)	11 (33%)	8 (29%)	0.903	0.903	0.903
T inversion. n (%)	6 (40%)	5 (15%)	1 (3.6%)	0.190	0.024	0.279
ST deviation. n (%)	68 (18)	82 (20)	127 (50)	0.258	<0.001	<0.001
QRS duration. ms	330 (54)	366 (46)	395 (72)	0.111	0.006	0.111
QT duration. ms	0 (0%)	4 (13%)	5 (18%)	0.453	0.453	0.756
Premature Ventricular Complex. n (%)	0 (0%)	1 (3.2%)	0 (0%)	1.00	1.00	1.00
Premature Atrial Complex. n (%)	0 (0%)	3 (9.1%)	12 (43%)	0.685	0.029	0.018
Left-bundle branch block. n (%)	3 (25%)	0 (0%)	1 (3.6%)	0.065	0.202	0.934
Right-bundle branch block. n (%)	0 (0%)	6 (20%)	9 (32%)	0.450	0.394	0.450
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR); Mean (SD) Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; IQR, interquartile range; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T.						

**Table 2:** Myocardial Scintigraphy with Meta-Iodobenzylguanidine of Study Participants

Variables	Summary Statistics			P-values (Holm adj.)		
	Control. N = 20 <sup>1</sup>	HfpEF. N = 33 <sup>1</sup>	HfrEF. N = 28 <sup>1</sup>	Control vs. HFpEF	Control vs. HFrEF	HFpEF vs. HFrEF
Early H/M	1.92 (0.24)	1.59 (0.25)	1.45 (0.16)	<0.001	<0.001	0.017
Delayed H/M	1.78 (0.16)	1.63 (0.20)	1.58 (0.12)	<0.001	<0.001	0.012
Washout rate	3 (29)	30 (18)	36 (14)	<0.001	<0.001	0.219

<sup>1</sup> n (%); Median (IQR); Mean (SD)  
Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure, Early H/M, early heart-to-mediastinum ratio, Delayed H/M, heart-to-mediastinum ratio.

**Table 3: Echocardiographic Characteristics of Study Participants**

Variables	Summary Statistics			P-values (Holm adj.)		
	Control. N = 20 <sup>1</sup>	HfpEF. N = 33 <sup>1</sup>	HfrEF. N = 28 <sup>1</sup>	Control vs. HFpEF	Control vs. HFrEF	HFpEF vs. HFrEF
LV EDV index, mL/m <sup>2</sup>	45 (6)	50 (21)	119 (58)	0.681	<0.001	<0.001
LV ESV index, mL/m <sup>2</sup>	16 (3)	21 (12)	83 (49)	0.0524	<0.001	<0.001
LVEF (Simpson's), %	65 (7)	59 (8)	33 (9)	0.008	<0.001	<0.001
LV Mass index, mL/m <sup>2</sup>	71 (12)	104 (38)	158 (70)	0.024	<0.001	<0.001
LA volume index, mL/m <sup>2</sup>	23 (5)	39 (11)	43 (16)	<0.001	<0.001	0.280
Relative wall thickness	0.32 (0.03)	0.34 (0.04)	0.27 (0.07)	0.151	0.002	<0.001
E/A ratio	1.65 (0.62)	1.35 (0.81)	1.45 (1.06)	0.712	0.900	0.900
E'/e ratio	6.8 (2.0)	11.0 (5.2)	16.4 (5.3)	0.003	<0.001	<0.001
GLS, % (*-1)	-19.5 (2.9)	-16.2 (4.0)	-8.1 (3.6)	0.003	<0.001	<0.001

<sup>1</sup> n (%); Median (IQR); Mean (SD)  
Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LA, left atrium; LV, left ventricle; EF, ejection fraction; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; GLS, global longitudinal strain; E, early diastolic transmitral flow velocity; A, late diastolic transmitral flow velocity; e', early diastolic mitral annular tissue velocity;

**Table 4:** CMR Characteristics of Study Participants

Variables	Summary Statistics			P-values (Holm adj.)		
	Control. N = 20 <sup>1</sup>	HfpEF. N = 33 <sup>1</sup>	HfrEF. N = 28 <sup>1</sup>	Control vs. HFpEF	Control vs. HFrEF	HFpEF vs. HFrEF
LV mass index, g/m <sup>2</sup>	44 (8)	62 (22)	87 (44)	0.046	<0.001	0.003
LV EDV index, mL/m <sup>2</sup>	24 (5)	30 (19)	112 (74)	0.610	<0.001	<0.001
LV ESV index, mL/m <sup>2</sup>	23 (1)	30 (3)	111 (14)	0.078	0.000	0.000
LV SV index, mL/m <sup>2</sup>	44 (8)	42 (4)	40 (9)	0.577	0.180	0.569
LVEF, %	65 (5)	60 (10)	30 (9)	0.026	<0.001	<0.001
LAVI, mL/m <sup>2</sup>	25 (8)	36 (17)	39 (20)	0.064	0.023	0.475
LV/RV mass ratio	0.67 (0.12)	0.93 (0.34)	0.60 (0.16)	0.001	0.357	0.000
RV mass index, g/m <sup>2</sup>	15(4)	14(5)	17 (4)	0.154	0.997	0.118
RV EDV index, mL/m <sup>2</sup>	70 (11)	60 (2)	68 (5)	0.001	0.290	0.177
RV ESV index, mL/m <sup>2</sup>	33 (5)	30 (1)	38 (20)	0.064	0.342	0.076
RV SV index, mL/m <sup>2</sup>	40 (6)	30 (9)	30 (8)	0.010	0.495	0.079
RVEF, %	53 (2)	49 (9)	45 (10)	0.027	<0.001	0.141
Native T1, ms	1203 (102)	1298 (180)	1277 (65)	0.766	0.609	0.597
ECV, %	0.28 (0.04)	0.32 (0.05)	0.31 (0.04)	0.0043	0.023	0.43
LV cardiomyocyte mass, median in g/m <sup>2</sup> (IQR)	57 (34-81)	80 (26-175)	99 (43.5-299)	<0.001	<0.001	<0.001
Presence of LGE, n (%)	0 (0%)	16 (50%)	19 (70%)	<0.001	<0.001	0.187
LGE typical for CAD, n (%)	0 (0, 0)	4 (11.8%)	1 (3.6%)	<0.001	<0.001	0.269
LGE mass, g/m <sup>2</sup>	0	10.5 (6, 16)	10.7 (6, 21)	<0.001	<0.001	0.910

