

Uso do ^{123}I -mIBG Cardíaco na Rotina Clínica: A Necessidade de Padronizar!

The use of Cardiac ^{123}I -mIBG Scintigraphy in Clinical Practice: The Necessity to Standardize!

Euclides Timóteo da Rocha,¹ Wilson Eduardo Furlan Matos Alves,¹ Derk O. Verschure² e Hein J Verberne²

Departamento de Medicina Nuclear, Hospital do Câncer de Barretos,¹ Barretos, São Paulo, Brasil; Departamento de Radiologia e Medicina Nuclear, Academic Medical Center,² Amsterdã - Holanda

Resumo

A avaliação da atividade adrenérgica cardíaca através de exames de imagem apresenta grande potencial em uma ampla variedade de aplicações clínicas. A cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG desempenha papel importante na avaliação de insuficiência cardíaca crônica (ICC) ao estratificar o risco de pacientes para eventos cardíacos. A mIBG, um análogo da norepinefrina (NE), pode ser utilizada para avaliar a atividade simpática cardíaca ao se analisar a diminuição da expressão do adrenoceptor (AR) β na ICC. Além disso, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG em combinação com outros parâmetros de função ventricular esquerda pode ser usada para identificar o melhor respondedor a dispositivos cardíacos implantáveis, assim como avaliar cardiotoxicidade oncológica. Ainda que útil, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG não é amplamente realizada devido à falta de padronização entre as diferentes instituições. Portanto, sua padronização e validação podem contribuir para sua aceitação na prática clínica.

Introdução

O sistema simpático cardíaco representa um importante mecanismo de compensação neuro-hormonal na patogênese da insuficiência cardíaca crônica (ICC). Pacientes com ICC apresentam maior atividade simpática cardíaca, com aumento da exocitose de norepinefrina

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Miocárdio/diagnóstico por imagem, Cintilografia, 3-Iodobenzilguanidina, Sistema Nervoso Simpático.

(NE) das vesículas pré-sinápticas e comprometimento da recaptação de NE pelo transportador de norepinefrina (NET) nos terminais axonais simpáticos. Isso resulta em níveis elevados de NE na fenda sináptica. Inicialmente, a estimulação do adrenoceptor (AR) β por níveis sinápticos elevados de NE auxilia a compensar a função miocárdica comprometida. Entretanto, a longo prazo, o excesso de NE tem efeitos nocivos à estrutura miocárdica, dando origem a infrarregulação e disponibilidade pós-sináptica de AR- β . Isso leva a remodelamento ventricular esquerdo, estando associado com maior morbimortalidade em ICC.

A atividade simpática cardíaca pode ser visualizada de maneira não invasiva através de técnicas de medicina nuclear. O radiofármaco mais usado clinicamente é o análogo da NE, ^{123}I -meta-iodobenzilguanidina (^{123}I -mIBG). A partir das imagens planares com ^{123}I -mIBG, as seguintes medidas semiquantitativas da captação miocárdica de ^{123}I -mIBG podem ser obtidas: razão coração-mediastino (RCM) precoce de ^{123}I -mIBG, derivada 15 minutos pós-injeção (p.i.) de ^{123}I -mIBG; RCM tardia de ^{123}I -mIBG, derivada 4 horas p.i. de ^{123}I -mIBG; e taxa de *washout* de ^{123}I -mIBG, calculada como a diferença entre a RCM precoce e a tardia e expressa como uma porcentagem da RCM precoce. Enquanto a RCM reflete a captação de ^{123}I -mIBG nos terminais nervosos, a taxa de *washout* indica sua integridade - retenção neuronal.¹

Embora arritmias, eventos cardíacos letais e prognóstico sejam multifatoriais e tenham vários determinantes, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG isolada ou, mais provavelmente, em combinação com outros determinantes pode ser capaz de melhor selecionar pacientes com ICC e risco elevado de eventos. Um grande número de estudos sobre o valor prognóstico da atividade cardíaca simpática

Correspondência: Euclides Timóteo da Rocha

Rua Antenor Duarte Vilela, 1331. CEP: 14784-700 – Bairro Dr. Paulo Prata, Barretos, São Paulo, SP – Brasil.

E-mail: euclidestimoteo@uol.com.br

avaliada com ^{123}I -*m*IBG na ICC foi publicado. Além disso, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -*m*IBG pode ser usada em outras condições fisiopatológicas, como a verificação da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Entretanto, a falta de padronização entre as diferentes instituições dificultou a sua implementação em larga escala.

O objetivo deste estudo é discutir a promoção da padronização da cintilografia miocárdica com ^{123}I -*m*IBG, assim como seu uso em diferentes populações de pacientes.

