
O PAPEL DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

JOSÉ ANTONIO MARIN-NETO¹, MARCUS VINÍCIUS SIMÕES¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(2):26-33
RSCESP (72594)-2120

Característica das mais proeminentes na insuficiência cardíaca, cursando com disfunção ventricular esquerda sistólica, é a hiperatividade cardiovascular autonômica simpática. Inicialmente interpretada como constituindo mecanismo compensatório capaz de prover suporte ao coração com deficiência contrátil, a hiperestimulação simpática cardiovascular prolongada é, na verdade, responsável por instalação de círculo vicioso profundamente deletério, contribuindo para agravar a disfunção ventricular, e acarretando graves desdobramentos sobre a morbimortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Neste artigo, faz-se breve retrospectiva sobre como as pesquisas primordiais visando a comprovar disautonomia em bases funcionais na doença de Chagas precederam a descrição do comprometimento do sistema nervoso autônomo em pacientes com cardiopatias de outras etiologias. São revistos ainda os diversos métodos de detecção da hiperatividade do sistema simpático, desde a análise das concentrações sanguíneas de catecolaminas, do *spill-over* dessas substâncias no seio coronário, passando pela avaliação das respostas cronotrópicas reflexas a estímulos como o "tilt test" e o esforço físico dinâmico intenso e gradativo, as técnicas de registro invasivo microneurográfico, o imageamento dos terminais nervosos simpáticos em nível miocárdico com técnicas de medicina nuclear, e a análise de variabilidade da frequência cardíaca durante registros Holter eletrocardiográficos de 24 horas. Diversos mecanismos e vias aferentes e eferentes participam da hiperatividade do sistema simpático em pacientes com insuficiência cardíaca. O aumento de descargas dos nervos simpáticos eferentes, incluindo a intensificação da liberação de catecolaminas pelas medulares adrenais, tem componentes no próprio sistema nervoso central. Há também perda do efeito inibidor dos receptores adrenérgicos alfa-2 e disfunção dos receptores β -adrenérgicos cardíacos. Ao nível molecular, ocorre redução seletiva da densidade de receptores β_1 na membrana plasmática (*down-regulation*) e desacoplamento em relação à proteína G dos receptores adrenérgicos remanescentes β_1 e β_2 (dessensibilização funcional). O bloqueio do sistema simpático, especialmente dos receptores beta-adrenérgicos, associa-se a nítido benefício, reduzindo a morbidade e aumentando a sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Descritores: cintilografia, disautonomia, frequência cardíaca, insuficiência cardíaca, MIBG, sistema simpático.

THE ROLE OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN HEART FAILURE

A most peculiar characteristic of left ventricular systolic dysfunction complicated by heart failure is the overactivity of the sympathetic autonomic nervous system. This was initially interpreted as a compensatory mechanism providing support to the failing left ventricle. However, the prolonged sympathetic hyperactivity leads in fact to a vicious cycle that aggravates the left ventricular systolic performance and has serious consequences in terms of morbidity and mortality for patients with heart failure. In this article we briefly review how investigation aiming to establish the functional autonomic impairment in Chagas disease preceded the finding of circulatory dysautonomia in patients with heart failure of other etiologies. We also describe the various methods to assess the sympathetic nervous system in patients, by measuring the blood levels of catecholamines and their cardiac spill-over in the coronary sinus, evaluating baroreflex sensitivity with head-up tilt test and graded strenuous dynamic exercise, recording microneural peripheral sympathetic potentials, directly imaging the myocardial sympathetic terminals with 123-meta-iodo-benzyl-guanidine and measuring several indices of heart rate variability after 24 hour Holter electrocardiographic monitoring. Several derangements have been reported involving afferent and efferent sympathetic pathways that lead to adrenergic overactivity in heart failure. There is an overall increase in sympathetic fiber firing that includes the stimulation of the medular portion of the adrenal glands, and causes augmentation of the release of catecholamines. The inhibitory effect of alfa-2 receptors is impaired, together with dysfunction of the beta-adrenergic receptors. At the molecular level a selective reduction of the density of beta-1 cardiac receptors has been described, accompanied by down-regulation that causes a specific uncoupling of G-protein of the beta-1 and beta-2 receptors. The sympathetic overactivity is detrimental to patients, as this has been shown by studies with various drugs promoting chronic beta-adrenergic blockade and resulting in significant reduction of morbidity and mortality.

Descriptors: dysautonomia, heart failure, heart rate, MIBG, radionuclide imaging, sympathetic nervous system.

¹ Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

José Antonio Marin-Neto. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Campus da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, n.º 3900. Ribeirão Preto - SP, Brasil. CEP: 14048-900.

