

Como Eu Faço a Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca

My Approach to Assess Cardiac Sympathetic Activity

Adriana Soares Xavier de Brito,^{1,2} Jessica Costa Leite,³ Simone Cristina Soares Brandão⁴

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba,³ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁴ Recife, PB – Brasil

Resumo

A inervação simpática desempenha um papel crucial na regulação do fluxo sanguíneo, cronotropismo, dromotropismo, lusitropismo e inotropismo miocárdico. Em várias doenças cardíacas e neurodegenerativas, observam-se alterações no sistema nervoso autônomo. A imagem neuronal cardíaca pode ajudar no entendimento fisiopatológico, no diagnóstico e prognóstico dessas doenças. Neste artigo, apresentamos, de forma clara e objetiva, o passo a passo da cintilografia com mIBG-I123 para avaliação da atividade simpática cardíaca nos principais cenários da prática clínica.

Introdução

O sistema nervoso autônomo (SNA) é funcionalmente subdividido em sistemas simpático (SNS) e parassimpático (SNP) que trabalham juntos no controle da homeostase.¹ O controle do SNA cardíaco é um processo dinâmico, e sua disfunção pode ser intrínseca ou extrínseca. A primeira é decorrente de doenças que afetam diretamente os nervos autônômicos, como o *diabetes mellitus* e as síndromes de insuficiência autônoma. A segunda se manifesta como uma condição secundária a uma doença cardíaca ou sistêmica.²

A doença cardíaca pode causar alterações tanto anatômicas (primárias) quanto funcionais (secundárias) na função autônoma do coração. Estas alterações, por sua vez, podem contribuir para a progressão da doença cardíaca e/ou estar envolvidas na gênese de arritmias.² Além disso, algumas doenças neurodegenerativas podem afetar o SNA. Nesse contexto, a imagem neuronal cardíaca pode ajudar no entendimento fisiopatológico, no diagnóstico e prognóstico dessas doenças.^{3,4} No presente artigo, apresentamos de forma clara e objetiva o passo a passo da cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com o iodo-123 (mIBG-I123) para avaliação da atividade simpática cardíaca nos principais cenários da prática clínica (Figura Central).

Palavras-chave

123-metaiodobenzilguanidina; Frequência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca; Doença de Parkinson.

Correspondência: Adriana Soares Xavier de Brito •

Instituto Nacional de Cardiologia. Rua das Laranjeiras, 374. CEP: 22240-006.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: adrijssoares@hotmail.com

Artigo recebido em 15/02/2024; revisado em 22/02/2024; aceito em 23/02/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Dantas Tavares de Melo

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240009>

Cintilografia cardíaca com mIBG-I123

O coração normal é densamente innervado pelo SNS, e a avaliação da atividade adrenérgica cardíaca de forma não invasiva é possível por meio da cintilografia cardíaca com mIBG-I123, um falso neurotransmissor análogo da guanetidina.⁵ O mIBG foi descoberto no início de 1980 durante uma pesquisa em tumores da medula adrenal, devido à sua estrutura molecular semelhante à norepinefrina (NE). Além disso, o mIBG utiliza os mesmos mecanismos de captação (*uptake-1*) e estocagem da NE nas vesículas neurosecretórias das terminações nervosas pré-sinápticas cardíacas.⁶

Após a estimulação adrenérgica, o mIBG é liberado na fenda sináptica cardíaca. No entanto, diferentemente da NE, ele não é metabolizado pelas enzimas monoamino-oxidase e catecol-orto-metil-transferase, apresenta baixa afinidade pelos receptores pós-sinápticos e não exerce ação farmacológica (Figura 1). Estudos têm demonstrado que a captação cardíaca de mIBG *in vivo* se correlaciona à concentração de NE, representando a inervação do SNS cardíaco em condições fisiológicas e patológicas.⁵ O mIBG-I123 permite a visualização da inervação simpática global e regional do miocárdio ventricular esquerdo através da aquisição de imagens cintilográficas cardíacas, planas e tomográficas (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*).

Como eu faço o exame?