Fisiologia da inervação simpática cardíaca e captação de ^{123}I -*m*IBG

O sistema nervoso simpático cardíaco é um complexo sistema agonista-receptor, tendo a NE como neurotransmissor. Tanto os AR- β quanto os AR- α pertencem à família da proteína G e têm uma localização transmembranosa. Há quatro tipos de AR- β que formam a porção pós-sináptica da neurotransmissão simpática, sendo os mais abundantes AR- β_1 , AR- β_2 e AR- β_3 . Os AR- β_1 e AR- β_2 determinam resposta inotrópica positiva. Identificaram-se dois tipos de AR- α (α_1 e α_2), cada um com três subtipos conhecidos.^{2,3} Os AR- α_1 pós-sinápticos são importantes para modular o inotropismo cardíaco e a vasoconstrição arterial. Os subtipos AR- α_{2A} e AR- α_{2C} têm localização pós-sináptica e regulam a liberação miocárdica de catecolaminas. Os AR- α_{2B} pré-sinápticos parecem estar associados com a patogênese da hipertensão induzida por sal. Existem, ainda, receptores muscarínicos, da angiotensina, da adenosina e opioide cardíaco.

A NE é sintetizada a partir da tirosina e armazenada em altas concentrações em vesículas nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos. Mediante estimulação, tais vesículas liberam seu conteúdo na fenda sináptica. A maior parte da NE liberada é ativamente recapturada nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos através de um mecanismo denominado captação-1 (o NET). Trata-se de processo altamente específico, mas de limitada capacidade. Além disso, há um mecanismo de recaptção pós-sináptica menos específico, mas de alta capacidade, denominado captação-2.

A *m*IBG é um análogo da NE e pode ser marcada com iodo radioativo. A *m*IBG marcada com radiofármaco segue o mesmo mecanismo de recaptção da NE (o NET), mas, uma vez recapturada nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos, a *m*IBG não é metabolizada. A ^{123}I -*m*IBG não é usada apenas na avaliação da atividade nervosa simpática cardíaca. É importante notar que a primeira

aplicação clínica de *m*IBG marcada com radiofármaco (i.e., ^{131}I -*m*IBG) foi na visualização da medula adrenal e diferentes tumores derivados da crista neural, como feocromocitomas e neuroblastomas. A marcação com ^{131}I também permite a terapia nuclear para esses tipos de neoplasia. A significativa captação miocárdica, entretanto, fez com que Wieland et al.⁴ sugerissem o uso de *m*IBG marcada com radiofármaco para exame miocárdico de imagem.

Preparação do paciente para cintilografia miocárdica com ^{123}I -*m*IBG

No nosso departamento, os pacientes encaminhados para cintilografia miocárdica com ^{123}I -*m*IBG são submetidos a uma consulta médica para coletar informação clínica relevante ao procedimento e à interpretação da imagem, e ainda para informar o paciente a respeito do exame. Grávidas e lactantes requerem cuidado especial. Com elas, é necessário discutir o real benefício do procedimento, a possibilidade de seu adiamento e a existência de alternativas para a avaliação da questão clínica. O iodo livre, quer seja ^{123}I ou ^{131}I , é excretado no leite materno. Logo, recomenda-se a interrupção do aleitamento por pelo menos 36 horas quando se usa ^{123}I -*m*IBG, e a completa suspensão do aleitamento quando se usa ^{131}I -*m*IBG.^{5,6}

Por causa do iodo “livre”, a tireoide deve ser bloqueada com perclorato, iodeto de potássio ou solução de Lugol, pelo menos 30 minutos antes da administração de $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -*m*IBG. A dose pode ser ajustada conforme o peso do paciente.

O ^{123}I tem meia-vida de 13,22 horas, sendo degradado por captura de elétron para ^{123}Te com emissão de raio gama de 159 keV, que permite seu uso na obtenção de imagens com a gama-câmara. Além disso, o ^{123}I é degradado com uma pequena fração de fótons de alta energia. O ^{123}I é produzido em um ciclotron por irradiação de xenônio.

Alguns alimentos e fármacos precisam ser descontinuados antes da administração de *m*IBG, devido à sua conhecida ou suspeita interferência com a captação de *m*IBG. Recomenda-se ainda descontinuar o uso de alguns fármacos, como antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, opioides e simpatomiméticos, por pelo menos 5 meias-vidas biológicas antes da administração de *m*IBG.⁷ Além disso, sabe-se que betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) influenciam a captação de *m*IBG. Por vezes, a suspensão desses medicamentos é considerada não ética, como em

pacientes com psicose e com insuficiência cardíaca (IC). Logo, nem sempre se pode recomendar sua suspensão, devendo essa decisão ser tomada após cuidadosa consideração e de maneira individualizada.

Protocolo para administração de ^{123}I -mIBG e aquisição de imagem planar

Recomendamos a administração do radiofármaco através de cateter venoso (e.g. na veia antecubital), lentamente, por cerca de 2 minutos. Esse procedimento evita alguns efeitos colaterais, como tontura, prurido ou alterações da pressão arterial. Além disso, a mIBG está contraindicada para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao iobenguano ou sulfato de iobenguano.¹

Como já mencionado e a despeito de sua menor disponibilidade, a degradação do ^{123}I acompanha-se de outros fótons que emitem mais energia - 400 keV (2,87%) e 529 keV (1,28%). Tais fótons de alta energia podem penetrar nos septos do colimador. Logo, alguns autores recomendam a aquisição de imagens com um colimador de média energia (ME) para maior precisão na quantificação das imagens.