E-mail: marin_net@yahoo.com

A insuficiência cardíaca (IC) é síndrome clínica complexa, que se desenvolve em resposta a lesões que causam declínio da capacidade do coração de gerar fluxo sanguíneo suficiente para atender às demandas metabólicas do organismo. É caracterizada por interação permanente entre a disfunção miocárdica usualmente subjacente e os mecanismos neuro-humorais que são ativados adaptativamente e tendem a manter o fluxo sanguíneo em face ao declínio da função da bomba cardíaca, criando um círculo vicioso que acarreta o caráter progressivo da doença^{1,2}.

Dentre esses mecanismos neuro-humorais, desempenha papel central o precoce e acentuado aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), ao lado do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e de várias citocinas pró-inflamatórias³.

Esses sistemas são, frente a uma situação aguda e não prolongada, capazes de compensar a função cardíaca reduzida e preservar a perfusão tissular e a homeostase do sistema cardiovascular. Contudo, a perpetuação da lesão do músculo cardíaco e consequente manutenção do hiperestímulo neuro-hormonal a longo prazo trazem como consequência efeitos deletérios sobre a estrutura e função do coração, que levam à piora progressiva da síndrome clínica de insuficiência circulatória.

A possibilidade de que o desequilíbrio autonômico, especificamente com predomínio da estimulação simpática sobre a vagal, possa contribuir diretamente para a progressão da doença foi reforçada a partir de grandes estudos clínicos publicados nos anos 1990, gerando as evidências de que a inibição do estímulo simpático para o coração, mediante bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, afete favoravelmente o curso clínico da doença. A sedimentação deste modelo de progressão da doença calçado no círculo vicioso da ativação neuro-humoral reflexa ensejou o desenvolvimento de fármacos e dispositivos voltados para o bloqueio deste padrão de ativação, como meios terapêuticos para alterar favoravelmente a história natural da IC. Entretanto, as bases da compreensão fisiopatológica da disautonomia da IC haviam sido lançadas desde a década de 1960, e merecem uma breve revisão neste momento.

RETROSPECTIVA SOBRE OS PRIMÓRDIOS DA COMPREENSÃO DA DISAUTONOMIA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Emblematicamente, foi no contexto da doença de Chagas que a disautonomia cardíaca - parassimpática - foi primeiro descrita em bases funcionais^{4,5}. Esses trabalhos seminais visavam a corroborar, pela demonstração de alterações funcionais da regulação vagal do coração, a evidência obtida em estudos necroscópicos de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, de marcante depopulação neuronal parassimpática cardíaca⁶.

A disautonomia funcional vagal do coração então verificada na doença de Chagas era um fato tão conspícuo

que o grupo de Eugene Braunwald deduziu que a disfunção parassimpática pudesse não ser apanágio de uma cardiopatia específica. E assim logo testou-se a hipótese - comprovada - de que isso também ocorresse em cardiopatias de outras etiologias⁷. Interessante observar que, embora visivelmente decorrente dos resultados descritos nas precedentes pesquisas em doença de Chagas, a investigação publicada nos EUA não cita os trabalhos anteriores. Um de nós (JAMN) teve oportunidade de perguntar diretamente ao primeiro autor, Dwain Eckberg, quando este visitou no segundo semestre de 1976 a Universidade de Oxford, Inglaterra, o porquê daquela omissão de citações de trabalhos progressos, de outros autores. Ele na ocasião respondeu evasivamente, e não deu explicação convincente face a esse questionamento direto.

Em 1975, foram simultaneamente publicados os resultados de pesquisas evidenciando que, além da disautonomia vagal, também ocorria alteração da regulação simpática do coração em pacientes com doença de Chagas⁸ e em portadores de disfunção cardíaca de outras etiologias⁹. Essas duas investigações tinham em comum o método de avaliação das respostas cronotrópicas cardíacas ao estímulo ortostático, antes e após atropinização, no sentido de se isolar o efeito adrenérgico da influência vagal. Como a atenuação das respostas reflexas de frequência cardíaca ao "tilt test" persistia após a injeção endovenosa de atropina, ambos os trabalhos concluíram que havia deficiente regulação simpática em doenças comprometendo a função contrátil do coração^{8,9}. Também se verificou que a depressão da regulação cronotrópica simpática se acentuava à medida que progredia a deterioração da função contrátil, isto é, acompanhando o agravamento da classe funcional de insuficiência cardíaca⁹.

É oportuno ressaltar que a demonstração de que, além da disautonomia parassimpática, também havia disfunção da regulação simpática cardíaca na doença de Chagas, entre outros aspectos, abalou essencialmente a teoria neurogênica da cardiopatia chagásica crônica - formulada originalmente como "cardiopatia parassimpaticopriva"¹⁰ - e tornando inevitável a reconsideração de sua patogênese, como consequência de outros mecanismos fundamentais¹¹.

De outra parte, é ainda relevante observar que a disautonomia funcional vigente na cardiopatia da doença de Chagas, tanto vagal, como adrenérgica, tem bases anatômicas mais solidamente evidenciadas - pela depopulação neuronal predominantemente parassimpática e ocorrendo provavelmente na fase aguda da infecção - do que em outras patologias cardiovasculares. Assim, na doença de Chagas a disautonomia cardiovascular precede a instalação de disfunção ventricular e da própria insuficiência cardíaca, sendo verificada em pacientes sem qualquer limitação da capacidade de esforço físico estrênuo^{5,8,12}.