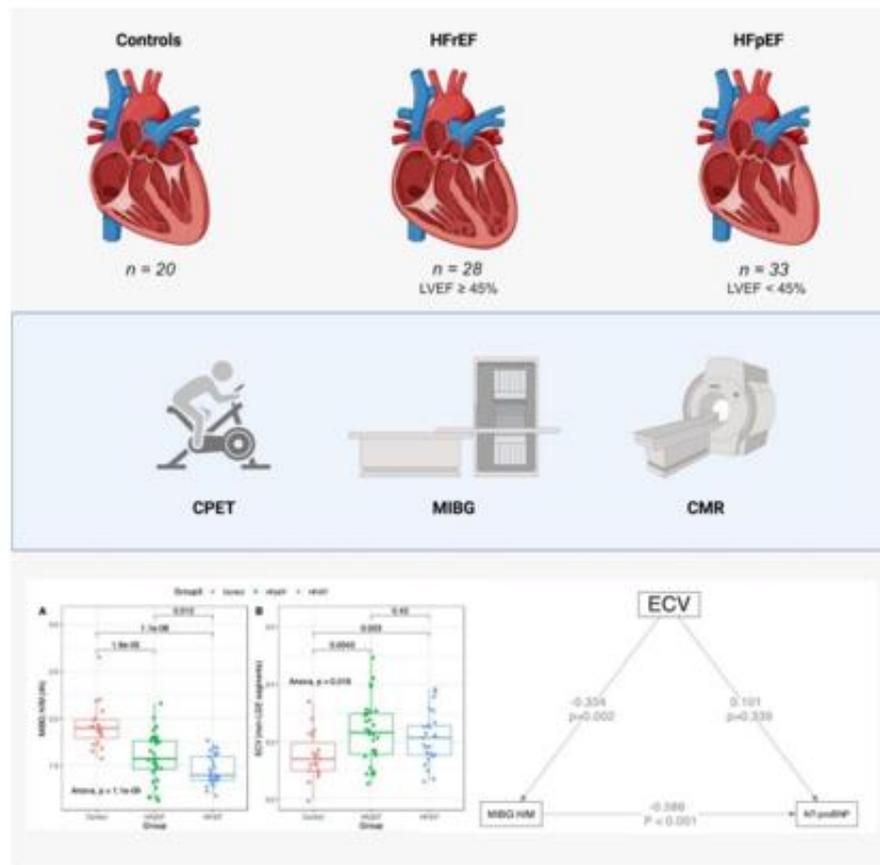
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR); Mean (SD)  
Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LV, left ventricle; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; LAVI, left atrial volume index; RV, right ventricle; ECV, extracellular volume fraction; IQR, interquartile range; LGE, late gadolinium enhancement.

**Table 5: Cardiopulmonary Exercise Testing Characteristics of Study Participants**

Variables	Summary Statistics			P-values (Holm adj.)		
	Control. N = 20 <sup>1</sup>	HfpEF. N = 33 <sup>1</sup>	HfrEF. N = 28 <sup>1</sup>	Control vs. HFpEF	Control vs. HFrEF	HF pEF vs. HFrEF
<b>At rest</b>						
Heart rate, bpm	86 (11)	91 (14)	81 (11)	0.046	0.275	0.275
Systolic blood pressure at rest, mmHg	119 (20)	140 (18)	129 (23)	0.003	0.118	0.082
Diastolic blood pressure at rest, mmHg	80 (6)	89 (11)	83 (13)	0.016	0.337	0.074
<b>During exercise</b>						
Peak heart rate, bpm	162 (17)	124 (26)	134 (27)	<0.001	<0.001	0.113
Peak systolic blood pressure, mmHg	172 (26)	187 (29)	66 (24)	0.147	0.411	0.012
Peak diastolic blood pressure, mmHg	86 (11)	91 (14)	81 (11)	0.316	0.316	0.019
Exercise duration	774 (160)	572 (149)	572 (149)	0.003	0.170	0.051
Peak RER	1.15 (0.2)	1.01 (0.4)	1.00 (0.1)	0.032	0.022	0.288
% predicted peak VO <sub>2</sub>	103 (25)	86 (26)	78 (19)	0.035	0.002	0.193
Crude peak VO <sub>2</sub> , ml/min	1.972 (687)	1.540 (601)	1.427 (425)	0.025	0.006	0.450
Peak VO <sub>2</sub> , ml/min/kg	30 (10)	19 (6)	18 (4)	<0.001	<0.001	0.578
VE/VCO <sub>2</sub> slope	27.6 (4.2)	30.1 (7.0)	30.8 (8.4)	0.474	0.420	0.717
OUES	1.818 (583)	1.545 (569)	1.397 (503)	0.198	0.040	0.309
Peak oxygen pulse, mL/min/beat	12.3 (3.9)	13.1 (4.4)	11.9 (3.5)	1.00	1.00	0.717
% predicted oxygen pulse	114 (25)	110 (33)	101 (31)	0.706	0.530	0.530
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR); Mean (SD) Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; RER, respiratory exchange ratio; VO <sub>2</sub> , oxygen uptake; VE, pulmonary ventilation; VCO <sub>2</sub> , carbon dioxide production; OUES, oxygen uptake efficiency slope.						

**Figures:**

**Central Illustration:**



**Central illustration:** HF patients stratified by LVEF and controls underwent CMR, cardiopulmonary exercise testing (CPET), and cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy. While  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M was significantly lower among HF individuals, ECV – a marker of interstitial fibrosis – was elevated and demonstrated an indirect effect mediated by the myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M on NT-proBNP.

Figure 1:

