

O I123-MIBG Cardíaco se Correlaciona Melhor do que a Fração de Ejeção com a Gravidade dos Sintomas na Insuficiência Cardíaca Sistólica

Cardiac I123-MIBG Correlates Better than Ejection Fraction with Symptoms Severity in Systolic Heart Failure

Sandra M. Miranda¹, Samuel D. Moscovitch¹, Larissa R. Carestiato¹, Renata M. Felix², Ronaldo C. Rodrigues¹, Leandro R. Messias¹, Jader C. Azevedo^{1,2}, Antonio Cláudio L. Nóbrega¹, Evandro Tinoco Mesquita¹, Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense¹, Rio de Janeiro, RJ; Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Pró-Cardíaco², Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A associação da ativação autonômica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e classe funcional da insuficiência cardíaca é mal compreendida.

Objetivo: Nosso objetivo foi correlacionar a gravidade dos sintomas com a atividade simpática cardíaca, através do uso de iodo-123-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG); e com FEVE em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sistólica sem tratamento prévio com betabloqueador.

Métodos: Trinta e um pacientes com IC sistólica, classe I a IV da New York Heart Association (NYHA), sem tratamento prévio com betabloqueador, foram inscritos e submetidos à cintilografia com ¹²³I-MIBG e ventriculografia radioisotópica para determinação da FEVE. A relação precoce e tardia coração/mediastino (H/M) e a taxa de washout (WO) foram medidas.

Resultados: De acordo com a gravidade dos sintomas, os pacientes foram divididos em grupo A, com 13 pacientes em classe funcional NYHA I/II, e grupo B, com 18 pacientes em classe funcional NYHA III/IV. Em comparação com os pacientes do grupo B, o grupo A apresentou uma FEVE significativamente maior (25% ± 12% para o grupo B vs. 32% ± 7% no grupo A, p = 0,04). As relações precoces e tardias H/M do Grupo B foram menores do que as do grupo A (H/M precoce 1,49 ± 0,15 vs. 1,64 ± 0,14, p = 0,02; H/M tardia 1,39 ± 0,13 vs. 1,58 ± 0,16, p = 0,001, respectivamente). A taxa de WO foi significativamente maior no grupo B (36% ± 17% vs. 30% ± 12%, p = 0,04). A variável que mostrou a melhor correlação com a NYHA foi a relação H/M tardia (r = -0,585, p = 0,001), ajustada para idade e sexo.

Conclusão: Esse estudo mostrou que o ¹²³I-MIBG cardíaco se correlaciona melhor do que a fração de ejeção com a gravidade dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica sem tratamento prévio com beta-bloqueador. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(1):4-8)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Volume Sistólico, 3-Iodobenzilguanidina, Sistema Nervoso Simpático.

Abstract

Background: The association of autonomic activation, left ventricular ejection fraction (LVEF) and heart failure functional class is poorly understood.

Objective: Our aim was to correlate symptom severity with cardiac sympathetic activity, through iodine-123-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) scintigraphy and with LVEF in systolic heart failure (HF) patients without previous beta-blocker treatment.

Methods: Thirty-one patients with systolic HF, class I to IV of the New York Heart Association (NYHA), without previous beta-blocker treatment, were enrolled and submitted to ¹²³I-MIBG scintigraphy and to radionuclide ventriculography for LVEF determination. The early and delayed heart/mediastinum (H/M) ratio and the washout rate (WR) were performed.

Results: According with symptom severity, patients were divided into group A, 13 patients in NYHA class I/II, and group B, 18 patients in NYHA class III/IV. Compared with group B patients, group A had a significantly higher LVEF (25% ± 12% in group B vs. 32% ± 7% in group A, p = 0.04). Group B early and delayed H/M ratios were lower than group A ratios (early H/M 1.49 ± 0.15 vs. 1.64 ± 0.14, p = 0.02; delayed H/M 1.39 ± 0.13 vs. 1.58 ± 0.16, p = 0.001, respectively). WR was significantly higher in group B (36% ± 17% vs. 30% ± 12%, p = 0.04). The variable that showed the best correlation with NYHA class was the delayed H/M ratio (r = -0.585; p = 0.001), adjusted for age and sex.