Outra diferença é que a disautonomia funcional cronotrópica detectável na cardiopatia chagásica crônica pode ser totalmente irreversível (porquanto causada por de população neuronal), enquanto a disfunção autonômica própria dos graus

avançados de insuficiência cardíaca de outras etiologias pode ser revertida com a compensação circulatório¹³.

Finalmente, deve-se aduzir que os distúrbios da inervação simpática cardíaca na cardiopatia da doença de Chagas não se limitam à regulação reflexa cronotrópica, mas foram demonstrados mais recentemente também ao nível miocárdico¹⁴.

MECANISMOS E VIAS DA ATIVAÇÃO DO SNS NA IC

A hiperatividade do SNS observada nos pacientes com IC deve-se tanto ao aumento da descarga dos nervos eferentes simpáticos como à mais intensa liberação de catecolaminas pela medula das glândulas adrenais. Vários aspectos dos mecanismos que levam a essas alterações têm sido extensamente investigados nas últimas décadas e são resumidos nos subtópicos a seguir.

Aumento da descarga dos nervos eferentes simpáticos

A regulação da descarga do SNS para o coração e para a circulação periférica acontece mediante reflexos que se originam em receptores espalhados pelo sistema cardiovascular. Fibras aferentes originadas nestes receptores projetam-se para o sistema nervoso central (SNC), conduzidas pelos nervos autonômicos, enquanto impulsos eferentes trafegam dos núcleos do SNC para os órgãos periféricos efetores (coração e vasos sanguíneos). As principais respostas reflexas originam-se de receptores de alta-pressão localizados no arco aórtico e de barorreceptores carotídeos, e também em receptores de baixa pressão constituídos pelos barorreceptores cardiopulmonares que deflagram diversos reflexos, incluindo o de Bézold-Jarisch, produzindo resposta inibitória do SNS. Receptores cardiovasculares polimodais de baixo limiar e quimiorreceptores periféricos também se associam às respostas de ativação do SNS¹⁵.

De maneira geral, na IC, em consequência da redução do débito cardíaco, aumento da pressão venosa e redução da perfusão tissular, ocorre precoce e intensa ativação desses receptores, de forma a causar reflexamente o aumento da atividade eferente do SNS¹⁶. Outros eixos neuro-humorais são ativados num efeito em cascata, tendo como principal deflagrador o próprio SNS. Assim, há estimulação do SRRA, que se inicia a partir do efeito simpático sobre o rim, provocando a secreção aumentada de renina.

Participação de adaptações do Sistema Nervoso Central

Mais recentemente, ao lado dessas aferências baro e quimiorreceptoras, classicamente conhecidas, foram descritos distúrbios adicionais que ocorrem no âmbito dos próprios núcleos neuronais no SNC e parecem desempenhar papel relevante nos mecanismos que levam ao aumento e perpetuação da descarga simpática aumentada para o coração e vasossanguíneos^{1,17}. Em particular, existem alterações de neurônios monoaminérgicos subcorticais suprabulbares que se associam a maior *turnover* de norepinefrina em pacientes com

IC quando comparados a indivíduos normais. Uma evidência da importância desse mecanismo prende-se à demonstração de que a taxa de liberação subcortical de NE correlacionou-se estreitamente com o grau de ativação global do SNS¹⁸. Outro mecanismo proposto envolve a ativação reflexa de centros do SNS no tronco cerebral pelo estímulo de receptores para angiotensina-II¹⁹. Desta forma, pode-se considerar que parte dos efeitos benéficos dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II deve-se à redução do grau de ativação do SNS.

Perda do efeito inibidor dos receptores adrenérgicos α_2

A estimulação sustentada das terminações nervosas simpáticas cardíacas leva ao aumento da liberação de norepinefrina na fenda sináptica e consequente aumento do *spillover* de norepinefrina no coração. Esses efeitos detectados em pacientes com IC crônica ocorrem de forma concomitante à marcante redução do efeito inibitório exercido pelos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos sobre a liberação de NE. De fato, os autorreceptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos desempenham papel inibitório crítico na regulação da atividade das terminações nervosas simpáticas cardíacas e da liberação de NE²⁰. A disfunção desses receptores decorre da dessensibilização/*down-regulation*, que ocorre em consequência de hiperestimulação simpática crônica, diretamente envolvida no aumento da liberação de NE na fenda sináptica. Este mecanismo molecular foi documentado em estudos clínicos e mostrou-se associado com aumento da morbidade e mortalidade na IC crônica²¹.

É plausível afirmar que o papel crucial dos receptores α_2 -adrenérgicos em regular a liberação de NE dos nervos simpáticos cardíacos derive do fato de que eles são os únicos receptores do sistema adrenérgico que tem função retroalimentadora de inibir a liberação de NE.