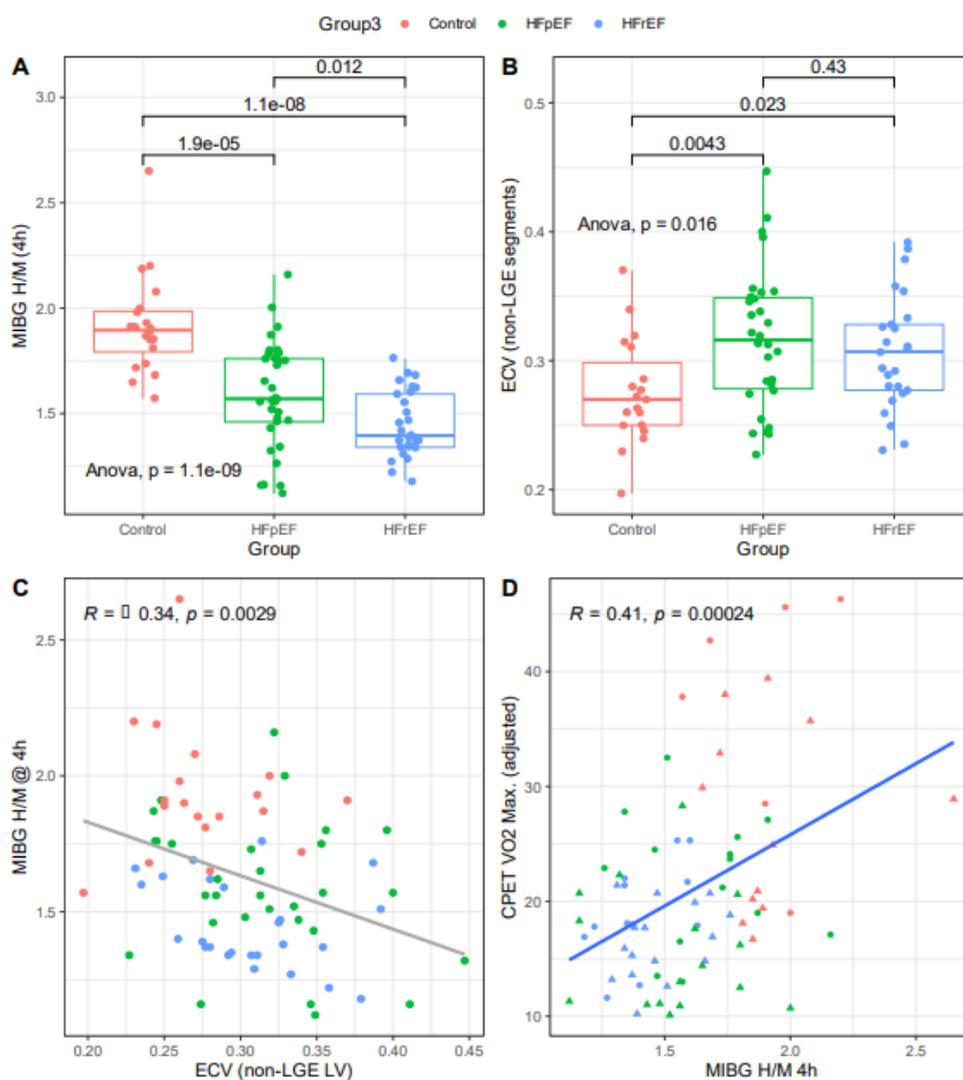
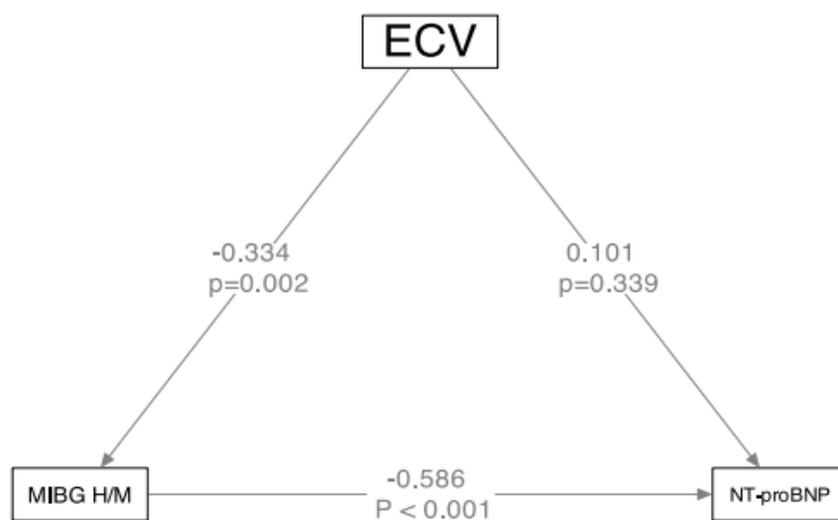


Figure 1:

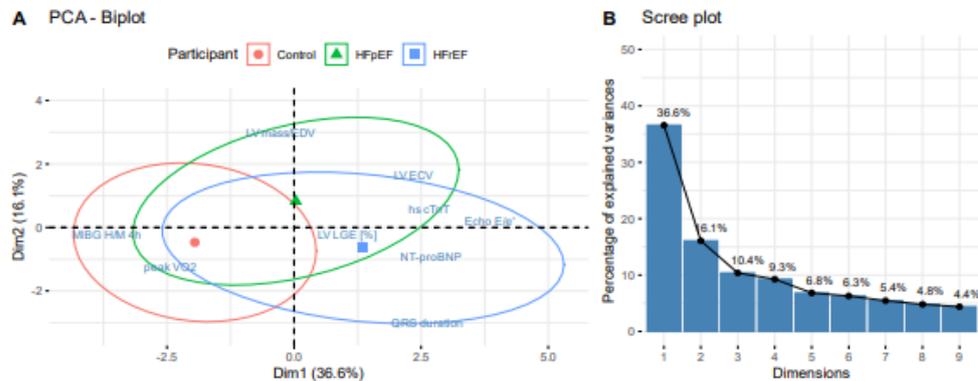
**A:**  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M at 4 hours was significantly diminished in HFrEF and HFpEF compared to healthy controls, with HFrEF showing a more pronounced reduction in sympathetic function than HFpEF. **B:** The extracellular volume fraction (ECV), a marker of diffuse interstitial fibrosis was significantly higher in HF patients compared to healthy controls,

but there was no significant ECV difference between HF patients with and without reduced ejection fraction. **C:** The myocardial ECV correlated inversely with  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M at 4 hours (Spearman  $r = -0.34$ ,  $p = 0.0029$ ), suggesting that ECV expansion reduces sympathetic innervation density, leading to a reduced  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M. **D:** The adjusted peak VO<sub>2</sub> was inversely correlated with  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M at 4 hours.

**Figure 2:**



**Figure 2:** The effects of the myocardial extracellular volume (ECV) and <sup>123</sup>I-MIBG H/M with NT-proBNP were analyzed with a mediation model that hypothesized that ECV may have a direct effect on NT-proBNP, and also an indirect effect mediated by <sup>123</sup>I-MIBG H/M. The myocardial extracellular volume (ECV) had no significant direct effect on NT-proBNP, but the indirect effect mediated by the myocardial <sup>123</sup>I-MIBG H/M was significant ( $P < 0.001$ ). The indirect effect mediated by MIBG H/M suggests that the mechanism for the ECV effect on NT-proBNP may involve a reduction of sympathetic innervation density by expansion of the extracellular matrix, a characteristic of adverse tissue remodeling in HF patients.