Conclusion: This study showed that cardiac ¹²³I-MIBG correlates better than ejection fraction with symptom severity in systolic heart failure patients without previous beta-blocker treatment. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(1):4-8)

Keywords: Heart Failure; Stroke Volume; 3-Iodobenzylguanidine; Sympathetic Nervous System.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Av. Alméida Ary Parreiras Alméida 60, Apto. 801, Icaraí, CEP 24230-322, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: ctinocom@cardiol.br, claudiotinocomesquita@gmail.com

Artigo recebido em 15/06/12; revisado em 02/10/12; aceito em 14/01/13.

DOI: 10.5935/abc.20130111

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um dos principais problemas nos sistemas de saúde público e privado. A doença coronária cardíaca é a primeira etiologia da IC, representando 34% dos casos, seguida pela etiologia idiopática (26%)¹. Na IC, uma disfunção no ventrículo esquerdo desencadeia processos para restaurar o débito cardíaco. Essas respostas podem eventualmente tornar-se uma parte do processo da doença em si, piorando a função cardíaca. Entre esses mecanismos, a hiperativação do sistema nervoso simpático fornece suporte inotrópico para a insuficiência cardíaca e vasoconstrição periférica para manter a pressão arterial²⁻⁵. Esta exacerbação neuro-hormonal tem efeitos prejudiciais para as células do miocárdio e pode levar à apoptose celular, redução da densidade neuronal ou a ambas^{6,7}. A hiperativação adrenérgica é um forte indicador de prognóstico adverso, independentemente da classe funcional^{8,9}.

A imagem cardíaca com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) pode avaliar a função do sistema nervoso simpático em pacientes com IC, fornecendo informações valiosas para o tratamento e prognóstico¹⁰⁻¹². Recentemente, uma meta-análise mostrou que uma baixa relação ¹²³I-MIBG coração/mediastino (H/M) tardia e taxa de washout (WO) aumentada estavam associadas com uma maior incidência de eventos adversos e de mortalidade, respectivamente¹³. O estudo ADMIRE-HF demonstrou que a imagem cardíaca com ¹²³I-MIBG traz informações prognósticas independentes adicionais para estratificação de risco em pacientes com IC, acima dos marcadores comumente usados, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o peptídeo natriurético tipo-B^{14,15}.

A intolerância ao exercício apresentada por pacientes com IC é outro marcador prognóstico¹⁶ importante e há uma estreita associação entre a captação de ¹²³I-MIBG e as classes funcionais da *New York Heart Association* (NYHA)¹⁷, embora nenhum estudo tenha avaliado se a gravidade dos sintomas está mais relacionada à FEVE do que à atividade simpática cardíaca, através do ¹²³I-MIBG.

Nosso objetivo foi estabelecer a correlação da classe funcional NYHA com a captação miocárdica de ¹²³I-MIBG, e com a FEVE em pacientes com IC sistólica sem tratamento prévio com betabloqueador.

Métodos

Foram estudados 31 indivíduos consecutivos, com IC e classe funcional I-IV da *New York Heart Association* (NYHA), sem tratamento anterior com beta-bloqueador e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%. A FEVE foi medida por ventilografia de equilíbrio com radionuclídeos. Os indivíduos foram submetidos à cintilografia com ¹²³I-MIBG para avaliar a integridade neuronal simpática, quantificada pela relação de captação coração/mediastino (H/M) em imagens planas de 30 minutos e 4 horas. A ativação do sistema nervoso simpático foi estimada pela taxa de washout. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a NYHA: grupo A - pacientes em classe funcional I, II; e Grupo B - pacientes em classe funcional III, IV. A gravidade dos sintomas foi estimada pela classificação NYHA.