A injeção intravenosa do mIBG-123I é feita em repouso, pelo menos 30 minutos após a administração oral de xarope de iodoeto de potássio ou solução contendo iodo, para bloqueio e proteção da tireoide. Os medicamentos que potencialmente podem interferir na captação de catecolaminas, tais como antidepressivos, antipsicóticos e alguns bloqueadores dos canais de cálcio devem ser suspensos antes do exame.⁷ Por outro lado, os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina não precisam ser descontinuados.⁸

O exame é habitualmente realizado em gama-câmaras tomográficas, equipadas com colimadores de furos paralelos, de alta resolução e baixa energia, utilizando uma janela simétrica de 20% centrada no fotopico do iodo-123 de 159 keV e uma matriz de 128 x 128. Cerca de 15 a 20 minutos e 3 a 4 horas após a administração do mIBG-123I (com uma atividade de 185 a 370 MBq ou 5 a 10 mCi), são obtidas imagens planares em projeção anterior, além de tomográficas (SPECT) do tórax, enquanto o paciente permanece em

Figura Central: Como Eu Faço a Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2024;37(1):e20240009

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography.

decúbito dorsal, com o braço esquerdo levantado acima do tórax.⁷ Embora as imagens SPECT sejam opcionais, elas auxiliam na avaliação da atividade simpática miocárdica regional e podem ser comparadas com as imagens da cintilografia de perfusão miocárdica para avaliação de áreas perfundidas, mas desnervadas (*mismatch*), que são mais suscetíveis a arritmias.⁹

Nas imagens planares anteriores de tórax, avaliamos a relação entre a captação de mIBG-123I no coração e no mediastino (C/M) e a taxa de clareamento miocárdico (taxa de washout - TW). A relação C/M precoce e tardia é calculada através da média de contagens por pixel em regiões de interesse desenhadas no mediastino superior (7x7 pixels) e no coração como um todo (Figura 2). A relação C/M precoce representa a integridade dos terminais nervosos pré-sinápticos e a densidade dos receptores β -adrenérgicos. Já a relação C/M tardia combina informações da função neural, incluindo captação, liberação e estocagem da NE nas vesículas pré-sinápticas. A TW, por sua vez, reflete o tônus adrenérgico cardíaco.¹⁰ A TW do radiotraçador é calculada através da fórmula: $TW = [(C - M \text{ precoce}) - (C - M \text{ tardio})] / (C - M \text{ precoce}) \times 100 (\%)$, que pode ser corrigida pelo fator de decaimento do iodo-123 (fator de 1,21, caso o intervalo de tempo entre as imagens precoces e tardias sejam de 3 horas e 45 minutos, por exemplo).⁷

Os valores normais da relação C/M variam de 1,8 a 2,8, com uma média aproximada de $2,2 \pm 0,3$ nas imagens tardias. O valor médio da TW de controles normais é cerca de $10 \pm 9\%$. A variabilidade intra e interobservador dessas medidas é inferior a 5%. Vale destacar que, quanto menor a relação C/M e maior a TW, pior é a atividade simpática cardíaca.⁸

As imagens tomográficas (SPECT) são obtidas com 60 projeções, cada uma com duração de 30 segundos, cobrindo um arco de 180° armazenadas em matriz 64 x 64. Essas imagens são usadas para análise e quantificação da distribuição global e segmentar do mIBG-123I no miocárdio ventricular esquerdo, de forma visual semiquantitativa nos três eixos tomográficos (eixo curto, eixo longo vertical e eixo longo horizontal).

Aplicações clínicas

A cintilografia cardíaca com mIBG-123I pode ser útil em vários cenários clínicos (Tabela 1), sendo usada com mais frequência na insuficiência cardíaca (IC) e como auxiliar no diagnóstico de doenças neurodegenerativas.

Seu uso na IC

O coração do paciente com IC, quando exposto cronicamente a concentrações elevadas de NE circulante, tende a desenvolver um bloqueio na função responsiva dos receptores agonistas β -adrenérgicos.¹¹ Diversos mecanismos podem contribuir para esse fenômeno, como o *downregulation* dos receptores β -adrenérgicos, não acoplamento dos subtipos de β -receptores, *upregulation* da enzima β -adrenoreceptor quinase, aumento da atividade da proteína G e redução da atividade da adenilciclase. O próprio remodelamento ventricular, que envolve hipertrofia e apoptose dos miócitos provocados pela NE, está associado à reexpressão dos genes fetais com consequente *downregulation* dos genes adultos. Isto demonstra que a estimulação adrenérgica crônica direta dos receptores β -adrenérgicos nos miócitos e fibroblastos é cardiotoxica, contribuindo para diversas mudanças bioquímicas e estruturais na IC (Figura 3).^{11,12}