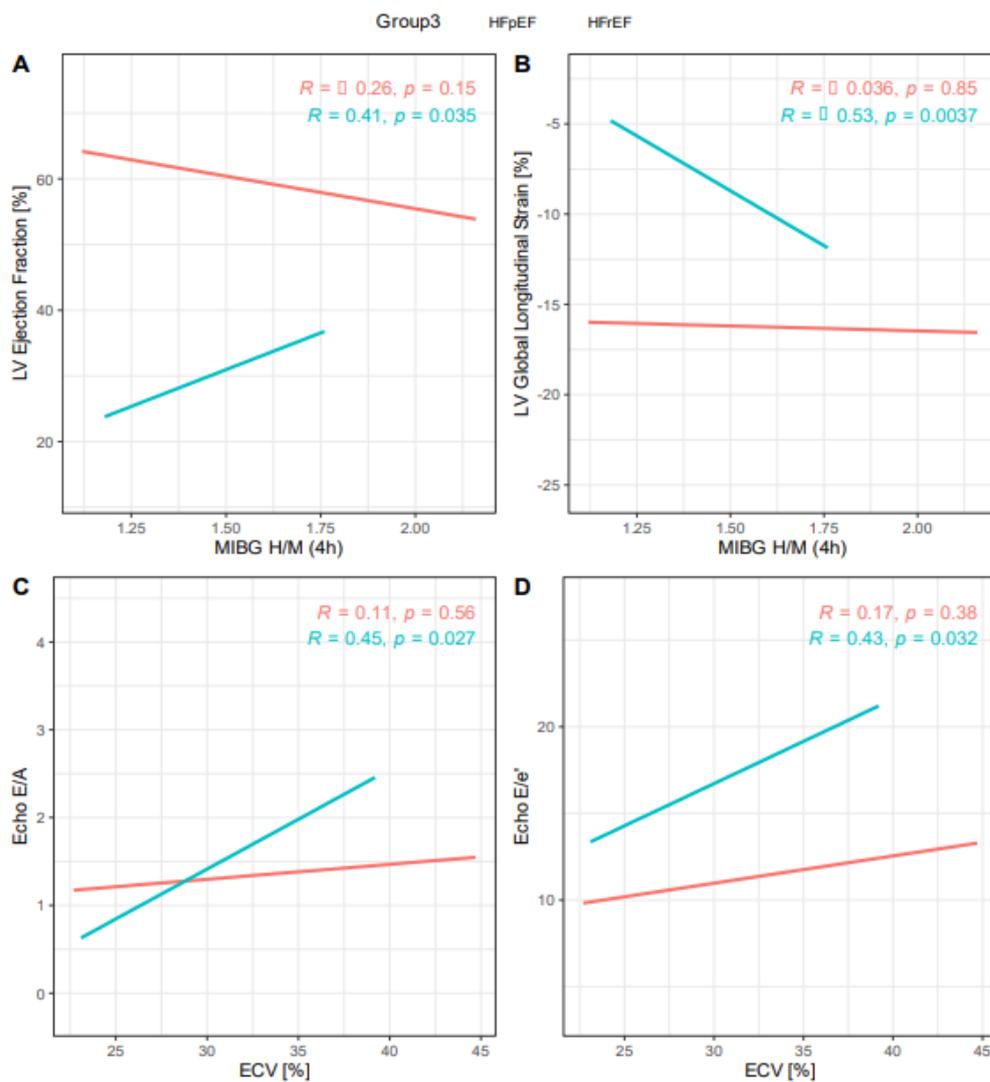
**Figure 3:**

**Figure 3:** A: The biplot for the first two principal components illustrates the contributions of variables related to adverse tissue remodeling (LGE, ECV), global LV remodeling (LV mass-to-volume ratio), peak VO<sub>2</sub> during cardiopulmonary testing, QRS duration, MIBG H/M ratio, NT-proBNP, and cardiac troponin-T to the two largest principal components. Vectors forming a small/large angle are positively/negatively correlated. Data points in the biplot represent the scores of the observations in terms of the two principal components. The color shaded ellipses represent the 95% confidence limits for subgroups (controls, HFrEF, and HFpEF) and the larger plot symbols represent the centers of gravity for the three subgroups (controls, HFpEF, and HFrEF). The vectors for the variable contributions to the principal components indicate that in terms of separating controls from HF, the vectors for MIBG H/M, peak VO<sub>2</sub>, NT-proBNP and the diastolic function index E/E' point in the approximate directions separating the centers of gravity, while this is less the case for QRS duration, but QRS duration contributes to the segregation of HFrEF from HFpEF, with longer QRS in the HFrEF group. B: The scree plot illustrates the variances for each of the principal components.

Supplemental Material:

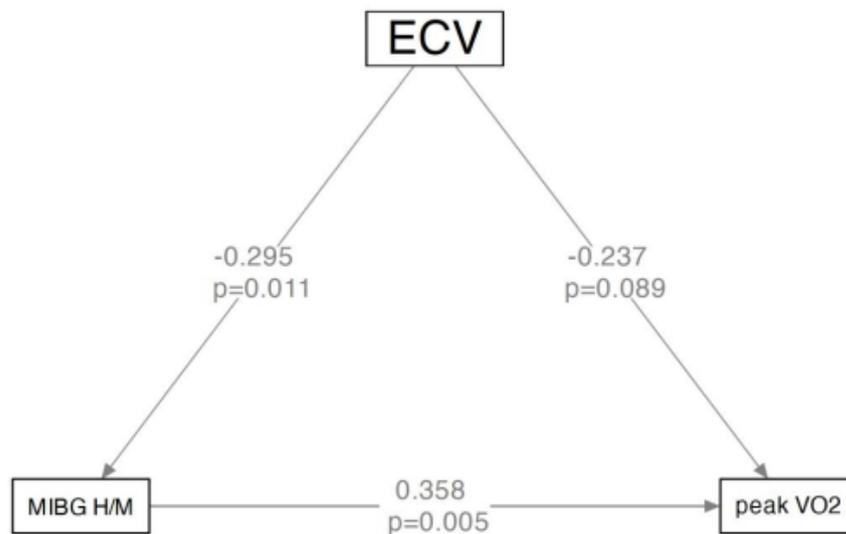
Figures:

Supplemental Figure 1:



**Supplemental Figure 1:** A: The left ventricular ejection fraction (LV EF) correlated significantly ( $r = 0.41$ ;  $p=0.035$ ) with the MIBG H/M ratio in HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF), but not with preserved ejection fraction (HFpEF). B: Similarly, to LVEF, global longitudinal strain correlated significantly with the MIBG H/M ratio in HF

patients with reduced ejection fraction (HFrEF), but not with preserved ejection fraction (HFpEF) C: ECV correlated significantly with the diastolic function index  $E/A$ . D: ECV correlated significantly ( $r=0.43$ ;  $p=0.032$ ) with the diastolic function index  $E/e'$ .  $E/e'$  was significantly higher in HFrEF compared HFpEF, indicating a worse impairment of diastolic function in HFrEF.  $E/e'$  correlated only nominally with MIBG H/M in HFrEF.