Participação das glândulas adrenais

A elevação dos níveis circulantes de NE e epinefrina nos pacientes com IC depende não apenas do aumento da liberação de catecolaminas pelas terminações nervosas simpáticas do coração, que liberam NE diretamente no músculo cardíaco, mas também da aumentada secreção pela medula das glândulas adrenais, cujas células cromafins sintetizam, estocam e liberam epinefrina e norepinefrina¹.

A secreção de catecolaminas pelas glândulas adrenais é regulada de uma maneira complexa por variedade de receptores de membranas celulares presentes nas células cromafins. Muitos desses receptores são do tipo GPCR (*G-proteincoupled receptor*), incluindo, de forma similar ao que ocorre nas terminações nervosas simpáticas cardíacas, os receptores α_2 -adrenérgicos, que são os únicos a produzir efeito inibitório sobre a secreção de catecolaminas (autorreceptores pré-sinápticos inibitórios). Estudos recentes têm indicado que a IC crônica acompanha-se de marcante *up-regulation* da expressão da proteína GRK2 nas glândulas adrenais, da mesma forma que nas terminações nervosas do SNS, o que causa grave

disfunção dos receptores α_2 -adrenérgicos e marcante perda da sua função inibitória sobre a secreção das glândulas adrenais. Essas adaptações disfuncionais produzem elevação crônica na secreção de catecolaminas e contribuem para a hiperatividade simpática nesta síndrome clínica²².

MÉTODOS EMPREGADOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO SNS

Medida dos níveis plasmáticos de norepinefrina

A medida dos níveis plasmáticos de norepinefrina representa o meio mais simples e direto para avaliar-se o grau de ativação global do SNS em pacientes com IC^{3,23}. Estudos clínicos iniciais mostraram clara relação entre os níveis aumentados de NE e pior evolução nos pacientes com IC, com valor prognóstico aditivo ao fornecido pela avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo²⁴.

Contudo, a medida dos níveis plasmáticos de NE fornece uma avaliação relativamente grosseira do grau de ativação do SNS e do estado global da ativação neuro-humoral na IC. Essa imprecisão se reflete na grande faixa de variação dos valores individuais registrados nos pacientes com IC, tornando este método de pouca relevância na prática clínica. É importante notar que os níveis plasmáticos de NE em um dado momento refletem o resultado do balanço entre a sua liberação na fenda sináptica - sendo que apenas cerca de 20% efetivamente entra na corrente sanguínea - e o efeito dos processos de seu *clearance* da circulação, que podem estar muito reduzidos em pacientes com IC. Desta forma, é válido concluir que a medida direta da liberação de NE pelo coração (*spillover* de NE, por medida em sangue coletado no seio coronariano) é uma medida muito mais precisa do grau de ativação do SNS cardíaco²⁵, sendo, contudo, um método invasivo e não usado rotineiramente na prática clínica.

Por outro lado, estudos recentes mostrando análises comparativas do valor prognóstico entre as medidas dos níveis séricos periféricos de NE e de peptídeos natriuréticos atriais (BNP), como ferramentas clínicas para avaliação do estado global de ativação neuro-humoral, indicam que este último exibe associação mais forte com a morbidade e mortalidade em pacientes com IC²⁶.

Análise do controle reflexo da frequência cardíaca

O método consistia inicialmente em medir-se a resposta cronotrópica reflexa a estímulo de hipotensão arterial aguda e transitoriamente promovida por vasodilatador sistêmico⁹. Também se utilizava a avaliação da resposta cronotrópica tardia à ortostase, usualmente por alteração passiva da postura em mesa especial ("tilttest")^{8,9}. E ainda era mensurada a resposta de taquicardia evocada por níveis crescentes de esforço físico dinâmico, especialmente em cargas elevadas de exercício aeróbico²⁷.

Como era possível que as respostas reflexas a esses variados estímulos também dependessem parcialmente de

retirada do tônus inibitório vagal, os testes eram realizados durante a vigência de atropinização aguda, para se avaliar a contribuição específica do componente simpático.

Posteriormente, passou-se a usar diversos índices de variabilidade da frequência cardíaca mediante registros eletrocardiográficos contínuos pelo método de Holter. Esses índices são fundamentalmente baseados em análises realizadas no domínio do tempo ou no domínio da frequência, com algumas vantagens relativas de parte a parte²⁸.

Exemplificando com os diversos índices obtidos por análise no domínio do tempo, em geral são calculados, a partir de registros contínuos durante 24 horas:

A frequência cardíaca média nesse período de tempo (FCM em bat/min; o SDNN (em ms) = desvio padrão de todos os intervalos RRnormais; SDANN (em ms) = desvio padrão das médias dos intervalos normais a cada 5 minutos; SDNNIDX (em ms) = média do desvio padrão dos intervalos normais a cada 5 minutos; rMSSD (em ms) = raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos normais adjacentes; pNN50 (em %): porcentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração > 50 ms.