Protocolos de aquisição de imagem recomendam aquisição precoce 15 minutos após a injeção do radiofármaco e aquisição tardia até 4 horas após a injeção do radiofármaco. As imagens planares devem ser adquiridas na projeção anterior por 10 minutos, usando-se uma matriz 128x128 ou 256x256. Embora um colimador de ME pareça preferível, sua disponibilidade é limitada. Por outro lado, devido à sua ampla disponibilidade, os colimadores de baixa energia e alta resolução (LEHR) são frequentemente usados. As imagens podem ainda ser adquiridas usando-se um limite de contagem para as aquisições precoces (i.e., 1 milhão de contagens), e depois corrigir a duração da aquisição tardia de imagem para degradação entre as duas aquisições. É importante excluir o fígado do campo de visão o máximo possível, pois pode deteriorar a qualidade da imagem miocárdica.¹

Protocolo para aquisição de imagens SPECT e quantificação

Para a aquisição de imagens SPECT, um sistema similar ao de aquisição da perfusão miocárdica é usado, com rotação de 180°, começando em 45° em oblíqua anterior direita e rodando no sentido anti-horário para 45° em oblíqua posterior esquerda. Recomenda-se a aquisição de 64 projeções (32 para cada detector) percorrendo 180°.

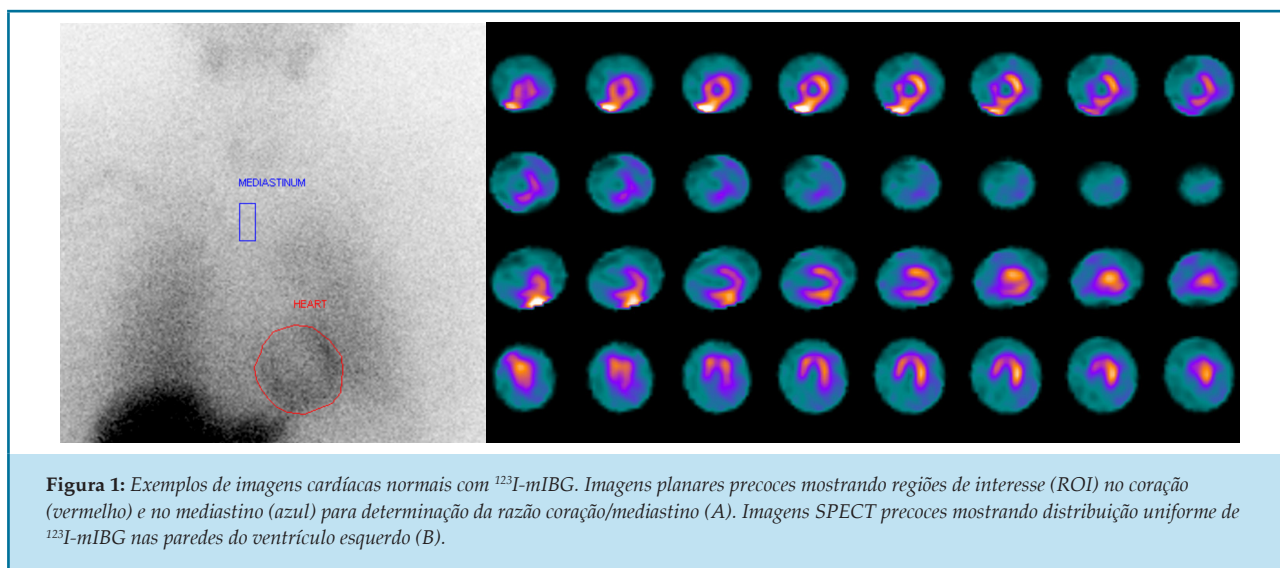
Pode-se fazer a reconstrução usando-se métodos estabelecidos, como retroprojeção filtrada (*filtered backprojection* - FBP), ou métodos iterativos, como OSEM (*ordered subsets expectation maximization*).¹

Vários métodos de quantificação são utilizados para medir a captação miocárdica, sendo o mais simples e prático a RCM (Figura 1).¹ Entretanto, há variações inter-institucionais quanto à RCM, mesmo para valores normais. Em especial, a escolha do colimador contribui para considerável variação.^{8,9} Logo, a padronização da captação miocárdica de ^{123}I -mIBG faz-se necessária. Entretanto, a disponibilidade de abordagens clínicas práticas de padronização é limitada. Para superar tal variação e unificar a RCM proveniente de vários sistemas de aquisição de dados, desenvolveu-se um fantoma de calibração cruzada.^{10,11} A utilização de tal fantoma no Japão e na Europa resultou em coeficientes de conversão para diferentes combinações de colimadores de gama-câmara.^{11,12} Houve boa concordância entre colimadores japoneses e europeus para LEHR, energia baixa-média (LME) e energia média e propósito geral (MEGP). Esses achados podem fornecer uma boa base de comparação dos dados provenientes de diferentes sistemas de colimadores de câmaras.