**Supplemental Figure 2:**

**Supplemental Figure 2:** This investigation employed a mediation model to assess the impact of myocardial extracellular volume (ECV) and  $^{123}\text{I}$ -MIBG heart-to-mediastinum ratio (H/M) on adjusted peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>). The underlying hypothesis posited within the mediation model proposed a dual influence of ECV on peak VO<sub>2</sub>: a direct effect and an indirect effect mediated by  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M. The analysis revealed an absence of a statistically significant direct effect of myocardial ECV on peak VO<sub>2</sub>. In contrast, the indirect effect mediated by myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG H/M exhibited statistical significance (P=0.005). This observed indirect effect, mediated by MIBG H/M, suggests that the mechanism by which ECV impacts physical capacity, as evaluated by peak VO<sub>2</sub>, may involve a reduction in sympathetic innervation density due to the expansion of the extracellular matrix.

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo investigando pacientes com IC com fração de ejeção preservada e reduzida mostra pela primeira vez como a função simpática cardíaca está associada à expansão da matriz extracelular miocárdica avaliada por medidas do VEC baseadas na RMC. A “função simpática” avaliada pelo  $^{123}\text{I}$ -MIBG abrange os efeitos de vários fatores relevantes para a desnervação funcional e anatômica na IC, incluindo: densidade nervosa simpática, integridade neuronal, atividade nervosa simpática e tônus simpático (95). A densidade da inervação autonômica é afetada negativamente pela fibrose intersticial miocárdica. O VEC determinado pelo mapeamento de T1 pela RMC é um marcador de imagem bem estabelecido de fibrose intersticial. A observação neste estudo de uma correlação negativa entre a expansão do VEC e a função simpática sugere que a densidade nervosa desempenha um papel relevante no comprometimento da função simpática na IC e, conseqüentemente, manifesta-se por uma diminuição da relação C/M nas imagens tardias de  $^{123}\text{I}$ -MIBG. A ativação do SNAS tem sido reconhecida há muito tempo como uma característica distinta da síndrome clínica de IC (96), o que implica na atividade nervosa simpática; enquanto a expansão do VEC, comumente observada na IC, reduziria a densidade da inervação. A hiperatividade do SNAS é um mecanismo compensatório inicial na IC para estimular a contratilidade e manter o DC, mas, em última análise, leva a uma menor capacidade de resposta e alteração da densidade do receptor  $\beta$ -adrenérgico ( $\beta$ -AR) assim como da responsividade e a função simpática que estão parcialmente preservadas nos estágios iniciais da IC ou quando a FEVE está preservada ou marginalmente deprimida (97). Estudos anteriores demonstraram que existe uma forte correlação entre a cintilografia cardíaca com os níveis de  $^{123}\text{I}$ MIBG e NA, visto que o  $^{123}\text{I}$ -MIBG é um análogo da NA que surge como uma importante ferramenta para detectar anormalidades do sistema adrenérgico em pacientes com IC. A NA é um importante mediador no SNAS, e vários estudos demonstraram que altas concentrações plasmáticas de NA estão associadas a uma diminuição da captação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG na IC, e esse fenômeno tem sido explicado como desnervação simpática. Além disso, foi comprovado que o  $^{123}\text{I}$ -MIBG tem um alto poder prognóstico na ICFe, porém mais estudos são necessários para esclarecer seu valor na previsão de eventos adversos na ICFe (98, 99). A propósito, foi investigada a associação entre inervação simpática miocárdica anormal e prognóstico, reforçando assim a seu potencial

relevância clínica e implicações. Shah e colegas (100) conduziram um estudo para investigar a correlação entre a FEVE e a inervação miocárdica avaliada com  $^{123}\text{I}$ -MIBG, bem como seu impacto nos resultados entre pacientes com IC incluídos no estudo ADMIRE-HF (86). Nessa análise, a relação  $^{123}\text{I}$ -MIBG C/M de  $<1,6$  identificou pacientes com IC com alto risco de eventos cardiovasculares maiores (morte ou evento arritmico), independentemente de FEVE  $\leq 35\%$  (razão de risco ajustada: 2,39 [IC 95%: 1,03 a 5,55] vs. 5,28 [IC 95%: 1,21 a 23,02]; interação da FEVE com C/M  $p=0,48$ ). No entanto, é importante notar que esse exame não explorou a relação entre a inervação simpática miocárdica e os dados disponíveis sobre remodelamento miocárdico. Além disso, o estudo baseou-se apenas na FEVE, que fornece uma caracterização da remodelação miocárdica e não incluiu dados de estudos contemporâneos. Hashimoto (101), analisando uma coorte de 133 pacientes com ICfEp por meio de cintilografia miocárdica com  $^{123}\text{I}$ MIBG, mostrou que esse método de imagem não invasivo é de grande importância para avaliar o risco de evento cardíaco futuro. Apesar do número limitado de estudos correlacionando achados da RMC com cintilografia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG, Barizon e colaboradores (102), em uma pequena coorte de pacientes com doença de Chagas, demonstraram que áreas de fibrose e de defeito de perfusão apresentavam forte associação com áreas de desnervação simpática no coração. No presente estudo, avaliou-se a fibrose por meio do mapeamento T1, que quantifica com precisão a expansão da matriz de tecido conjuntivo no miocárdio. No caso, observou-se um aumento anormal do VEC, um marcador de fibrose intersticial, tanto em pacientes com ICfEr quanto com ICfEp, e foi demonstrado que o VEC está associado a marcadores não invasivos de atividade simpática cardíaca. Verschure (96), por sua vez, mostrou que o NT-proBNP serve como um preditor independente de eventos cardíacos em pacientes com IC. No presente estudo, demonstrou-se uma associação entre os níveis de NT-proBNP e C/M tardio, sugerindo que níveis mais altos de NT-proBNP correspondem a maior denervação cardíaca. Em uma investigação separada por Cruz e colegas (103) GLS e relação C/M tardio exibiram uma correlação moderada, fornecendo um meio confiável de identificar desnervação cardíaca grave por meio de cintilografia miocárdica com  $^{123}\text{I}$ -MIBG em pacientes com ICfEr submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