Os quatro primeiros desses índices de variabilidade da frequência cardíaca refletem a modulação autonômica global, com predomínio do sistema simpático, enquanto as duas últimas mais propriamente sinalizam a contribuição parassimpática. Assim, é importante observar que enquanto uma redução dos valores de rMSSD e de pNN50 sinaliza mais especificamente diminuição do tráfico parassimpático para o nódulo sinusal, a influência do sistema simpático é menos bem caracterizada, relativamente aos outros índices.

O desequilíbrio autonômico na direção de predomínio de estimulação simpática, com diminuição da influência vagal sobre a variabilidade de frequência cardíaca, tem sido associado, em vários estudos independentes, com significativo aumento de morbimortalidade^{29,30}.

Microneurografia

Registros diretos da atividade aferente e eferente de ramos nervoso periféricos podem ser obtidos por meio de inserção percutânea de microeletrodos de metal³¹. A medida da atividade dos nervos simpáticos da musculatura esquelética permite avaliar o aumento da atividade do SNS, sendo seus valores correlacionados com maior taxa de mortalidade nos pacientes com IC³². Contudo, por tratar-se de método invasivo e com considerável grau de desconforto, não atinge grau de recomendação para ser empregado na rotina clínica como método de avaliação do prognóstico de pacientes com IC³³.

Imagens das terminações nervosas simpáticas cardíacas

Vários compostos marcados com radioatividade têm sido utilizados para obtenção de imagens cintilográficas da inervação simpática cardíaca. O radiotraçador mais comumente usado para mapear a distribuição das terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas miocárdicas, por meio da obtenção de imagens

cintilográficas em gama-câmara, é a metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (^{123}I -MIBG)³⁴. O MIBG é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor simpático, que uma vez injetado na corrente sanguínea é ativamente captado pelas terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas pelo mesmo mecanismo de transporte e recaptação da NE liberada na fenda sináptica (mecanismo de *uptake-1*). A seguir, esse composto é estocado nas vesículas citoplasmáticas, mas não sofrendo ação das enzimas de degradação que normalmente destroem a NE. De forma análoga ao que ocorre fisiologicamente com a NE, o ^{123}I -MIBG acumulado nas vesículas citoplasmáticas é liberado na fenda sináptica durante a estimulação do terminal nervoso simpático (descarga simpática).

Portanto, mediante análise quantitativa das imagens cintilográficas utilizando-se este composto, é possível obter-se a medida do seu acúmulo no coração, variável que estima a integridade estrutural e funcional das terminações nervosas tanto de forma global (obtida a partir de imagens planas) quanto regional (imagens tomográficas). Adicionalmente, medidas da velocidade de esvaziamento da atividade cardíaca do ^{123}I -MIBG ao longo do tempo em imagens planas (usualmente 3 horas) fornecem uma medida do grau de ativação da inervação simpática em situações fisiológicas e patológicas^{35,36}. É importante salientar que o método de aquisição e análise das imagens cintilográficas de ^{123}I -MIBG tem sido objeto de padronização, de forma a permitir a comparação dos resultados entre diferentes estudos³⁶.

À medida que a disfunção do VE progride, o aumento crônico da atividade simpática associa-se a mais pronunciadas mudanças da neurotransmissão simpática cardíaca, levando à redução da recaptação de NE pela fibra pré-sináptica e consequente diminuição do conteúdo cardíaco de NE. As bases fisiopatológicas para o uso da cintilografia com ^{123}I -MIBG para estratificação de risco nos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida partem dos conceitos de que intensidade da lesão neuronal simpática cardíaca se correlaciona com a progressão da disfunção VE, gravidade dos sintomas e mortalidade. Dessa forma, evidências iniciais colhidas em estudos de um único centro e com amostra reduzida de pacientes mostraram que a captação miocárdica reduzida de ^{123}I -MIBG exibiu valor prognóstico independente quando comparado com outras variáveis clássicas como a FEVE³⁷.

Mais recentemente, o corpo de evidências mostrando a correlação das imagens de MIBG com o prognóstico foi reforçado pelos resultados positivos reportados em uma meta-análise³⁸, um estudo multicêntrico retrospectivo europeu³⁹ e o primeiro grande estudo prospectivo multicêntrico testando o uso do MIBG para estratificar risco de pacientes com IC (ADMIRE-HF trial)⁴⁰.

No estudo ADMIRE-HF, um total de 961 pacientes com IC, em classe funcional da NYHA de I a III e com FEVE \leq 35%, submeteram-se a imagens com MIBG e foram seguidos ao longo de até 2 anos. Um total de 237 pacientes (25%) apresentaram eventos (morte cardíaca, progressão de classe

funcional e evento arritmico potencialmente letal). A captação miocárdica/mediastinal de MIBG mais preservada (\geq 1,60) exibiu correlação significativa com um melhor prognóstico (relação de risco de 0,40 - $p < 0,001$) e com valor adicional quando a FEVE, valores de BNP e classe funcional da NYHA foram introduzidos em modelo de análise multivariada⁴⁰.