Uso de cintilografia com ^{123}I -mIBG na ICC

A ação da NE no AR- β miocárdico é o gatilho responsável pela contração muscular, envolvendo a ação sequencial de adenilciclase e AMPc, com subsequente influxo de cálcio através da membrana.¹³ Na ICC, a hiperestimulação adrenérgica benéfica inicial tem efeitos nocivos a longo prazo, podendo resultar em remodelamento cardíaco.¹⁴ Além disso, há uma redução na sensibilidade e na expressão de AR- β , que contribui para piora progressiva da função cardíaca.¹⁵ A IC apresenta altas taxas de mortalidade, sendo cerca de 50% de morte súbita.¹⁶ Em 2014, apenas no Brasil, houve mais de 26.000 mortes relacionadas à IC, tendo aproximadamente metade delas ocorrido no sudeste do país.¹⁷

Embora arritmias, eventos cardíacos letais e prognóstico sejam multifatoriais e tenham vários determinantes, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG isolada ou, mais provavelmente, em combinação com outros determinantes pode ser capaz de melhor selecionar pacientes com ICC e risco elevado. Um grande número de estudos sobre o valor prognóstico da atividade cardíaca simpática avaliada com ^{123}I -mIBG na ICC foi publicado.



Em 1992, Merlet et al.¹⁸ demonstraram o valor prognóstico da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG e sua superioridade em relação aos demais métodos diagnósticos. Em 90 pacientes com ICC (*New York Heart Association* - NYHA classes II a IV) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 45%, avaliados com ventriculografia radioisotópica, a RCM tardia foi o melhor preditor de sobrevida ($p < 0,0001$).¹⁸ Novos estudos confirmaram esses resultados. Um estudo japonês avaliou 414 pacientes consecutivos com doença cardíaca conhecida ou suspeitada, tendo mostrado que, exceto para as mortes não cardíacas, o comprometimento da inervação simpática avaliado por cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG foi o melhor preditor de morte cardíaca.¹⁹

Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu usou cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG para determinar o risco de eventos cardíacos em pacientes com ICC. Os eventos cardíacos foram definidos como morte cardíaca de qualquer causa, transplante cardíaco e arritmias potencialmente fatais. Foi mostrado que pacientes com eventos tinham menor RCM do que aqueles sem eventos (RCM média de 1,51 e 1,97, respectivamente, $p < 0,0001$). Pacientes com uma RCM menor do que 1,75 apresentavam maior risco de eventos, com razão de chance de 7,6 ($p < 0,0001$). Além disso, usando um limiar ótimo de RCM de 1,75, a sobrevida livre de evento por 2 anos foi de 62% para RCM inferior a 1,75, e de 95% para RCM igual ou superior a 1,75

($p < 0,0001$).²⁰ Em revisão sistemática, Verberne et al. analisaram 18 estudos incluindo 1.755 pacientes, tendo observado pior prognóstico para pacientes com ICC, reduzida RCM tardia e elevado *washout* cardíaco.²¹

Em 2010, o estudo prospectivo e multicêntrico ADMIRE-HF confirmou o valor prognóstico da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na ICC. A RCM foi um preditor prognóstico independente de outros marcadores, como peptídeo natriurético cerebral (BNP) e FEVE. Esse estudo incluiu 961 pacientes com ICC e classe NYHA II ou III, FEVE $\leq 35\%$ e terapia medicamentosa otimizada. Progressão da IC, arritmias potencialmente fatais e morte cardíaca foram definidas como eventos cardíacos. O risco de ocorrência de evento foi significativamente maior nos pacientes com RCM $< 1,6$, com taxa de ocorrência de evento em 2 anos de 38% ($p < 0,001$). Além disso, a taxa de mortalidade em 2 anos, tanto para morte cardíaca quanto por todas as causas, diminuiu linearmente com o aumento da RCM, caindo de 20% com RCM $< 1,1$ para 0% com RCM $\geq 1,8$.²² Outros estudos confirmaram o poder da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na avaliação do risco cardíaco em pacientes com ICC. Atualmente, há um esforço para melhor entender a relação entre os achados da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG e a ocorrência de eventos arrítmicos. Parece não haver relação linear entre RCM e a ocorrência de arritmia, sugerindo que a avaliação do risco de eventos arrítmicos possa ser focada no SPECT,^{14,23} como demonstrado em um estudo com tomografia por emissão de pósitrons.²⁴

Uso de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na seleção de pacientes para dispositivos cardíacos implantáveis

Outra aplicação promissora da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG é para a melhor identificação de pacientes com ICC que se beneficiarão com cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou terapia de ressincronização cardíaca (TRC). A implantação desses dispositivos contribuiu para modificar significativamente a sobrevida de pacientes com ICC,^{25,26} estando recomendada em várias diretrizes.^{27,28} Há, no entanto, um grande número de pacientes que não se beneficia da implantação (i.e. nenhum efeito terapêutico da TRC ou nenhuma descarga terapêutica do CDI).²⁹⁻³¹ Devido à crescente incidência de IC e ao crescente custo a ela associado, uma melhor seleção dos candidatos à implantação desses dispositivos dispendiosos é mandatória. Nesse contexto, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG poderia ser usada para aprimorar a discriminação entre pacientes com possibilidade de se beneficiar com a implantação desses dispositivos e aqueles sem tal possibilidade.