Várias limitações significativas devem ser consideradas ao interpretar os

achados deste estudo. Em primeiro lugar, a análise em questão foi conduzida em um único centro, envolvendo um número relativamente limitado de pacientes de um serviço terciário de IC. Portanto, é necessária cautela ao generalizar os resultados para outras coortes de IC. Em segundo lugar, apesar de alcançar uma correspondência razoável, incluindo uma proporção comparável de mulheres em todos os grupos de participantes, não foi possível obter perfis de idade semelhantes. Além disso, as técnicas de imagem empregadas neste estudo não são rotineiramente recomendadas e realizadas em todos os pacientes com IC. No caso, esta investigação carece de dados de ecocardiografia sob estresse e de medidas hemodinâmicas invasivas; afinal ambos poderiam fornecer informações valiosas adicionais. O limiar selecionado de FEVE de 45% para diferenciar ICFeR e ICFeP no início deste estudo antecede a publicação mais recente de vários estudos contemporâneos fundamentais sobre IC, sugerindo refinamentos nessas definições. Por fim, embora a coorte de IC tenha sido manejada de acordo com as diretrizes disponíveis na época, certos medicamentos inovadores para IC, especialmente os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), ainda não haviam sido formalmente incorporados nas diretrizes predominantes, e os indivíduos com IC recrutados para este estudo não estavam recebendo esse tratamento específico naquele momento.

## 5. CONCLUSÃO

Evidenciamos neste estudo que a atividade simpática cardíaca avaliada pela razão coração mediastino tardia pelo  $^{123}\text{I}$ -MIBG em pacientes com IC fração de ejeção reduzida e preservada foi diferente em ambos os grupos. A disfunção simpática cardíaca avaliada pela razão coração mediastino tardia correlacionou-se com a expansão da matriz extracelular, sugerindo que essa forma de remodelação adversa do tecido pode reduzir a densidade da inervação simpática. A disfunção simpática parece ser um fator limitante para a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a deformação global longitudinal na IC com fração de ejeção reduzida. Essa condição corrobora a ideia de que a IC com fração de ejeção reduzida é caracterizada pela dessensibilização dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e pela redução da densidade de receptores, contribuindo para a disfunção sistólica em comparação com a IC com fração de ejeção preservada.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
3. Cardiologia SBd. [Review of the II Guidelines of the Sociedade Brasileira de Cardiologia for the diagnosis and treatment of heart failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 Suppl 4:1-30.
4. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
5. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(4):413-24.
6. Santulli G, Wang X, Mone P. Updated ACC/AHA/HFSA 2022 guidelines on heart failure: what's new? from epidemiology to clinical management. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022.
7. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
8. Coy-Cangucu A, Antunes-Correa LM, Mazzali M, Abrao P, Ronco F, Teixeira CM, et al. Prognostic role of renal replacement therapy among hospitalized patients with heart failure in the Brazilian national public health system. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1226481.
9. Albuquerque DC, Barros E Silva PG, Lopes RD, Hoffmann C, Nogueira PR, Reis H, et al. Main results of the first Brazilian Registry of Heart Failure (BREATHE). *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement\_2).
10. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54.
11. Akintoye E, Briasoulis A, Egbe A, Dunlay SM, Kushwaha S, Levine D, et al. National Trends in Admission and In-Hospital Mortality of Patients With Heart Failure in the United States (2001-2014). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12).
12. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011991.
13. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension*. 2008;52(3):452-9.
14. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33.
15. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16.
16. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
17. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail*. 2011;17(4):160-8.

18. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):123-7.
19. LEP R, MW M, EA B, NO C, DC A, S R, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;111(3).
20. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
21. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simoes MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212.
22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
24. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res*. 2014;115(1):79-96.
25. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015;89(9):1401-38.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
27. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):579-89.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
29. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75.
30. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
31. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-10.
32. Redfield MM, Borlaug BA, Lewis GD, Mohammed SF, Semigran MJ, Lewinter MM, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial: rationale and design. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):653-9.

33. Edelman F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(8):781-91.
34. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42.
35. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1383-92.
36. Carlsen CM, Bay M, Kirk V, Gotze JP, Kober L, Nielsen OW. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *European journal of heart failure*. 2012;14(3):240-7.
37. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):661-7.
38. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(7):744-58.
39. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104(14):1615-21.
40. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(19):2350-6.
41. Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *Journal of cardiovascular translational research*. 2017;10(3):233-44.
42. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12):869-81.
43. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023.
45. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordonez-Llanos J, Martinez P, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1011-8.
46. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(suppl\_G):G11-G20.

47. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1468-86.
48. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-12.
49. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313.
50. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Rahman Z, Sitwala P, Schoondyke J, et al. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: A Review. *Cureus.* 2017;9(6):e1372.
51. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):89.
52. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *NEnglJMed.* 2000;343(20):1445-53.
53. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100(19):1992-2002.
54. Hunold P, Wieneke H, Bruder O, Krueger U, Schlosser T, Erbel R, et al. Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2005;7(4):649-55.
55. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1574-80.
56. Ellinor PT, Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, Shin JT, Toepfel A, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy, diffuse myocardial fibrosis, and sudden death on chromosome 10q25-26. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):106-11.
57. Coelho-Filho OR, Shah R, Lavagnoli CFR, Barros JC, Neilan TG, Murthy VL, et al. Myocardial tissue remodeling after orthotopic heart transplantation: a pilot cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(1):15-24.
58. Coelho-Filho OR, Mongeon FP, Mitchell R, Moreno H, Jr., Nadruz W, Jr., Kwong R, et al. Role of transcytolemmal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):134-41.
59. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H, Jr., Simonson B, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation.* 2013;128(11):1225-33.
60. Coelho-Filho OR, Shah RV, Neilan TG, Mitchell R, Moreno H, Jr., Kwong R, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of interstitial myocardial fibrosis and cardiomyocyte hypertrophy in hypertensive mice treated with spironolactone. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000790.
61. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation.* 2010;122(2):138-44.

62. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):98-103.
63. Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):897-907.
64. Nardi Gemme C, Silva T, Martins LC, da Silva LM, Paim LR, Sposito A, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Cardiomyocyte Diameter Are Associated With Heart Failure Symptoms in Chagas Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:880151.
65. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, et al. Myocardial Extracellular Volume by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2012.
66. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(3):H1234-H42.
67. Han Y, Peters DC, Dokhan B, Manning WJ. Shorter difference between myocardium and blood optimal inversion time suggests diffuse fibrosis in dilated cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(5):967-72.
68. Han Y, Peters D, Manning W. Diffuse fibrosis in dilated cardiomyopathy results in a shorter myocardial null time. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11(Suppl 1):P286.
69. Friedrich MG. There is more than shape and function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1581-3.
70. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology*. 2001;218(3):703-10.
71. Lekx KS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. The partition coefficient of Gd-DTPA reflects maintained tissue viability in a canine model of chronic significant coronary stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(1):33-42.
72. Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):684-93.
73. Thornhill RE, Prato FS, Wisenberg G, White JA, Nowell J, Sauer A. Feasibility of the single-bolus strategy for measuring the partition coefficient of Gd-DTPA in patients with myocardial infarction: independence of image delay time and maturity of scar. *Magn Reson Med*. 2006;55(4):780-9.
74. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):717-22.
75. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1747-62.
76. Miranda SM, Mesquita ET, Dohmann HF, Azevedo JC, Barbirato GB, Freire FeL, et al. Effects of short-term carvedilol on the cardiac sympathetic activity assessed by 123I-MIBG scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):308-12, 28-32.

77. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 1998;5(6):579-90.
78. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2003;10(2):121-31.
79. Strauss HW, Johnson MN, Schoder H, Tamaki N. Metaiodobenzylguanidine imaging comes of age. A new arrow in the prognostic quiver for heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(20):2222-4.
80. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(24):2769-77.
81. Haider N, Baliga RR, Chandrashekar Y, Narula J. Adrenergic excess, hNET1 down-regulation, and compromised mIBG uptake in heart failure patients in the presence of plenty. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(1):71-5.
82. Martins da Silva MI, Vidigal Ferreira MJ, Morão Moreira AP. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(6):509-16.
83. Sánchez-Lázaro IJ, Cano-Pérez O, Ruiz-Llorca C, Almenar-Bonet L, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Autonomic nervous system dysfunction in advanced systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):83-7.
84. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1993;87(2):454-63.
85. Caldwell JH, Link JM, Levy WC, Poole JE, Stratton JR. Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):234-41.
86. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21.
87. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(7):1108-18.
88. Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, Conceicao I, Oliveira A, Bordalo e Sa A, et al. Reduced myocardial 123-iodine metaiodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(5):627-36.
89. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2018;25(1):75-83.

90. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2000;86(9):975-81.
91. Verschure DO, Nakajima K, Verberne HJ. *Cardiac. Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(6).
92. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-16.
93. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):3-15.
94. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81.
95. Zelt JGE, deKemp RA, Rotstein BH, Nair GM, Narula J, Ahmadi A, et al. Nuclear Imaging of the Cardiac Sympathetic Nervous System: A Disease-Specific Interpretation in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):1036-54.
96. Verschure DO, Lutter R, van Eck-Smit BLF, Somsen GA, Verberne HJ. Myocardial. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):845-53.
97. Seo M, Yamada T, Tamaki S, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, et al. Prognostic Significance of Cardiac. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):655-68.
98. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D, Arimoto T, Netsu S, Funayama A, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med*. 2010;24(9):679-86.
99. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG. 123I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(1):113-21.
100. Shah AM, Bourgoun M, Narula J, Jacobson AF, Solomon SD. Influence of ejection fraction on the prognostic value of sympathetic innervation imaging with iodine-123 MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1139-46.
101. Hashimoto H, Nakanishi R, Mizumura S, Hashimoto Y, Okamura Y, Yamanaka K, et al. Prognostic values of. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(3):833-42.
102. Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, Gadioli LP, Murta Junior LO. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):434-44.
103. Cruz MC, Abreu A, Portugal G, Santa-Clara H, Cunha PS, Oliveira MM, et al. Relationship of left ventricular global longitudinal strain with cardiac autonomic denervation as assessed by. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(3):869-79.

## 7. ANEXOS

### 7.1 PARECER DO CEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP  
**PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

**Projeto de Pesquisa:**  
 Caracterização da Fibrose Intersticial e da Hipertrofia dos Cardiomiócitos pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na Transição para Insuficiência Cardíaca

**Informações Preliminares**

**Responsável Principal**

CPF/Documento: 217.714.278-41	Nome: Otavio Rizzi Coelho Filho
Telefone: 1999603848	E-mail: tavicocoelho@gmail.com

**Instituição Proponente**

CNPJ:	Nome da Instituição: Hospital de Clínicas da UNICAMP
-------	--

**Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?**

A emenda não é exclusiva de seu Centro Coordenador, então quando a emenda for aprovada, esta SERÁ replicada nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes.

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
291.923.888-41	fernando bianchini cardoso
695.541.881-53	THIAGO QUINAGLIA
269.031.258-17	Ligia de Moraes Antunes Corrêa

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
291.923.888-41	fernando bianchini cardoso
302.865.058-43	LAYDE ROSANE PAIM
372.592.758-80	LUIS MIGUEL DA SILVA
695.541.881-53	THIAGO QUINAGLIA
269.031.258-17	Ligia de Moraes Antunes Corrêa

**Área de Estudo**

**Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

**Propósito Principal do Estudo (OMS)**

- Clínico

**Título Público da Pesquisa:** Caracterização da Fibrose Intersticial e da Hipertrofia dos Cardiomiócitos pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na Transição para Insuficiência Cardíaca

**Acrônimo do Título Público:** Fibrose e Hipertrofia pela Ressonância Magnética

**Expansão do Acrônimo do Público:** Fibrose e Hipertrofia pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento

**Acrônimo:** Fibrose e Hipertrofia pela Ressonância Magnética

**Expansão do Acrônimo:** Fibrose e Hipertrofia pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na

**Contato Público**

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
217.714.278-41	Otavio Rizzi Coelho Filho	1999603848	tavicocoelho@gmail.com

**Contato Científico:** Otavio Rizzi Coelho Filho

Data de Submissão do Projeto: 18/03/2019

Nome do Arquivo: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1314544\_E3.pdf

Versão do Projeto: 9



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Caracterização da Fibrose Intersticial e da Hipertrofia dos Cardiomiócitos pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na Transição para Insuficiência Cardíaca

**Pesquisador:** Otavio Rizzi Coelho Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 53967215.8.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.115.102

### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda que visa solicitar aprovação para realizar divulgação da pesquisa por meio de rádio e mídia eletrônica, como e-mail e redes sociais, para aumentar o recrutamento de pacientes do estudo.

### Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo informações do pesquisador no documento anexado "Notificacao\_Propaganda\_2017\_Radio. pdf 16/05/2017 10:19:52": "Estamos notificando ao CEP que a equipe responsável pelo projeto de pesquisa com número CAAE 53967215.8.0000.5404, e intitulado "Caracterização da Fibrose Intersticial e da Hipertrofia dos Cardiomiócitos pela Ressonância Magnética Cardíaca: Implicações no Remodelamento Precoce e na Transição para Insuficiência Cardíaca" pretende realizar divulgação por meio de rádio e mídia eletrônica, como e-mail e redes sociais, para

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



Continuação do Parecer: 2.115.102

augmentar o recrutamento de pacientes do estudo. O seguinte texto será veiculado:

"Pesquisadores da Disciplina de Cardiologia da Unicamp estão recrutando atletas para participar de pesquisa que avaliará alterações cardíacas relacionados ao exercício. Os voluntários devem ter mais de 18 anos e podem ser profissionais ou amadores em atividade ou que vão interromper os treinos por motivo de lesões. Participantes serão acompanhado por médicos, educadores físicos e fisioterapeutas no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Os interessados devem entrar em contato com Fernando B Cardoso ou Luis Miguel, através do e-mail: fernando@cardiofitecampinas.com.br ou ftluis\_miguel@hotmail.com ou pelo telefone (019) 999203131 ou (019) 996717027 (preferencialmente por mensagem ou WhatsApp)."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Para avaliação desta emenda foram analisados os documentos anexados:

1-PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_914253\_E2.pdf 16/05/2017 10:21:43;

2-Notificacao\_Propaganda\_2017\_Radio.pdf 16/05/2017 10:19:52

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 2.115.102

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

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

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

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

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

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_914253E2.pdf	16/05/2017 10:21:43		Aceito
Outros	Notificacao_Propaganda_2017_Radio.pdf	16/05/2017 10:19:52	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ICC_17_12_2016_atualizado.pdf	25/01/2017 23:46:06	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	Respostas_Pedencias_EMENDA_CEP_17_12_2016.pdf	25/01/2017 23:43:55	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	Respostas_Pedencias_CEP_25_01_20	25/01/2017	Otavio Rizzi Coelho	Aceito

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.115.102

Outros	17_NOVO.pdf	23:41:00	Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ICC_25_01_2017_NOVO.pdf	25/01/2017 23:29:51	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Outros	carta_adendo_12_09_2016.pdf	13/09/2016 11:34:45	Ligia de Moraes Antunes Corrêa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_NOVA.pdf	09/06/2016 07:54:06	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Atletas_NOVO.pdf	05/06/2016 23:45:18	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES_ICC.pdf	05/06/2016 23:23:05	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES_ATLETAS.pdf	05/06/2016 23:19:55	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Orçamento	Orcamento_FAPESP.pdf	20/10/2015 00:41:41	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Manifestacao_Diretor_FCM_UNICAMP.pdf	20/10/2015 00:38:42	Otavio Rizzi Coelho Filho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 12 de Junho de 2017

---

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

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

## 7.2 COMPROVANTE DA REVISTA

**From:** jaha@journalaha.org  
**Subject:** JAHA/2024/035264: Acknowledgment of Manuscript at Journal of the American Heart Association  
**Date:** 29 February 2024 at 17:37  
**To:** tavicocoelho@gmail.com  
**Cc:** ftluis\_miguel@hotmail.com, andreacangucupuc@gmail.com, layde\_rosane@yahoo.com.br, dri\_bau@yahoo.com.br, camilangmartins@gmail.com, pinheiro94ms@gmail.com, viniciusee@yahoo.com.br, emanoel@unicamp.br, betojrms@gmail.com, robertos@unicamp.br, ligiamac@unicamp.br, sposito@unicamp.br, wilnj@fcm.unicamp.br, cdramos@unicamp.br, tneilan@mgh.harvard.edu, jeroschherold@gmail.com, tavicocoelho@gmail.com, orcfilho@unicamp.br



February 29, 2024

Dr. Otavio R. Coelho-Filho  
 School of Medical Science, University of Campinas  
 Cardiovascular Division  
 Rua Antonio Falcão, 100  
 Campinas 13105-662  
 BRAZIL

RE: JAHA/2024/035264: Impaired Cardiac Sympathetic Activity Is Associated with Myocardial Remodeling and Established Biomarkers of Heart Failure  
 Author List: Luis Miguel da Silva, Andrea Coy-Canguçu, Layde Paim, Adriana Aparecida Bau, Camila Nicoleta Geraldo Martins, Stephan Pinheiro, Vinicius Citelli Ribeiro, Walter Emanuel Magalhães Rocha, José Matos-Souza, Roberto Schreiber, Ligia M. Antunes-Correa, Andrei Sposito, Wilson Nadruz, Celso Ramos, Tomas Neilan, Michael Jerosch-Herold, and Otavio Coelho-Filho

Dear Dr. Coelho-Filho:

This email is to acknowledge receipt of the above Original Article manuscript for review by Journal of the American Heart Association.

The manuscript has been assigned the Journal of the American Heart Association manuscript number: JAHA/2024/035264.

If you submitted this manuscript via the AHA Journals Submission Portal, in future correspondence, please refer to the Journal of the American Heart Association manuscript number noted above.

We will be contacting you again once the editors have reached a decision on your submitted manuscript.

Thank you for your contribution to Journal of the American Heart Association and the AHA Journal portfolio.

Sincerely,

Editorial Office  
 JAHA: Journal of the American Heart Association

Experience the latest research at #EPIlifestyle24! This year's theme is What's Money Got to Do with It: Policy, Economics, and Cardiovascular Health

EPIlifestyle Scientific Sessions 2024 provides a platform for researchers to present and discuss their latest findings. Attend don't-miss sessions and network with thought leaders on discoveries in epidemiology and cardiovascular disease prevention, lifestyle implications and population health strategies. Register today and immerse yourself in #EPIlifestyle24.

Learn more and register today: <https://professional.heart.org/en/meetings/epi-lifestyle>

Experience the latest research and in-person collaboration at #VascularDiscovery24!

Register today to join us May 15-18, 2024 in beautiful downtown Chicago for AHA's top conference on vascular and cardiovascular research and medicine. Expect great programming on new vascular science discoveries and translational approaches to treatments.

<https://professional.heart.org/en/meetings/vascular-discovery-from-genes-to-medicine-scientific-sessions>

\*\*\*\*\*AHA Members receive a discount to JAHA's Article Publication Charge! Become a member here: <https://professional.heart.org/professional/membership/membership-tiers.jsp>\*\*\*\*\*