Terminal Nervoso Simpático

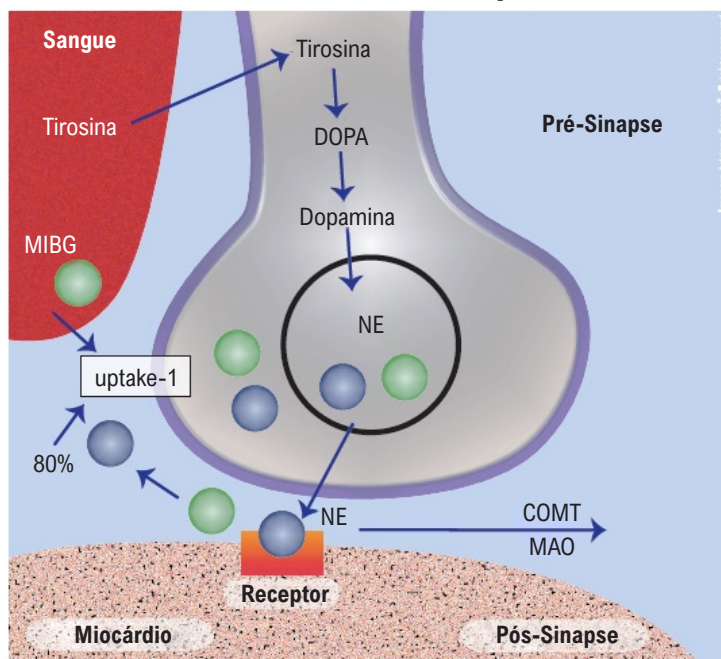


Figura 1 – Imagem representativa da captação e liberação da metaiodobenzilguanidina (mIBG) nas terminações nervosas sinápticas cardíacas pelos receptores uptake-1 de forma similar a norepinefrina (NE). DOPA: L-Dopa; COMT: Catecol-O-Metiltransferase; MAO: Monoaminoxidase. Fonte: Acervo pessoal dos autores.

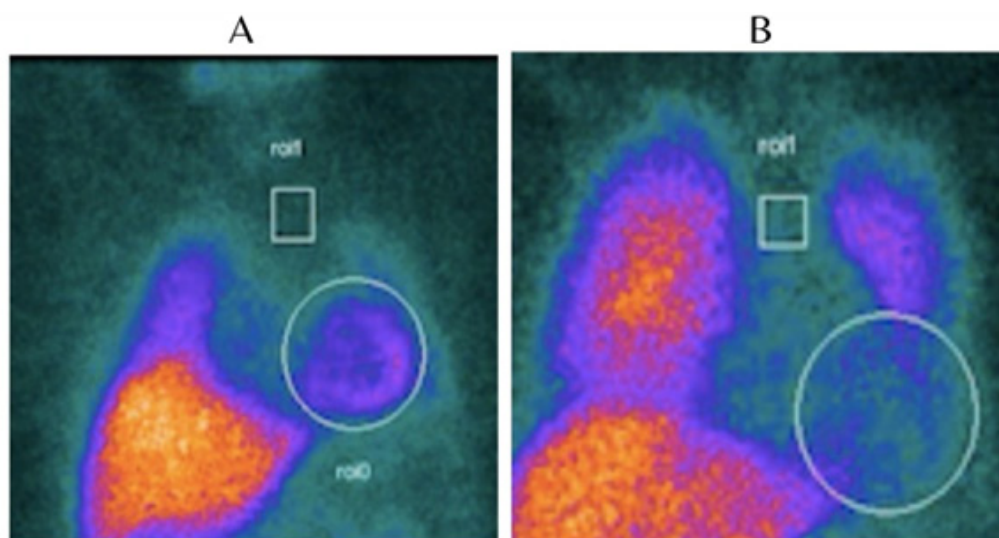


Figura 2 – Cintilografia cardíaca com mIBG-123. Em A: imagem planar tardia de tórax anterior demonstrando padrão normal de captação de mIBG-123 no miocárdio do ventrículo esquerdo (VE), com áreas de interesse desenhadas sobre o VE (círculo) e o mediastino superior (retângulo) para cálculo da relação coração/mediastino (C/M); em B: imagem de um paciente com insuficiência cardíaca (IC) com hipocaptação acentuada de mIBG-123 em topografia de VE (círculo) e índice C/M muito reduzido, indicativo de hiperatividade simpática cardíaca. Fonte: Acervo pessoal dos autores.

Tabela 1 – Principais aplicações clínicas da cintilografia cardíaca com mIBG-123.