As publicações sobre esse assunto são encorajadoras, ainda que tendo avaliado um número limitado de pacientes. Em estudo com 30 pacientes, Nishioka et al.³² demonstraram que a RCM foi um preditor independente de resposta à TRC ($p = 0,01$). Uma RCM $> 1,36$ teve sensibilidade de 75% e especificidade de 71% para identificar potenciais respondedores à TRC. Resposta à TRC com melhora funcional da FEVE foi observada com frequência significativamente maior em pacientes com dissincronia ventricular esquerda e RCM tardia $\geq 1,6$ em estudo realizado por Tanaka et al.³³ Além disso, a evolução do grupo ao longo de 3 anos foi significativamente mais favorável do que a de pacientes com função simpática mais comprometida. Ademais, a TRC não apenas melhora a função ventricular esquerda, mas também está associada a melhor RCM.³⁴ Isso serve de base para a íntima relação entre atividade nervosa autônoma cardíaca e função ventricular esquerda.

Com relação ao CDI, o estudo ADMIRE-HF mostrou que arritmias possivelmente fatais poderiam ser previstas com uma RCM $< 1,6$.²² A melhor seleção de pacientes para CDI relaciona-se principalmente à prevenção (prevenção primária) e não àqueles pacientes encaminhados para arritmias possível- ou comprovadamente letais (prevenção secundária). Nagahara et al.³⁵ mostraram que a RCM tardia foi preditor da ocorrência de choque do CDI em pacientes com IC e FEVE $< 50\%$ e BNP > 187 pg/ml. Quando combinada com altos níveis de BNP, a RCM $< 1,95$

teve especificidade de 94% e valor preditivo positivo de 82% para o uso apropriado de CDI.³⁵

Além da avaliação da atividade simpática cardíaca global com cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG, há evidência de que, na IC isquêmica, o descompasso da inervação/perfusão regional com maior tamanho do defeito na ^{123}I -mIBG SPECT do que nas imagens de perfusão miocárdica SPECT predisponha a arritmias ventriculares.³⁶⁻³⁸ Em um grande estudo prospectivo de 116 pacientes com ICC, elegíveis para implantação de CDI para prevenção tanto primária quanto secundária de morte súbita cardíaca, SPECT com ^{123}I -mIBG mostrou ser um preditor independente de terapia com CDI apropriada e morte cardíaca.³⁹ A incidência cumulativa de terapia apropriada com CDI por 3 anos de acompanhamento foi significativamente maior quando um defeito relativamente grande estava presente na SPECT com ^{123}I -mIBG (mediana do escore somado ≥ 26). Resultados similares foram obtidos em um estudo prospectivo com tomografia por emissão de pósitrons usando ^{11}C -hidroxiefedrina para avaliar a atividade simpática em cardiopatia isquêmica ($n = 204$), em que o tamanho do defeito de inervação era preditor de mortalidade por causa específica de morte súbita cardíaca independentemente da FEVE e do volume do infarto.²⁴

Triagem com cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG para aprimorar a seleção de candidatos ao CDI parece ser custo-efetiva. A triagem está associada com uma redução na utilização de CDI de 21%, resultando em um número necessário para triar de 5 para prevenir uma implantação de CDI. A triagem reduziu os custos por paciente em US\$5.500 e US\$13.431 (em dólares de 2013) em 2 e 10 anos, respectivamente, em comparação com a não realização da triagem, resultando em perdas de 0,001 e 0,040 anos-vida, respectivamente, em 2 e 10 anos.⁴⁰ Tais achados são encorajadores quanto à melhor discriminação entre respondedores e não respondedores ao CDI. Entretanto, estudos maiores são necessários para melhor definir o papel da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na identificação de respondedores ao CDI na IC. Portanto, aguardam-se ansiosamente os resultados de um grande estudo randomizado (i.e. ADMIRE-ICD).

Uso de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na avaliação de cardiotoxicidade

As antraciclinas foram usadas como agentes antineoplásicos em uma grande variedade de tumores hematológicos e sólidos. Trata-se de poderoso

agente terapêutico, mas com efeitos cardiotoxícos.⁴¹ A cardiotoxicidade pode ser aguda ou crônica, podendo a última surgir após meses ou anos.⁴¹ Alguns fatores de risco são conhecidos, como dose cumulativa, sexo feminino, idade, irradiação prévia, outros quimioterápicos concomitantes e existência de disfunção cardíaca.⁴² Os mecanismos envolvidos podem incluir radicais livres, morte do miócito devida a sobrecarga de cálcio e alteração da função adrenérgica.⁴²