Os critérios de exclusão foram: doença valvular primária, diabetes mellitus (glicemia de jejum \geq 126 mg/dL), fibrilação

atrial, marca-passo cardíaco artificial; bloqueio atrioventricular do segundo grau; uso prévio de betabloqueadores; gravidez; doença de Parkinson ou qualquer condição que afetasse o sistema nervoso simpático.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, radiografia do tórax, avaliação e ecocardiograma. A cintilografia cardíaca com ¹²³I-MIBG foi realizada após jejum noturno e ingestão oral prévia de uma solução de iodeto de potássio dois dias antes e depois do procedimento. 370 MBq de ¹²³I-MIBG (IEN/CNEN) foi injetado por via intravenosa e imagens planares do tórax na projeção anterior foram obtidas em uma matriz de 256 x 256, 30 minutos (imagem inicial) e 4 horas depois (imagem tardia). A aquisição de imagem durou 10 minutos, utilizando uma gama-câmera de duas cabeças (e.cam Duet-Siemens), com colimadores de alta resolução e baixa energia em uma janela de 20% em torno de um pico fotográfico de 159-keV. A captação ventricular esquerda de ¹²³I-MIBG foi quantificada por região de interesse (ROI), desenhada manualmente em torno da projeção cardíaca e relacionada com a captação de fundo quantificada pela ROI posicionada sobre a área do mediastino superior. A relação coração mediastino (H/M) foi então computada para quantificar a captação de ¹²³I-MIBG cardíaco, tendo em conta o decaimento radioativo, tal como anteriormente descrito por Ogita e cols.¹⁸. Resultados normais foram definidos com base no estudo de Ogita, considerando o $WO \leq 27\%$ e a relação $H/M > 1,80$ como normal^{18,19}.

Todos os resultados foram expressos como média e desvio padrão. Análises univariadas e regressão multivariada *stepwise* foram utilizadas para elucidar as associações entre as variáveis e os parâmetros do ¹²³I-MIBG. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* IBM SPSS Statistics 17.0 para *Windows*. As variáveis paramétricas foram analisadas pelo teste T-Student e as variáveis não-paramétricas pelo teste de correlação de *Spearman*. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (UFF / HUAP # 2006/14) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Resultados

A média de idade foi de 58 ± 12 anos nos 31 pacientes avaliados no estudo. O grupo A era constituído por 13 pacientes em Classe I/II da NYHA e o grupo B por 18 pacientes em Classe NYHA III / IV. A Tabela 1 mostra as principais características clínicas da população estudada.

A FEVE média global foi de $27 \pm 11\%$. Em comparação com os pacientes do grupo B, os pacientes do grupo A apresentaram uma FEVE significativamente maior ($25\% \pm 12\%$ para o grupo B vs. $32\% \pm 7\%$ no grupo A, $p = 0,04$). No Grupo B a relação H/M precoce e tardia foi menor do que no grupo A (H/M inicial $1,49 \pm 0,15$ vs. $1,64 \pm 0,14$, $p = 0,02$; H/M tardia $1,39 \pm 0,13$ vs. $1,58 \pm 0,16$, $p = 0,001$, respectivamente) (Figura 1). A taxa de WO foi significativamente maior no grupo B em relação ao grupo A ($36\% \pm 17\%$, vs. $30\% \pm 12\%$, $p = 0,04$) (Figura 2).

A variável que mostrou a melhor correlação com a classe funcional NYHA foi a relação H/M tardia ($r = -0,585$, $p = 0,001$), ajustada para a idade e sexo. Além disso, a H/M inicial ($r = -0,399$, $p = 0,032$) e a taxa de WO ($r = 0,410$, $p = 0,027$)

Tabela 1 – Variáveis Clínicas da População estudada

Variável	Frequência (%)
Tamanho da amostra (m/w)	31 (71% / 29%)
Etiologia	
Isquêmica	5 (16%)
Não isquêmica	14 (45%)
Desconhecida	12 (39%)
FEVE (média ± dp)	27% ± 10%
Classe Funcional NYHA	
I / II	13 (42%)
III / IV	18 (58%)
Medicamentos	
BRAs/ Inibidores de ECA	23 (74%)
Digoxina	15 (48%)
Diuréticos - Furosemda - Hidroclorotiazida	15 (48%) 8 (26%)
Espironolactona	15 (48%)
Derivados nitratos	5 (16%)
Betabloqueadores	0 (0.0%)
Comorbidades	
Histórico familiar	10 (32.3%)
Dislipidemia	10 (32.3%)
Diabetes	0 (0.0%)
Hipertensão	15 (48.4%)
Fumante	11(35.5%)
IM anterior	1 (3.2%)