CONSEQUÊNCIAS DA HIPERATIVIDADE DO SNS NA IC CRÔNICA

A disfunção sistólica miocárdica acompanha-se de hiperatividade neuro-humoral, que pode ser entendida como mecanismo adaptativo em condições de redução do débito cardíaco e da perfusão tissular causada pelo declínio da função de bomba do coração. Nessas circunstâncias, desencadeia-se aumento da resistência vascular periférica, tendendo a manter inalterada a pressão arterial, e compensando-se, assim, a diminuição do débito cardíaco.

A parte neuronal desta resposta de hiperatividade neuro-humoral é representada pelo aumento dos disparos das terminações das fibras nervosas simpáticas cardíacas, enquanto a humoral é representada pelo aumento dos níveis de catecolaminas circulantes, além daqueles da angiotensina II e ADH.

A hiperatividade simpática pode ser medida pelos níveis plasmáticos de adrenalina e NE e pelo *spillover* cardíaco de NE (medido em amostras do seio coronário), que pode atingir níveis muito elevados, na ordem de 50 vezes acima do observado em indivíduos normais. A perpetuação da hiperatividade simpática resulta em várias adaptações funcionais dos receptores simpáticos e em efeitos tóxicos diretos sobre os cardiomiócitos, que contribuem para o remodelamento adverso das câmaras cardíacas, e queda progressiva da função sistólica ventricular.

Efeitos sobre os receptores adrenérgicos cardíacos

A persistentemente elevada descarga das terminações nervosas do SNS e os níveis elevados circulantes de epinefrina e norepinefrina na IC crônica conduzem ao aumento sustentado da estimulação do sistema de receptores β -adrenérgicos, acarretando repercussões deletérias para o coração com deficiente contratilidade. Nas últimas três décadas, investigações extensas contribuíram para delinear as alterações moleculares, aflagindo o sistema de receptores β -adrenérgicos que ocorrem durante a IC, e tornou-se bem estabelecido que a sinalização e função dos receptores β -adrenérgicos dos cardiomiócitos encontra-se significativamente comprometida, paralelamente à redução da reserva adrenérgica do coração⁴¹⁻⁴³.

A disfunção dos receptores β -adrenérgicos cardíacos em humanos com IC é caracterizada ao nível molecular pela redução seletiva da densidade de receptores β_1 na membrana plasmática (*down-regulation*) e pelo desacoplamento em relação à proteína G dos receptores adrenérgicos remanescentes β_1 e β_2 (dessensibilização funcional)⁴¹.

Em relação aos mecanismos moleculares desse processo de adaptação dos receptores β -adrenérgicos cardíacos, o consenso atual é de que na IC crônica a excessiva concentração de catecolaminas derivadas do SNS estimulando os receptores β -adrenérgicos deflagra a *up-regulation* da expressão da proteína GRK₂ dentro dos cardiomiócitos, levando à redução da densidade e responsividade dos receptores β -adrenérgicos, e resultando na depleção ulterior da reserva inotrópica do coração⁴⁴⁻⁴⁶. Neste cenário, a proteína cardíaca GRK2 tem-se mostrado absolutamente crítica para a regulação da contratilidade e função sistólica cardíaca dependente do estímulo do sistema de receptores β -adrenérgicos. Especificamente, estudos experimentais utilizando biologia molecular têm mostrado que o aumento da expressão de GRK2 nos mesmos níveis encontrados na IC de humanos (ou seja, aumento de 3 a 4 vezes) causa marcante atenuação da sinalização dos receptores β -adrenérgicos e redução da reserva contrátil, mostrando que a GRK2 é a principal responsável pela dessensibilização funcional dos receptores β -adrenérgicos na IC crônica⁴⁷. Por outro lado, a inibição *in vivo* da GRK2 no coração promove o aumento da reserva contrátil em condições basais e, após estimulação adrenérgica, reverte a disfunção dos receptores β -adrenérgicos e preserva ou até mesmo aumenta a função cardíaca e a sobrevivência na IC^{48,49}.

Disfunção miocárdica e progressão da IC mediada pelo SNS

Efeitos tóxicos diretos sobre os cardiomiócitos causados pela hiperatividade do SNS têm sido extensamente documentados em modelos experimentais³. Um exemplo clássico é o da infusão intravenosa aguda de isoproterenol (um agonista β -adrenérgico não seletivo) ou de norepinefrina, que resulta na formação de bandas de contração atribuídas a hipóxia relativa, e aumento da permeabilidade do sarcolema, com consequente sobrecarga de cálcio intracelular, elevação da atividade de AMP-cíclico e formação de metabólitos oxidativos das catecolaminas⁵⁰. A perpetuação desse estímulo a mais longo prazo associa-se ao desenvolvimento de fibrose intersticial, redução da resposta inotrópica mediada pelo estímulo de receptores β -adrenérgicos e promove apoptose dos cardiomiócitos, culminando em disfunção contrátil e dilatação das cavidades cardíacas⁵¹.