Medidas preventivas foram adotadas em estudos experimentais. Alguns estudos demonstraram que a amifostina pode ser útil na eliminação de radicais hidroxila e superóxido.⁴³ Outros agentes usados são probucol, selênio e L-carnitina. Dexrazoxano tem se mostrado útil como cardioprotetor contra os efeitos cardiotoxícos das antraciclina. Dexrazoxano é um quelante de ferro e resulta em redução de radicais livres. Entretanto, seu uso em crianças tem sido questionado por possível interferência com o efeito antitumor das antraciclina. Betabloqueadores e inibidores da ECA, que são parte do arsenal terapêutico da IC, foram também empregados, tendo sido úteis no tratamento da cardiotoxicidade causada pelas antraciclina. Entretanto, esses agentes não protegem o miocárdio contra a possível cardiotoxicidade da antraciclina. A monitoração da cardiotoxicidade é um desafio, envolvendo uma série de procedimentos, como biópsia endomiocárdica, que, a despeito de fornecer um diagnóstico histopatológico, é um procedimento invasivo e requer avaliação por um patologista experiente.⁴⁴

Disfunção ventricular esquerda é a manifestação mais comum de cardiotoxicidade, podendo contribuir para um aumento da taxa de mortalidade. Exames de imagem tradicionais não invasivos, como ventriculografia radioisotópica e ecocardiografia (ECO) podem ser usados para mostrar alterações, mesmo as sutis, antes que o coração comece a falhar. A ventriculografia radioisotópica não fornece apenas a FEVE, mas gera outras informações úteis sobre a função ventricular esquerda, como a taxa de enchimento de pico. Esses parâmetros podem ser usados para avaliar as funções sistólica e diastólica, respectivamente. A FEVE e a taxa de enchimento de pico parecem correlacionar-se com os estágios precoces da cardiotoxicidade.⁴⁵

Nousiainen et al. avaliaram prospectivamente o comprometimento tardio da função cardíaca em 30 pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos a tratamento com doxorrubicina em dose baixa cumulativa. Os autores descobriram que uma redução > 4% após

dose cumulativa de 200 mg tinha sensibilidade de 90% e especificidade de 72% para induzir cardiotoxicidade tardia.⁴⁶ É importante considerar que uma certa massa celular deve ser danificada antes que a FEVE comece a falhar devido à reserva miocárdica compensatória. Assim, a avaliação da (dis)função ventricular é a abordagem mais apropriada.

Em outro estudo, Dos Santos et al.⁴⁷ avaliaram o efeito cardiotoxíco tardio das antraciclina ao analisar a atividade simpática com ¹²³I-mIBG. Esse estudo foi realizado em uma amostra de 89 jovens, com idade média de 5,4 anos e similar distribuição por sexo. Enquanto pacientes em quimioterapia apresentaram uma redução na FEVE comparada à de controles, não houve diferença na RCM precoce nem na tardia e nem na taxa de *washout* de ¹²³I-mIBG.⁴⁷ A ¹²³I-mIBG tem boa reprodutibilidade e parece sensível o suficiente para detectar alterações na inervação adrenérgica antes que ocorra disfunção ventricular.

Um estudo recente analisou a interrelação da RCM e da taxa de *washout* com os parâmetros obtidos em ECO, como *strain* global longitudinal e radial (GLS e GRS, respectivamente), e os marcadores séricos. Os autores avaliaram 59 mulheres com câncer de mama, 1 ano após tratamento com antraciclina. Os parâmetros mais robustos foram os obtidos com cintilografia com ¹²³I-mIBG - RCM tardia e taxa de *washout*. Entretanto, é importante enfatizar que houve uma significativa correlação entre RCM e GRS.⁴⁸

Em outro estudo menor (n = 9), avaliou-se o uso da cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG para analisar a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe e a (dis)função ventricular. Os dados sugerem que, em pacientes com FEVE persistentemente diminuída, a cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG possa indicar se ocorrerá recuperação e, conseqüentemente, se o tratamento poderá ser reiniciado.⁴⁹ Considerando-se todos esses dados preliminares, parece possível avaliar cardiotoxicidade com cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG, que, em combinação a parâmetros de função mecânica ventricular esquerda, parece promissor para uso clínico de rotina nos pacientes oncológicos.

Uso de cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG na avaliação de isquemia e diabetes mellitus

A cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG também pode ser usada na avaliação de isquemia e em pacientes com diabetes mellitus (DM). É importante salientar a associação de DM com neuropatia autônoma.

A avaliação de isquemia com ^{123}I -mIBG é importante, pois, se comparada aos miócitos, a inervação simpática é mais suscetível a isquemia. Tal diferença na suscetibilidade à isquemia pode ser a base da arritmogenicidade.⁵⁰

Simões et al. avaliaram os achados eletrofisiológicos no miocárdio desnervado de 67 pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com reperfusão precoce. Correlacionaram os achados eletrofisiológicos obtidos na cintilografia de perfusão com ^{201}Tl de repouso com os da inervação simpática obtidos com ^{123}I -mIBG. Os dados mostraram discordância quanto ao tamanho no exame de perfusão se comparado ao ^{123}I -mIBG em 90% dos pacientes. Em outras palavras, as alterações adrenérgicas relacionadas a isquemia são mais pronunciadas do que os defeitos de perfusão isolados. Além disso, os achados eletrofisiológicos mostraram que tais áreas com descompasso perfusão/inervação correlacionavam-se com repolarização prolongada.³⁶