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; ECA: enzima conversora da angiotensina; IM: infarto do miocárdio.

mostraram uma correlação significativa com a classe NYHA, ajustadas para a idade e sexo. A correlação da classe NYHA com a FEVE ($r = -0,323$, $p = 0,087$) não atingiu significância estatística.

Discussão

O principal achado do estudo foi que o ^{123}I -MIBG se correlaciona melhor do que a FEVE com a gravidade dos sintomas em pacientes com IC sistólica sem tratamento prévio com betabloqueador. Mais especificamente, a razão H/M tardia foi independentemente correlacionada com a classe NYHA.

Katoh e cols.²⁰ demonstraram que os pacientes com IC e FEVE preservada com classe funcional NYHA avançada tiveram uma relação ^{123}I -MIBG H/M tardia significativamente menor e uma taxa de WO significativamente mais alta (classe funcional I-II vs. III: $1,90 \pm 0,34$ vs. $1,49 \pm 0,32$, $p < 0,0001$; $25,9 \pm 13,4$ vs. $46,9 \pm 16,3\%$, $p < 0,0001$, respectivamente)²⁰. Estes dados são semelhantes aos nossos resultados: o grupo da classe funcional III-IV mostrou uma significativa redução da relação H/M, $1,39$ vs. $1,58$ ($p < 0,001$), e uma taxa de WO significativamente maior, 36 vs. 30 ($p = 0,04$). O estudo²⁰ mencionado com pacientes com IC e FEVE preservada também revelou que a taxa de WO

de ^{123}I -MIBG não se correlacionou com a FEVE e mostrou uma fraca correlação com os níveis plasmáticos de BNP ($r = 0,207$, $p = 0,0346$) e, além disso, pacientes com alta taxa de WO apresentavam um desfecho clínico ruim ($p = 0,0033$).

Ekman e cols.¹⁶ relataram que uma diminuição na captação de MIBG está melhor relacionada com a sobrevivência do que a FEVE. O estudo ADMIRE-HF também demonstrou que a imagem nuclear simpática do coração poderia identificar quais pacientes eram mais propensos a um prognóstico pior¹⁵. Uma meta-análise de estudos japoneses com ^{123}I -MIBG indica que tanto a diminuição cardíaca de ^{123}I -MIBG H/M e um aumento da taxa de WO são indicativos de mau prognóstico em pacientes com IC crônica²¹. Uma H/M baixa indica um alto risco de morte cardíaca com *odds ratio* de $5,2:1$, e, uma WO alta também foi associada com eventos letais, com um *odds ratio* de $2,8:1$ ²¹. Em outro estudo recente, um risco mais elevado de morte cardíaca foi confirmado em pacientes com uma elevada taxa de WO, com um risco relativo de $3,3$ ($p = 0,01$)²². Eles também mostraram que a taxa de WO ($p = 0,0002$) era um preditor independente de morte cardíaca²².

A imagem simpática cardíaca com ^{123}I -MIBG é uma ferramenta não invasiva para estratificar o risco de pacientes com IC.