Cenários clínicos	Estabelecidos	Potenciais
ICFER	Estratificação de risco, independentemente de outros parâmetros, avaliação de progressão de IC, eventos arrítmicos e mortalidade cardíaca total até 2 anos. Identificação de um subgrupo de baixo risco para eventos cardíacos e morte. Seguimento clínico de terapias médicas indicadas nas diretrizes.	Identificar os pacientes mais prováveis a se beneficiarem da TRC ou DAVE. Guiar o tratamento de pacientes com DAVE: ponte para transplante, possível explante. Marcador substituto para avaliar benefício de novas terapias médicas e dispositivos.
ICFEp	Subanálises de estudos maiores mostram capacidade de estratificação de risco similar àquela vista em pacientes com ICFER.	Identificar pacientes que podem ser de maior risco do que aquele aparentado clinicamente.
Arritmias associadas à IC	Estratificação de risco para arritmias ventriculares letais ou potencialmente letais até 2 anos. Identificação de pacientes de muito baixo risco de eventos arrítmicos letais até 2 anos.	Refinar critérios de indicação para pacientes que se beneficiarão de CDI. Ajudar a identificar pacientes que não mais necessitarão de CDI, em fim de vida da bateria ou com quadro de infecção do dispositivo.
Condições arrítmicas primárias	Identificação de pacientes de risco a desfechos piores, incluindo eventos arrítmicos e mortalidade total.	Melhorar entendimento da fisiopatologia das condições arrítmicas primárias. Guiar conduta de pacientes com condições arrítmicas primárias.
Transplante cardíaco	Acompanhar reinervação cardíaca após transplante.	Identificar pacientes mais prováveis de terem complicações após transplante, incluindo rejeição e transplante por DAC.
Doença cardíaca isquêmica	Avaliação da área de risco em pacientes com síndromes coronárias agudas. Estratificação de risco de pacientes com miocárdio hibernante.	Guiar conduta de pacientes com síndromes coronárias agudas. Guiar conduta de pacientes após evento isquêmico. Memória isquêmica.
Diabetes mellitus	Identificação de anormalidades autonômicas cardíacas, incluindo pacientes sem manifestações extracardíacas.	Identificar pacientes de maior risco clínico do que o aparente, auxiliando o diagnóstico e orientando tratamentos apropriados.
Cardiotoxicidade por quimioterápico	Identificar e quantificar lesão cardíaca em pacientes sob estes tratamentos.	Guiar conduta quimioterápica. Melhorar entendimento da fisiopatologia de toxicidade por fármacos.
Doenças neurodegenerativas	Diagnóstico diferencial de tremores (parkinsonismo). Ajudar no diagnóstico da DP e na diferenciação entre demência de Alzheimer e por corpos de Lewy. Identificar e quantificar lesão autonômica cardíaca.	Definição de conduta.
Doença de Chagas	Identificar e quantificar lesão autonômica cardíaca. Identificação de pacientes de risco a desfechos piores, incluindo eventos arrítmicos e mortalidade total.	Guiar tratamento.
Síndrome de Takotsubo	Identificar e quantificar lesão autonômica cardíaca.	Guiar tratamento. Melhorar entendimento da fisiopatologia.
Cardiomiopatias	Diagnóstico precoce. Estratificação de risco cardiovascular.	Guiar tratamento. Melhorar entendimento da fisiopatologia da doença.

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DAC: doença arterial coronária; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; ICFEp: IC com fração de ejeção preservada; ICFER: IC com fração de ejeção reduzida; mIBG-123I: metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DP: doença de Parkinson. Adaptada de JCS Joint Working Group e da diretriz brasileira de cardiologia nuclear.⁸

Devido a essas mudanças, a cintilografia cardíaca com mIBG-123 na IC é caracterizada pela captação miocárdica reduzida do radiotraçador e aceleração da TW quando comparada à de indivíduos saudáveis.^{5,13} Vários estudos têm demonstrado que a relação C/M diminuída, bem como a TW elevada, são fatores preditivos independentes de desfechos adversos cardíacos, como morte, progressão da IC e arritmia ventricular, em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Esse prognóstico é ainda mais robusto que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a

classe funcional pela *New York Heart Association* (NYHA), o tamanho do ventrículo esquerdo (VE) e os valores de NE plasmática.^{14,15}

Os resultados do ensaio clínico ADMIRE-HF, prospectivo e multicêntrico, revelaram que os pacientes portadores de IC com classe funcional II ou III da NYHA, com relação C/M inferior a 1,6 apresentaram uma taxa de morte cardíaca de 19,1% em comparação com 1,8% no grupo com valores acima de 1,6, um valor preditivo negativo para esses desfechos em dois anos, atingindo 98,8%.¹⁶