A neuropatia autônoma diabética é a complicação mais comum e preocupante do DM. Embora o envolvimento do sistema nervoso autônomo seja em geral difuso, os sintomas podem estar confinados a um único órgão-alvo ou sistema-alvo. O exato mecanismo ainda não foi esclarecido. Assim como ocorre em outras doenças, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG permite a avaliação da atividade simpática. Numerosos relatos mostraram que, em diabéticos, anormalidades de captação da ^{123}I -mIBG correlaciona-se com pior prognóstico, mesmo na ausência de neuropatia clínica.^{51,52} Intolerância à glicose acha-se associada com elevação do risco de DM tipo 2 e doença cardiovascular. Entretanto, Asgahr et al.⁵³ mostraram que medidas globais e regionais da captação e *washout* de ^{123}I -mIBG, assim como a função cardíaca autônoma, não diferiram entre indivíduos com intolerância à glicose e controles saudáveis.

Outro estudo avaliou o impacto do DM na inervação cardíaca simpática em pacientes com IC. Diabéticos com IC apresentaram menor captação cardíaca de ^{123}I -mIBG do que pacientes com IC sem DM ou diabéticos sem IC e com um grau similar de disfunção autônoma. A HbA1c correlacionou-se com o grau de redução de captação cardíaca de ^{123}I -mIBG.⁵⁴ Portanto, é importante entender que o DM pode ter impacto na atividade simpática do miocárdio e que tais pacientes apresentam elevação do risco para eventos.

Conclusão

A atividade simpática cardíaca pode ser avaliada de maneira não invasiva através de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG. Entretanto, a falta de padronização da análise de aquisição e pós-aquisição dificultou a comparação entre diferentes instituições, e, conseqüentemente, a implementação clínica em larga escala. A calibração cruzada de combinações de colimador de gama-câmara resultou em boa reprodutibilidade com pequena variação inter- e intraobservador. Ademais, os resultados da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG padronizada parecem ter bom valor prognóstico. Logo, maiores objeções à implementação clínica parecem ter sido superadas. Além disso, o uso da RCM padronizada permite o desenvolvimento de pontos de corte prognósticos universais (risco alto vs. baixo). Tais pontos de corte podem ser calculados por reanálise dos dados de estudos multicêntricos prévios. Por fim, vale enfatizar que a padronização da RCM é essencial para a preparação de modelos de risco adequados. Concluindo, o aprimoramento da padronização e da validação da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG aumentará a aceitação da aplicação de manuseio individual da IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Obtenção de dados: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Análise e interpretação dos dados: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Redação do manuscrito: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers 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: 10.1007/s00259-010-1491-4.
- Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S, et al. Feedback inhibition of catecholamine release by two different α -adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. *Circulation*. 2002;106(19):2491-6. PMID: 12417548.
- Chen GP, Tabibiazar R, Branch KR, Link JM, Caldwell JH. Cardiac receptor physiology and imaging: an update. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(6):714-30. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.09.008.
- Wieland DM, Wu JI, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21(4):349-53. PMID: 7381563.
- Hedrick WR, Di Simone RN, Keen RL. Radiation dosimetry from breast milk excretion of radioiodine and pertechnetate. *J Nucl Med*. 1986;27(10):1569-71. PMID: 3020191.
- Hsiao E, Huynh T, Mansberg R, Bautovich G, Roach P. Diagnostic I-123 scintigraphy to assess potential breast uptake of I-131 before radioiodine therapy in a postpartum woman with thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2004;29(8):498-501. PMID: 15249829.
- Travin MI. Clinical applications of myocardial innervation imaging. *Cardiol Clin*. 2016;34(1):133-47. doi: 10.1016/j.ccl.2015.06.003.
- Verberne HJ, Feenstra C, de Jong WM, Somsen GA, van Eck-Smit BL, Busemann Sokole E. Influence of collimator choice and simulated clinical conditions on 123I-MIBG heart/mediastinum ratios: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(9):1100-7. doi: 10.1007/s00259-005-1810-3.
- Verschure DO, de Wit TC, Bongers V, Hagen PJ, Sonneck-Koenne C, D'Aron J, et al. 123I-MIBG heart-to-mediastinum ratio is influenced by high-energy photon penetration of collimator septa from liver and lung activity. *Nucl Med Commun*. 2015;36(3):279-85. doi: 10.1097/MNM.0000000000000238.
- Nakajima K, Matsubara K, Ishikawa T, Motomura N, Maeda R, Akhter N, et al. Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):843-51. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.08.002.
- Nakajima K, Okuda K, Yoshimura M, Matsuo S, Wakabayashi H, Imanishi Y, et al. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(5):970-8. doi: 10.1007/s12350-014-9916-2.
- Verschure DO, Poel E, Nakajima K, Okuda K, van Eck-Smit BL, Somsen GA, et al. A European myocardial 123I-MIBG cross-calibration phantom study. *J Nucl Cardiol*. 2017 Jan 24. doi: 10.1007/s12350-017-0782-6. [Epub ahead of print].
- Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11. doi: 10.1056/NEJM198207223070401.
- Verschure DO, Veltman CE, Manrique A, Somsen GA, Koutelou M, Katsikis A, et al. For what endpoint does myocardial 123I-MIBG scintigraphy have the greatest prognostic value in patients with chronic heart failure? Results of a pooled individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(9):996-1003. doi: 10.1093/ehjci/jeu044.
- Chirumamilla A, Travin MI, editors. Cardiac applications of 123I-MIBG imaging. *Semin Nucl Med*. 2011;41(5):374-87. doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.04.001
- Hage FG, Aggarwal H, Patel K, Chen J, Jacobson AF, Heo J, et al. The relationship of left ventricular mechanical dyssynchrony and cardiac sympathetic denervation to potential sudden cardiac death events in systolic heart failure. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):78-85. doi: 10.1007/s12350-013-9807-y.
- Ministério da Saúde. Datasus. Óbitos infantis-Brasil [Internet]. Brasília; 2015. [Citado em 2016 dez.10] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- Merlet P, Valette H, Dubois-Randé J, Moysé D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992;33(4):471-7. PMID: 1552326.
- 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*. 1998;5(6):579-90. PMID: 9869480.
- Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambucetti 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: 10.1007/s00259-007-0639-3
- 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: 10.1093/eurheartj/ehn113.
- 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
- Dimitriu-Leen AC, Scholte AJ, Jacobson AF. 123I-MIBG SPECT for evaluation of patients with heart failure. *J Nucl Med*. 2015;56 Suppl 4:255-30S. doi: 10.2967/jnumed.115.157503.
- Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ, Michalek SM, Baldwa S, Mashtare TL, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.096.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
- Connolly S, Hallstrom A, Cappato R, Schron E, Kuck K-H, Zipes D, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8. doi: 10.1053/ehj.2000.2476.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NM, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012;126(14):1784-800. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182618569
- Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25):3760-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7.

30. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1357-65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.073.
31. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM; MIRACLE and MIRACLE ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J*. 2006;151(4):837-43. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.024.
32. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852-9. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.08.004.
33. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on cardiac sympathetic activity in heart failure patients with wide QRS duration. *Circ J*. 2011;76(2):382-9. PMID: 22130315.
34. Scholtens A, Braat A, Tuinenburg A, Meine M, Verberne H. Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):567-73. doi: 10.1007/s10741-013-9400-0.
35. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008;49(2):225-33. doi: 10.2967/jnumed.107.042564.
36. Simões MV, Barthel P, Matsunari I, Nekolla SG, Schömig A, Schwaiger M, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2004;25(7):551-7. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.016.
37. Sasano T, Abraham MR, Chang KC, Ashikaga H, Mills KJ, Holt DP, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2266-75. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.062.
38. Marshall A, Cheetham A, George RS, Mason M, Kelion AD. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart*. 2012;98(18):1359-65. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302321.
39. Boegers 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2769-77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.066.
40. O'Day K, Levy WC, Johnson M, Jacobson AF. Cost-Effectiveness Analysis of Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging for Screening Heart Failure Patients Eligible for an Implantable Cardioverter Defibrillator in the USA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(3):361-73. doi: 10.1007/s40258-016-0234-5.
41. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, Mookadam F, Lee H. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):511-8. doi: 10.1586/14779072.2015.1032940.
42. Smith TA, Phyu SM, Akabuogu EU. Effects of administered cardioprotective drugs on treatment response of breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2016;36(1):87-93. PMID: 26722031.
43. Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans VJ. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(4):329-34. doi: 10.1007/s002800050048.
44. Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, Zarifian A, Homaei Shandiz F, Fazlinezhad A. Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. *Cardiology*. 2016;134(1):47-53. doi: 10.1159/000442722.
45. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014;9(5):e96736. doi: 10.1371/journal.pone.0096736.
46. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British journal of cancer*. 2002;86(11):1697-700. doi: 10.1038/sj.bjc.6600346.
47. Dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, da Silva ET, Aragon DC, Junior JS. Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by 123I-mIBG cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(1):256-264. doi: 10.1007/s12350-015-0309-y.
48. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):957-67. doi: 10.1007/s00280-015-2874-9.
49. Stokkel MP, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. *Nucl Med Commun*. 2013;34(1):19-24. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835ae523.
50. Miyazaki T, Zipes DP. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K⁺, low pH, and adenosine. Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Circ Res*. 1990;66(2):289-301. PMID: 2153468.
51. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):610-8. doi: 10.1016/0735-1097(94)00459-4.
52. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T, Masuda I, Kudoh T, Tateno M, et al. Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med*. 1996;37(12):1985. PMID: 8970519.
53. Asghar O, Arumugam P, Armstrong I, Ray S, Schmitt M, Malik R. Individuals with impaired glucose tolerance demonstrate normal cardiac sympathetic innervation using I-123 mIBG scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1262-8. doi: 10.1007/s12350-015-0070-2.
54. Paolillo S, Rengo G, Pagano G, Pellegrino T, Savarese G, Femminella GD, et al. Impact of diabetes on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2395-401. doi: 10.2337/dc12-2147.