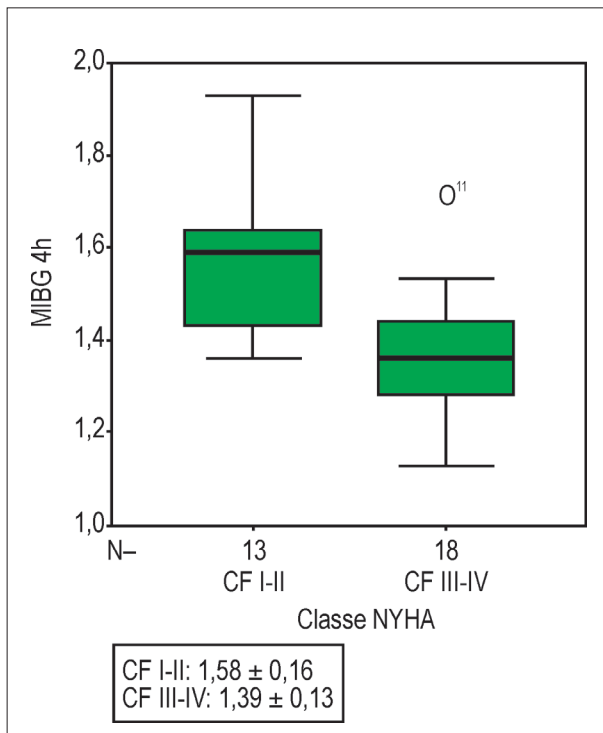


Figura 1 - Gráfico Box-plot da classe funcional e relação H/M ¹²³I-MIBG tardia.

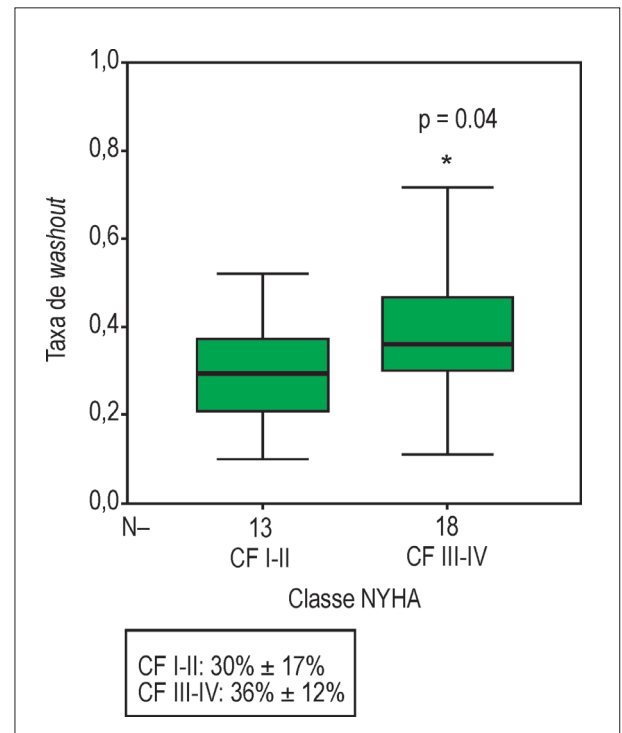


Figura 2 - Gráfico Box-plot da classe NYHA e taxa de washout do ¹²³I-MIBG.

Em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica, a atividade cardíaca do ¹²³I-MIBG pode ser muito útil para prever sobrevida. A imagem simpática cardíaca pode melhorar a nossa visão de como a hiperatividade simpática exerce efeitos deletérios, e seu uso pode resultar em um melhor tratamento e resultado para o paciente com IC. A ¹²³I-MIBG H/M tardia e a taxa de WO têm sido utilizadas para monitorar a resposta ao tratamento médico²³. A imagem com o ¹²³I-MIBG também está associada a um maior risco de arritmias ventriculares e morte²⁴.

A síndrome da insuficiência cardíaca compreende um amplo espectro de aspectos clínicos e tem muitos mecanismos compensatórios sendo ativados a cada momento para manter a função ventricular e a homeostase do sistema. A função ventricular esquerda pode mostrar ampla variação dependendo das suas próprias necessidades fisiológicas, e alguns mecanismos compensatórios podem ser prejudiciais e não eficazes em longo prazo²⁵. Assim, a FEVE não tem uma correlação direta e forte com a gravidade dos sintomas, como observado em pacientes assintomáticos com disfunção sistólica ventricular esquerda grave, enquanto alguns pacientes com graves limitações na qualidade de vida podem apresentar IC com fração de ejeção normal²⁶. Dessa forma, o grau de comprometimento funcional, medido pela classificação funcional da NYHA, pode indicar um estado de ativação adrenérgica aumentada e, portanto, em conjunto com outros parâmetros, um pior prognóstico de longo prazo. Os estudos em pacientes com IC com fração de ejeção normal sugerem que esses pacientes têm mortalidade semelhante a pacientes com IC e fração de ejeção reduzida^{27,28}. Coletivamente, estes dados sugerem que o mecanismo final comum que influencia o prognóstico de pacientes com IC é o grau de ativação adrenérgica,