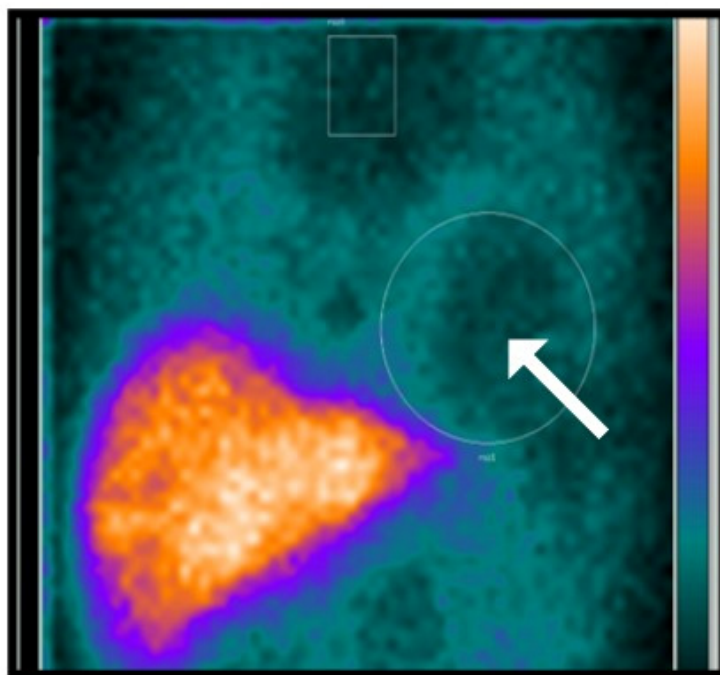


Figura 3 – Imagem planar tardia da cintilografia cardíaca com mIBG-I123. Observa-se hipocaptação acentuada do radiotraçador em topografia do ventrículo esquerdo (círculo). A relação tardia da captação de mIBG-I123 entre o coração e o mediastino foi de 1,21 e a taxa de washout de 42%, indicando hiperatividade simpática cardíaca. Fonte: Acervo pessoal dos autores.

No que tange à avaliação terapêutica da disfunção ventricular, numerosas pesquisas que utilizaram a cintilografia cardíaca com mIBG-I123 demonstraram que o uso de betabloqueadores, IECA e espinolactona podem melhorar expressivamente a atividade do SNS cardíaco.^{15,17,18} Estudos também evidenciaram que o uso de carvedilol nos pacientes com IC resultou em melhorias na captação cardíaca e a TW de mIBG-I123, a FEVE, os volumes sistólico e diastólico do VE, a classe funcional, e na redução significativa dos níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Esses resultados sugerem que o uso de carvedilol pode contribuir para a melhoria da disfunção adrenérgica e do remodelamento ventricular.¹⁴

Em relação ao uso de dispositivos intracardíacos, uma pesquisa demonstrou que a terapia de ressincronização biventricular (TRC) resultou em um aumento na captação precoce e tardia de mIBG-I123, evidenciando uma melhora significativa na atividade do SNS cardíaco em pacientes com IC após o implante desse tipo de marca-passo. Essa descoberta sugere que este pode ser o mecanismo potencial dos benefícios observados nos grandes estudos sobre morbidade e mortalidade na TRC.¹⁹ Além disso, um estudo brasileiro destacou que a cintilografia cardíaca com mIBG-I123 pode auxiliar no refinamento dos critérios de indicação para a TRC. Pacientes com IC grave e uma relação C/M tardia inferior a 1,36 apresentaram menor probabilidade de resposta favorável à TRC.^{20,21}

Alguns autores também correlacionaram a denervação adrenérgica na cintilografia à morte súbita em pacientes com disfunção ventricular esquerda, mesmo naqueles com disfunção leve e classe funcional I da NYHA. As alterações do SNS

também foram identificadas como preditores independentes de recorrência de taquicardia e fibrilação ventricular nos pacientes com história prévia destas arritmias. Conclui-se, portanto, que a cintilografia cardíaca com mIBG-I123 pode ser uma boa opção para *screening* de pacientes com alto risco de morte súbita.^{21,22}

Além das indicações acima descritas, outras aplicações estão destacadas na Tabela 1.