Em síntese, embora teleologicamente a hiperatividade do sistema simpático cardiovascular possa ser entendida como de natureza compensatória de alterações estruturais que acarretam diminuição da eficiência cardíaca, o seu efeito resultante somente pode ser benéfico em situações de curto prazo. Em nosso conceito, a hiperatividade adrenérgica que se instala na insuficiência contrátil crônica é remanescente daquela promovida em condições como o choque circulatório, seja por perda volêmica repentina, seja por disfunção ventricular aguda, por exemplo, após um infarto do miocárdio. Nessas circunstâncias agudas, o suporte circulatório promovido pela hiperestimulação simpática mostra-se adequado para assegurar a sobrevivência do organismo, enquanto se restaura a volemia,

ou se restabelece a capacidade contrátil ventricular por ação vicariante do músculo cardíaco remanescente ao infarto.

Entretanto, essa mesma hiperatividade simpática, ao mesmo tempo em que estimula o coração intrinsecamente deprimido, e assim tende a melhorar seu desempenho de bomba, inerentemente também induz aumento de pós-carga cardíaca, pela elevação da impedância à ejeção ventricular. Com isso, instala-se círculo vicioso que, a médio e longo prazos, termina por efeito líquido francamente deletério. De fato, inúmeras demonstrações experimentais em miocárdio isolado, no coração intacto, e mesmo em estudos de humanos, comprovam que existe relação inversa entre o estado contrátil e a capacidade ventricular esquerda para manter a ejeção em resposta a aumentos de pós-carga.

Portanto, a hiperatividade simpática persistente a médio e longo prazos, torna-se maléfica. Essa noção foi fundamental para se estabelecer, já durante a década de 1970, a proposta terapêutica de que, em vez de se empregar estímulos inotrópicos positivos, era preferível reduzir-se a pós-carga ventricular com vasodilatadores sistêmicos. Dessa forma, promovia-se a interrupção do círculo vicioso, pois essencialmente se reduzia a impedância à ejeção ventricular, que estava mantida em nível muito elevado pela hiperestimulação simpática.

Contudo, o maior corpo de evidências apontando para uma relevantemente deletéria participação da hiperatividade do SNS na progressão da IC em humanos derivou-se de estudos clínicos a partir dos anos 1990, com utilização de fármacos bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos. Grandes estudos randomizados com grupos controlados de placebos foram conduzidos com emprego de três agentes β -bloqueadores adrenérgicos: succinato de metoprolol⁵², carvedilol⁵³ e bisoprolol⁵⁴. Resultados nitidamente benéficos foram registrados de forma consistente em cada um dos estudos em portadores de IC crônica com fração de ejeção reduzida, incluindo a melhora dos sintomas, reversão do remodelamento ventricular esquerdo, redução da taxa de hospitalização e aumento significativo da sobrevida.

Os efeitos benéficos resultando em melhora do desempenho ventricular ao longo do tempo originam-se de diminuição das demandas metabólicas e do consumo de oxigênio do coração, decorrente de redução da sua sobrecarga de trabalho, e aumento do suprimento de energia para a fibra cardíaca. Os mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos benéficos incluem:

1. Antagonismo direto dos efeitos tóxicos das catecolaminas sobre os cardiomiócitos;
2. Restauração da sinalização e função do sistema de receptores β -adrenérgicos, com *up-regulation* da expressão destes receptores nas membranas celulares dos cardiomiócitos e consequente aumento da reserva adrenérgica e inotrópica do coração;
3. Supressão dos efeitos cardiotoxicos e pró-apoptóticos de outros sistemas neuro-humorais secundariamente ativados pelo SNS, como o SRRA, secreção de endotelinas e citocinas;

4. Melhora do fluxo sanguíneo coronário, efeito associado ao prolongamento da diástole ventricular;
5. Restauração do controle reflexo do coração e vasos sanguíneos.

REFERÊNCIAS

1. Lympopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2013;113(6):739-53. PMID: 23989716 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300308>
2. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-54. PMID: 1351488 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
3. Florea VG, Cohan JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>
4. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo L Jr. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation.* 1968;38(2):289-94. PMID: 4969957
5. Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernandes RG, Amorim DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. *Circulation.* 1969;40(6):879-85. PMID: 4990006
6. Köberle F. Chagas' heart disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116. PMID: 4239747
7. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971;285(16):877-83. PMID: 4398792 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197110142851602>
8. Marin-Neto JA, Gallo L Jr, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas' heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology.* 1975;60(6):343-57. PMID: 821610 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000169734>
9. Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, Epstein SE. Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction. *Circ Res.* 1975;36(5):571-8. PMID: 804357 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.36.5.571>
10. Koeberle F. Cardiopathia parasymphaticopriva. *Munch Med Wochenschr.* 1959;101:1308-10. PMID: 14410379
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109-23. PMID: 17339569 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296>
12. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001;141(2):260-5. PMID: 11174350 DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2001.111406>
13. Marin-Neto JA, Pintya AO, Gallo Júnior L, Maciel BC. Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol.* 1991;67(7):604-10. PMID: 2000793 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90899-V](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(91)90899-V)
14. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marín 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. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01133-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01133-4)
15. Malliani A, Pagani M, Pizzinelli P, Furlan R, Guzzetti S. Cardiovascular reflexes mediated by sympathetic afferent fibers. *J Auton Nerv Syst.* 1983;7(3-4):295-301. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838\(83\)90082-6](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838(83)90082-6)
16. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>
17. Biancardi VC, Son SJ, Sonner PM, Zheng H, Patel KP, Stern JE. Contribution of central nervous system endothelial nitric oxide synthase to neurohumoral activation in heart failure rats. *Hypertension.* 2011;58(3):454-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175810>
18. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, Hastings J, Johnston L, Kaye DM. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation.* 2002;105(9):1031-3. PMID: 11877349 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.105724>
19. Wang H, Huang BS, Ganten D, Leenen FH. Prevention of sympathetic and cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Circ Res.* 2004;94(6):843. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000120864.21172.5A>
20. Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature.* 1999;402(6758):181-4. PMID: 10647009 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/46040>
21. Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoceptors and their down-regulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1246-51. PMID: 11300430 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01121-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01121-4)
22. Lympopoulos A, Rengo G, Funakoshi H, Eckhart AD, Koch WJ. Adrenal GRK2 upregulation mediates sympathetic overdrive in heart failure. *Nat Med.* 2007;13(3):315-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1553>
23. Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF Jr, et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest.* 1990;85(5):1362-71. PMID: 2332495 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI114580>
24. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-23. PMID: 6382011 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>
25. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986;73(4):615-21. PMID: 3948363 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.73.4.615>
26. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al.; Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278-83. PMID: 12628948 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000054164.99881.00>
27. Gallo L Jr, Marin-Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology.* 1975;60(3):147-62. PMID: 815000
28. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65. PMID: 8598068 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
29. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2010;90(2):513-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00007.2009>
30. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1179-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375>
31. Mano T, Iwase S, Toma S. Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(11):2357-84. PMID: 16904937 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.002>
32. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135(3):302-7. PMID: 18582965 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.056>

33. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33. PMID: 22392082
34. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med.* 1981;22(1):22-31. PMID: 7452352
35. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med.* 1987;28(10):1625-36.
36. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, et al.; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. 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(9):1802-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1491-4>
37. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moysé D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 1992;33(4):471-7. PMID: 1552326
38. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1147-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn113>
39. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knutti J, Povinec P, Sambuceti G, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(3):535-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0639-3>
40. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al.; ADMIRE-HF Investigators. 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. PMID: 20188504 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.014>
41. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res.* 1986;59(3):297-309. PMID: 2876788 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.59.3.297>
42. Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(5):887-905. PMID: 11343413 DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.2001.1358>
43. Ungerer M, Böhm 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. PMID: 8381058 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.87.2.454>
44. Rengo G, Lympelopoulos A, Koch WJ. Future g protein-coupled receptor targets for treatment of heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11(4):328-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-009-0033-5>
45. Floras JS. The "unsympathetic" nervous system of heart failure. *Circulation.* 2002;105(15):1753-5. PMID: 11956112 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000013788.71817.16>
46. Eschenhagen T. Beta-adrenergic signaling in heart failure-adapt or die. *Nat Med.* 2008;14(5):485-7. PMID: 18463653 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0508-485>
47. Koch WJ, Rockman HA, Samama P, Hamilton RA, Bond RA, Milano CA, et al. Cardiac function in mice overexpressing the beta-adrenergic receptor kinase or a beta ARK inhibitor. *Science.* 1995;268(5215):1350-3. PMID: 7761854 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7761854>
48. Rengo G, Lympelopoulos A, Zincarelli C, Donniacuo M, Soltys S, Rabinowitz JE, et al. Myocardial adeno-associated virus serotype 6-beta-taARKct gene therapy improves cardiac function and normalizes the neurohormonal axis in chronic heart failure. *Circulation.* 2009;119(1):89-98. PMID: 19103992 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803999>
49. Raake PW, Schlegel P, Ksienzyk J, Reinkober J, Barthelmes J, Schinkel S, et al. AAV6.βARKct cardiac gene therapy ameliorates cardiac function and normalizes the catecholaminergic axis in a clinically relevant large animal heart failure model. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1437-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr447>
50. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85(2):790-804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.85.2.790>
51. Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, Deftereos D, Woodiwiss AJ. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1898-905. PMID: 17158652
52. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. PMID: 10376614 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
53. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
54. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. PMID: 10023943 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)