independentemente do modelo de IC. Entre as limitações do nosso estudo, devemos mencionar a amostra relativamente pequena. Outra limitação é a utilização de um parâmetro subjetivo para quantificar o comprometimento funcional de pacientes com IC ao invés da utilização de parâmetros objetivos. No entanto, a classe NYHA é amplamente utilizada na prática clínica e tem provado ser confiável e reprodutível, e ainda está sendo usada em estudos recentes²⁹.

Conclusão

O ¹²³I-MIBG cardíaco se correlaciona melhor do que a fração de ejeção com a gravidade dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica sem tratamento prévio com betabloqueador. Esses achados podem ter implicações importantes para uma melhor compreensão da síndrome de IC, para melhorar a precisão do diagnóstico e para desenvolver novas abordagens na estratificação de risco de pacientes com IC.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado através de uma bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Instituto de Engenharia Nuclear / CNEN (IEN), Rio de Janeiro-Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Miranda SM, Mesquita CT; Redação do manuscrito: Miranda SM, Moscovitch SD, Nóbrega ACL, Mesquita ET, Mesquita CT; Revisão

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Miranda SM, Moscovitch SD, Carestiatto LR, Felix RM, Rodrigues RC, Messias LR, Azevedo JC, Nóbrega ACL, Mesquita CT.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Sandra M. Miranda pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95(3):181-9.
2. Wang W, Zhu GQ, Gao L, Tan W, Qian ZM. Baroreceptor reflex in heart failure. *Sheng Li Xue Bao*. 2004;56(3):269-81.
3. Feldman DS, Elton TS, Sun B, Martin MM, Ziolo MT. Mechanisms of disease: detrimental adrenergic signaling in acute decompensated heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(4):208-18.
4. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(11):3206-11.
5. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Okuyama H, Nozaki N, et al. Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous disintegration in patients with heart failure. *Ann Nucl Med*. 2005;19(7):535-40.
6. 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.
7. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1410-20.
8. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al; BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail*. 2003;9(5):354-63.
9. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(13):1136-43.
10. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Nakazawa M, Matsumoto N, Sato Y, et al. Prognostic value of serial cardiac 123I-MIBG imaging in patients with stabilized chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Nucl Med*. 2008;49(6):907-14.
11. Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, Takahashi T, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac metaiodobenzylguanidine activity can predict the long-term efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-adrenoceptor blockers in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(2):186-94.
12. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):75-94.
13. 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.
14. 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.
15. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopeza VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine 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.
16. Ekman I, Kjørk E, Andersson B. Self-assessed symptoms in chronic heart failure—important information for clinical management. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):424-8.
17. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of the heart and great vessels. 6th ed. Boston: Little Brown; 1964.
18. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*. 2001;86(6):656-60.
19. Carro I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):92-100.
20. 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.
21. Kuwabara Y, Tamaki N, Nakata T, Yamashina S, Yamazaki J. Determination of the survival rate in patients with congestive heart failure stratified by 123I-MIBG imaging: a meta-analysis from the studies performed in Japan. *Ann Nucl Med*. 2011;25(2):101-7.
22. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, et al. Usefulness of cardiac iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging to improve prognostic power of Seattle heart failure model in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1185-90.
23. Chen W, Cao Q, Dilsizian V. Variation of heart-to-mediastinal ratio in (123I) I-MIBG cardiac sympathetic imaging: its affecting factors and potential corrections. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(2):132-7.
24. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(2):132-43.
25. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100(9):999-1008.
26. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994;90(6):2772-9.
27. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
28. 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.
29. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al; HF-ACTION Investigators. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S24-30.