Seu uso no parkinsonismo e no diagnóstico diferencial do tipo de demência

A doença de Parkinson (DP) é a doença neurodegenerativa mais comum que causa parkinsonismo. Caracteriza-se pelo acometimento de neurônios dopaminérgicos e não dopaminérgicos, evidenciando-se pela agregação anormal de α -sinucleína na substância negra compacta, formando inclusões intracitoplasmática neuronal, conhecidas como corpos de Lewy. Apesar de já existirem critérios diagnósticos consensuais para DP e outras doenças neurodegenerativas que apresentam parkinsonismo, como a paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas e degeneração corticobasal, um diagnóstico preciso desses distúrbios continua a ser um grande desafio para os neurologistas.²³

Pesquisas têm demonstrado uma redução na captação cardíaca de mIBG-I123 em pacientes afetados por doenças com inclusão de corpos de Lewy, como a DP^{24,25} e a própria demência por corpos de Lewy (DLB). A avaliação da inervação simpática miocárdica pela cintilografia cardíaca com mIBG-I123 é útil em

diferenciar DP de outras causas de parkinsonismo, incluindo os tremores essenciais, bem como diferenciar a DLB da doença de Alzheimer.²⁶

A neurodegeneração dependente da α -sinucleína na DP afeta os neurônios autonômicos pré e pós-ganglionares, prejudicando a captação cardíaca de mIBG-I123. Em contrapartida, em outras doenças como a atrofia de múltiplos sistemas, em que a insuficiência autonômica é predominantemente pré-ganglionar, a captação cardíaca de mIBG-I123 permanece preservada. Um estudo *post-mortem* mostrou uma significativa diminuição no número de axônio imunorreativos da tirosina hidroxilase, um marcador para axônios simpáticos do coração, na DP e na DLB. Esse achado corroboram com os resultados que indicam uma redução na captação cardíaca de mIBG-I123 nessas doenças, apresentando valores muito baixos dos índices C/M precoce e tardia, e demonstrando alta sensibilidade e especificidade do método (em torno de 90%), mesmo nos estágios iniciais da doença.^{26,27}

Em um estudo brasileiro, Leite et al. avaliaram pacientes com DP de início esporádico, sem disautonomia clinicamente definida, e observaram que a captação cardíaca de mIBG-I123 nas imagens SPECT foi baixa ou ausente em todos os pacientes, concluindo que o exame foi capaz de identificar alterações da neurotransmissão simpática cardíaca em pacientes com DP, mesmo sem sintomas de disautonomia.²⁷

Atualmente a cintilografia cardíaca com mIBG-I123 já é recomendada (nível A) pela *European Federation of Neurological Societies* e pela força-tarefa da *Movement Disorder Society* para o diagnóstico diferencial das síndromes com parkinsonismo.²⁸

Exemplos ilustrativos da prática clínica

Caso 1: Homem, 66 anos, ICFER (classe funcional III da NYHA), cardiopatia isquêmica, com queixa de cansaço e palpitações. Ecocardiograma com FEVE de 37%, BNP de 2180 pg/mL e com episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao holter de 24 horas. Realizou cintilografia cardíaca com mIBG-I123 (Figura 3) que indicou um comprometimento acentuado da inervação simpática miocárdica, denotando pior

prognóstico e maior risco de arritmias ventriculares fatais. O paciente foi encaminhado para implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) e, seis meses após o procedimento, recebeu choques apropriados do dispositivo.

Caso 2: Mulher, 42 anos, doença de Chagas na fase indeterminada, com queixa de lipotímia. Ecocardiograma com FEVE de 63% (Simpson); holter de 24h que mostrou ectopias ventriculares frequentes e episódios curtos de TVNS. Realizou cintilografia cardíaca com mIBG-I123 e de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m (Figura 4) que revelou tecido miocárdico denervado com perfusão normal (*mismatch*), sugerindo maior risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais.

Caso 3: Mulher, 62 anos, jornalista, procurou o neurologista devido a leve rigidez matinal do membro superior direito. Negava outros sintomas ou doenças crônicas. Encaminhada para o exame de cintilografia cardíaca com mIBG-I123 (Figura 5) para investigação de DP. O exame revelou grave comprometimento da inervação simpática miocárdica, achados característicos na DP.

Considerações finais

A cintilografia com mIBG-I123 proporciona uma perspectiva detalhada sobre o estado da inervação simpática cardíaca, refinando a estratificação do risco cardiovascular e facilitando o diagnóstico precoce de cardiopatias e doenças neurodegenerativas. No entanto, aprimoramentos na experiência clínica são essenciais para otimizar os valores preditivos positivos e negativos deste método, o que permitirá uma melhor distinção entre pacientes de baixo e alto risco cardiovascular. Além disso, a escassez de dados sobre custo-efetividade e a limitada disponibilidade em ambientes clínicos representam desafios significativos para sua implementação em larga escala.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brito ASX, Leite JC, Brandão SCS.

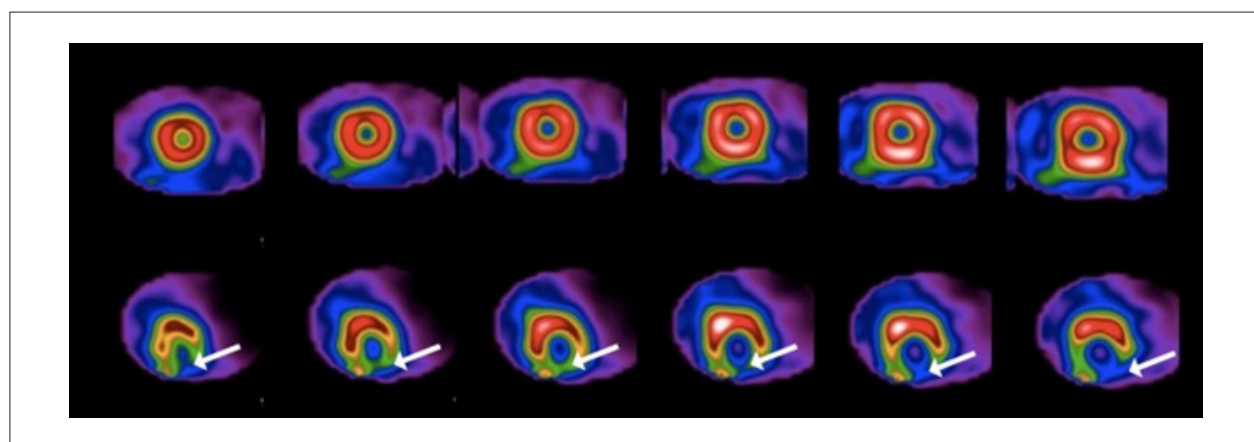


Figura 4 – Cintilografia cardíaca com mIBG-I123 (fileira inferior) e de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m (fileira superior). As imagens SPECT do curto eixo mostram um padrão *mismatch* entre perfusão/inervação simpática do miocárdio ventricular esquerdo, com perfusão normal e hipocaptação acentuada do mIBG-I123 nos segmentos apicais, inferiores e inferolaterais (setas), sugestivo de tecido miocárdico denervado nestas regiões. Fonte: Acervo pessoal dos autores.

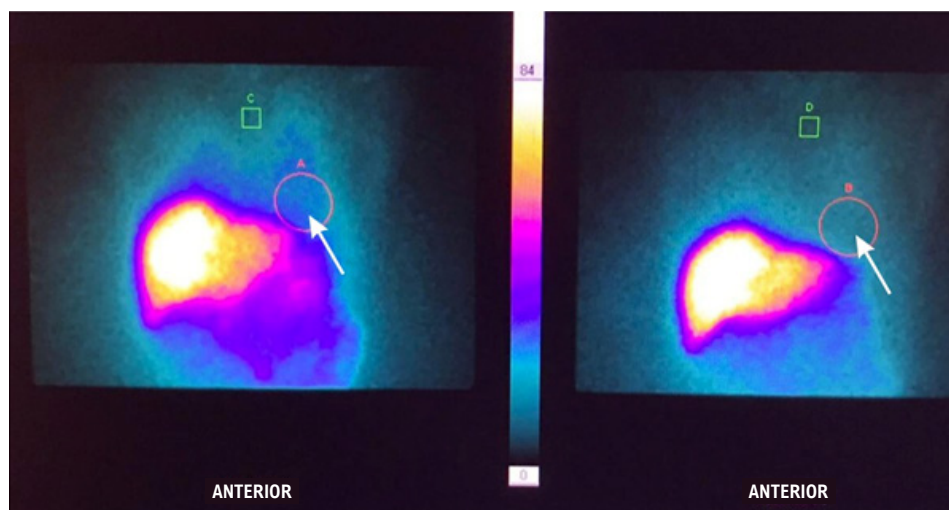


Figura 5 – Imagem planar da cintilografia cardíaca com MIBG-123. Observa-se hipocaptção acentuada do radiotraçador em topografia cardíaca (seta). A relação da captação de MIBG-123 entre o coração e o mediastino foi de 1,31 (precocoe) e 1,23 (tardia). A taxa de washout foi 35%. Esses dados sugerem comprometimento grave da inervação simpática miocárdica, característicos na doença de Parkinson. Fonte: Acervo pessoal dos autores.

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.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Gibbons CH. Basics of Autonomic Nervous System Function. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:407-18. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8.
2. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189-206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
3. Brito AX, Glavam A, Bronchtein AI, Rosado-de-Castro PH. Autonomic Innervation Evaluation in Cardiac Disease. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021;34(6):702-13. doi: 10.36660/ijcs.20200171.
4. Leite J, Brandão S. Assessment of Cardiac Sympathetic Activity by Nuclear Medicine: Many Clinical Benefits but Weak Recommendation. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021;34(6):714-6. doi: 10.36660/ijcs.20210213.
5. Carrió I. Cardiac Neurotransmission Imaging. *J Nucl Med*. 2001;42(7):1062-76.
6. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalf V, Gross MD, Sisson JC, et al. The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-[I-131] Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. *J Nucl Med*. 1983;24(8):672-82.
7. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, et al. Proposal for Standardization of 123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Cardiac Sympathetic Imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802-12. doi: 10.1007/s00259-010-1491-4.
8. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):325-429. doi: 10.36660/abc.20200087.
9. Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Pinheiro MVT, Camargo GC, Siqueira FPR, Oliveira RS, et al. Autonomic Denervation, Myocardial Hypoperfusion and Fibrosis May Predict Ventricular Arrhythmia in the Early Stages of Chagas Cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2023;30(6):2379-88. doi: 10.1007/s12350-023-03281-9.
10. Agostini D, Carrió I, Verberne HJ. How to Use Myocardial 123I-MIBG Scintigraphy in Chronic Heart Failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(4):555-9. doi: 10.1007/s00259-008-0976-x.
11. Flotats A, Carrió I. Cardiac Neurotransmission SPECT Imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(5):587-602. doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.07.007.
12. Liang CS, Fan TH, Sullebarger JT, Sakamoto S. Decreased Adrenergic Neuronal Uptake Activity in Experimental Right Heart Failure. A Chamber-Specific Contributor to Beta-Adrenoceptor Downregulation. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1267-75. doi: 10.1172/JCI114294.
13. Knuuti J, Sipola P. Is it Time for Cardiac Innervation Imaging? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;49(1):97-105.
14. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, et al. Evaluation of Cardiac Sympathetic Nerve Activity and Left Ventricular Remodelling in Patients with Dilated Cardiomyopathy on the Treatment Containing Carvedilol. *Eur Heart J*. 2007;28(8):989-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehm048.
15. Henneman MM, Bax JJ, van der Wall EE. Monitoring of Therapeutic Effect in Heart Failure Patients: A Clinical Application of 123I MIBG Imaging? *Eur Heart J*. 2007;28(8):922-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehl325.

16. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
17. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Effect of Spironolactone on Cardiac Sympathetic Nerve Activity and Left Ventricular Remodeling in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):574-81. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02855-3.
18. Fujimoto S, Inoue A, Hisatake S, Yamashina S, Yamashina H, Nakano H, et al. Usefulness of 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Predicting the Effectiveness of Beta-Blockers in Patients with Dilated Cardiomyopathy from the Standpoint of Long-Term Prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(10):1356-61. doi: 10.1007/s00259-004-1557-2.
19. Gould PA, Kong G, Kalf V, Duffy SJ, Taylor AJ, Kelly MJ, et al. Improvement in Cardiac Adrenergic Function Post Biventricular Pacing for Heart Failure. *Europace*. 2007;9(9):751-6. doi: 10.1093/europace/eum081.
20. 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.
21. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 MIBG Imaging and Heart Rate Variability Analysis to Predict the Need for an Implantable Cardioverter Defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(2):121-31. doi: 10.1067/mnc.2003.2.
22. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Li HL, Kawamura M, Asano T, et al. The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. *J Nucl Med*. 2009;50(1):61-7. doi: 10.2967/jnumed.108.055194.
23. Yoshita M. Differentiation of Idiopathic Parkinson's Disease from Striatonigral Degeneration and Progressive Supranuclear Palsy Using Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy. *J Neurol Sci*. 1998;155(1):60-7. doi: 10.1016/s0022-510x(97)00278-5.
24. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(2):189-94. doi: 10.1136/jnnp.67.2.189.
25. Watanabe H, Ieda T, Katayama T, Takeda A, Aiba I, Doyu M, et al. Cardiac (123)I-Meta-Iodobenzylguanidine (MIBG) Uptake in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(6):781-3. doi: 10.1136/jnnp.70.6.781.
26. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound Cardiac Sympathetic Denervation Occurs in Parkinson Disease. *Brain Pathol*. 2005;15(1):29-34. doi: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00097.x.
27. Leite MA, Nascimento OJ, Pereira JS, Amaral C, Mesquita CT, Azevedo JC, et al. Cardiac 123I-MIBG Uptake in de Novo Brazilian Patients with Parkinson's Disease Without Clinically Defined Dysautonomia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):430-4. doi: 10.1590/0004-282x20140042.
28. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons