Parte 2: Outras doenças cardiovasculares

Medicina nuclear nas doenças não-coronárias

José Soares Junior[1], Carlos A. Buchpiguel[2,3,4], Maria Clementina Pinto Giorgi[1]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(3):334-47
RSCESP (72594)-1796

Diferentes exames de medicina nuclear podem ser utilizados para a avaliação de doenças cardiovasculares não-coronárias. Neste artigo foram discutidos a ventriculografia radioisotópica (*gated blood pool*), a cintilografia cardíaca com gálio-67 e a cintilografia com MIBG (meta-iodo-benzil-guanidina). A ventriculografia radioisotópica permite a avaliação funcional dos ventrículos esquerdo e direito, com obtenção de valores precisos e reprodutivos de fração de ejeção, importante para decisões terapêuticas e acompanhamento evolutivo em diversas afecções cardiovasculares, como nas cardiomiopatias e cardiopatias congênitas. A cintilografia com gálio-67 constitui um método não-invasivo importante para a avaliação de processos inflamatórios cardíacos e da cavidade e arcabouço torácicos. A técnica permite o diagnóstico de miocardites em geral e a avaliação da eficácia terapêutica. O diagnóstico de processos inflamatório/infecciosos na cavidade torácica e de osteomielite de esterno após manipulação cirúrgica também pode ser avaliado por meio dessa técnica.. A cintilografia com MIBG marcada com I-123 ou I-131 permite a avaliação da atividade adrenérgica simpática cardíaca, importante fator prognóstico em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada.

Muitas outras técnicas de medicina nuclear, quer sejam tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET), podem ser utilizadas na avaliação de doenças cardiovasculares, como a imunocintilografia, que utiliza anticorpos monoclonais antimiosina marcados com In-111 ou anticorpos antigranulócitos, que contribuem para o diagnóstico de miocardites e endocardites, respectivamente. A cardiologia nuclear é a única técnica de imagem com sensibilidade suficiente para avaliar processos que ocorrem em concentrações picomolares no coração humano. As pesquisas de novos ra-

Role of nuclear medicine in noncoronary diseases

Different isotopic techniques may be used to assess noncoronary cardiovascular diseases. Radionuclide ventriculography, Gallium-67 cardiac scintigraphy and MIBG scintigraphy will be discussed in this review. Right and left ventriculography (gated blood pool) provides accurate and reproducible ejection fraction values, which is important when choosing therapies and in the follow-up of different cardiovascular diseases, such as cardiomyopathies and congenital heart diseases. Gallium-67 cardiac scintigraphy is an important non-invasive method to evaluate inflammatory phenomena within the myocardium, enabling the diagnosis of myocarditis and the assessment of therapy efficacy. It may also be used to diagnose inflammatory/infectious processes in the thorax and sternal osteomyelitis after surgical manipulation. I-123 or I-131 MIBG scintigraphy assesses adrenergic presynaptic activity, an important prognostic factor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

Many other nuclear medicine techniques using different tracers for SPECT and PET, may be used in the evaluation of cardiac diseases, such as immunoscintigraphy, which uses indium-111 anti-myosin monoclonal antibodies or antigranulocyte antibodies, which contribute for the diagnosis of myocarditis and endocarditis, respectively. Nuclear cardiology is the only imaging technique susceptible enough to evaluate processes with picomolar concentrations in the human heart. Nuclear medicine techniques for molecular imaging of the myocardium may provide valuable insights into the pathophysiology, severity, management, response to treatment and prognosis of heart failure patients.

Key words: Radionuclide ventriculography. Heart failure. Gallium-67. Myocarditis. Sympathetic nervous system.

diofármacos avançam dia a dia e técnicas de medicina nuclear para imagem molecular do miocárdio poderão trazer em futuro breve informações valiosas sobre fisiopatologia, gravidade, condução, resposta ao tratamento e prognóstico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.
Descritores: Ventriculografia radioisotópica. Insuficiência cardíaca. Gálio-67. Miocardite. Sistema nervoso simpático.

[1] Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP) – São Paulo, SP.
[2] Departamento de Radiologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.
[3] Setor de Medicina Nuclear – Hospital do Coração (HCor) – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo, SP.
[4] Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Di Diagnósticos por Imagem) – São Paulo, SP.
Endereço para correspondência:
José Soares Junior – Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular – Instituto do Coração (InCor/HC-FMUSP) – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – São Paulo, SP – CEP 05403-900

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Princípios

A insuficiência cardíaca representa uma falência dos ventrículos em bombear o sangue de forma satisfatória em cada ciclo cardíaco. Essa falência pode refletir uma falha da musculatura cardíaca, que pode ser regional (insuficiência coronária) ou difusa (miocardiopatia). Assim, justifica-se o emprego de métodos que permitam estimar quantitativamente essa função muscular com a melhor e maior exatidão e precisão possíveis.

A cintilografia permite avaliar a função contrátil de ambos os ventrículos, seja em condição de repouso ou mesmo sob condições de tipos diferentes de estresse (físico ou farmacológico). Duas técnicas básicas de estudo podem ser empregadas:

1. estudos de primeira passagem, que compreendem a análise da primeira passagem de um bolo de material radioativo pelas estruturas vasculares e câmaras cardíacas[1]; e
2. estudos de equilíbrio, realizados quando ocorre o equilíbrio de um radiofármaco de *pool* sanguíneo no compartimento intravascular[2].

Cada técnica apresenta suas vantagens e desvantagens. O estudo de primeira passagem necessita de certo rigor e precisão técnica para a perfeita aquisição de imagens e posterior análise. A vantagem principal é que essa técnica permite estabelecer quantitativamente a função dos ventrículos direito e esquerdo e não depende da administração de agente de localização predominantemente intravascular.

Apesar de as técnicas apresentarem características de aquisição e processamento distintos, o tipo de informação fornecida é muito semelhante.

O modo de disponibilização dos dados pode fazer com que as imagens planas sejam apresentadas de forma estática (análise anatômica) ou dinâmica, na forma de cine, em que se permite avaliar as incursões das diferentes paredes ventriculares nas diversas fases do ciclo cardíaco.

A análise quantitativa baseia-se no tratamento estatístico das imagens adquiridas e digitalizadas. A quantificação das funções global e regional cardíaca não se baseia em formulações geométricas, e sim na variação de contagem no interior dos ventrículos, que, por sua vez, é proporcional à variação volumétrica dos mesmos no ciclo cardíaco. Uma das variáveis mais importantes calculadas pelo método cintilográfico é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Por definição, fração de ejeção é calculada dividindo-se o volume ejetado pelo volume diastólico do ventrículo. Para se estimar os respectivos volumes diastólico e sistólico, deve-se primeiramente selecionar os quadros que representam a diástole máxima e a sístole máxima na média de ciclos cardíacos adquiridos. Uma vez selecionados, deve-se desenhar regiões de interesse nas imagens digitais, que contornam na totalidade o ventrículo a ser analisado. O computador fornece então o número total de contagens representadas por essa

região de interesse e que irão traduzir a distribuição de contagens nos eixos x, y e z. Como habitualmente se utilizam marcadores de *pool* sanguíneo, dentre os quais hemácias marcadas com tecnécio-99m, o número de contagens total representa o volume de sangue contido naquela estrutura. Um fator que certamente pode influenciar nos resultados é a definição da diástole máxima e da sístole máxima. Caso se defina uma imagem que não represente o ponto de enchimento máximo ventricular, podem-se obter falsos valores de fração de ejeção. Taxa expressiva de arritmias pode certamente comprometer a confiabilidade do teste para a análise quantitativa. Igualmente, pobre rendimento de marcação pode também induzir resultados menos confiáveis no cálculo da fração de ejeção.

Existe certa variabilidade quando os valores normais são comparados entre os diferentes laboratórios. Habitualmente, valores abaixo de 50% devem ser considerados anormais[3]. No entanto, recomenda-se que cada laboratório padronize seus valores de normalidade, com seu próprio grupo controle e com utilização de equipamento, técnica e programas próprios.

Tão importante quanto a função sistólica é o calculo do índice de função diastólica[4]. Cerca de 40% dos casos de insuficiência cardíaca podem mostrar apenas alteração da função diastólica, sem que os mesmos apresentem alteração da fração de ejeção. Em certas miocardiopatias pode ocorrer aumento progressivo do volume diastólico final no sentido de compensar perdas de inotropismo e reduções do volume sistólico. Em algumas situações, o aumento do volume diastólico é maior que a queda do volume sistólico, promovendo valores normais da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, quando na realidade já existe comprometimento do inotropismo. A ventriculografia permite estimar o grau de comprometimento da complacência ventricular, calculando o pico de enchimento ventricular (***peak filling rate***), que ocorre na primeira fase de enchimento ventricular. Isso pode ser estimado calculando a derivada e o ***slope*** da curva de enchimento ventricular. Os indivíduos normais apresentam valores superiores a 2,5 volumes diastólicos por segundo. Entretanto, é muito importante que cada laboratório padronize os valores normais para as diferentes faixas etárias e para ambos os sexos.

Indicações clínicas

Insuficiência coronária

Embora o método possa se utilizado para diagnóstico de insuficiência coronária, empregando análises em condição de repouso e estresse (físico ou farmacológico), a difusão e a praticidade da ecocardiografia, associada a sua maior disponibilidade, vêm limitando a frequência de realização da ventriculografia radioisotópica com esse propósito[5].

Para o diagnóstico de insuficiência coronária, um ou mais dos seguintes achados têm que estar presentes: queda ou ausência de incremento em 5 pontos porcentuais da fração de ejeção global em exercício em comparação com o valor obtido em repouso, e alteração da contratilidade tanto regional como segmentar. Embora a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo seja um sinal bastante sensível (sensibilidade = 90%), sua especificidade é relativamente baixa (60%), pois outros tipos de miocardiopatias podem igualmente mostrar esse tipo de comportamento[6]. Por essa razão, para melhor definição diagnóstica deve-se analisar a piora da contratilidade regional, pois esse achado tem valor especifico muito maior. Além de sua utilização para finalidade diagnóstica, reconhece-se seu valor do ponto de vista prognóstico[7]. Um paciente que, após evento isquêmico agudo, apresente fração de ejeção de 30% ou menos tem chance 9 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca grave e óbito. Igualmente, fração de ejeção inferior a 40% no período pré-alta hospitalar está associada a maior taxa de eventos coronários futuros e óbito. Estudos do *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI 2) demonstraram que a ventriculografia radioisotópica possui, ainda, importante valor prognóstico, de acordo com o valor obtido de fração de ejeção calculado[8]. A taxa de eventos coronários futuros aumentou 38% quando a fração de ejeção mostrou-se abaixo de 30%.

Outras cardiopatias

A ventriculografia radioisotópica pode ser utilizada também para avaliar a repercussão das funções sistólica e diastólica em outros tipos de cardiopatias.

Uma indicação seria na determinação da falência ventricular esquerda em paciente que se apresenta com dispneia. Quando os achados clínicos não permitem diferenciar comprometimento pulmonar e comprometimento cardíaco, a ventriculografia pode facilmente afastar a possibilidade de comprometimento funcional ventricular. Quando, por exemplo, se observa uma câmara ventricular direita dilatada com certo grau de disfunção deve-se considerar a possibilidade de doença pulmonar associada. Doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou hipertensão pulmonar primária podem levar a sobrecarga pressórica do ventrículo direito e causar insuficiência de ventrículo direito.

Outra atual indicação da ventriculografia é na avaliação do efeito de cardiotoxicidade pelo uso de quimioterápicos (por exemplo, doxorrubicina) para tratamento de câncer[9]. A ventriculografia pode ser empregada para selecionar pacientes que podem receber drogas potencialmente cardiotóxicas

e evitar que pacientes com certo grau de déficit funcional recebam tais drogas, ao mesmo tempo que o método se mostra útil em acompanhar pacientes que recebem tais drogas no sentido de monitorar o efeito de cardiotoxicidade.

Quando a dose de doxorrubicina for inferior a 550 mg/m², a probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade é muito pequena. Alguns oncologistas e mesmo cardiologistas toleram uma queda da fração de ejeção até 45% antes de substituí-la por outra droga.

A terceira indicação seria na avaliação funcional de diferentes miocardiopatias, que podem ser divididas em dilatadas, hipertróficas e restritivas. A ventriculografia pode ser empregada para quantificar o grau de comprometimento funcional das câmaras cardíacas, estabelecer o prognóstico, e determinar o efeito de drogas.

No caso de miocardiopatias dilatadas, o padrão normalmente visualizado é de aumento de átrios e ventrículos, com déficit funcional de ambos os ventrículos (Figura 1). Naturalmente, podem ocorrer exceções, dentre as quais destaca-se a miocardiopatia chagásica. Pode ocorrer, por vezes, apenas envolvimento de câmaras esquerdas, sem que se perceba comprometimento de câmaras direitas.

A miocardiopatia hipertrófica caracteriza-se basicamente por um ventrículo hipertrofiado, sem dilatação, em que se visualiza fração de ejeção normal ou aumentada. Normalmente, o que mais pode ser considerado característico é o comprometimento da função diastólica, ou melhor, da complacência ventricular. Além de o pico de enchimento diastólico estar reduzido, o tempo para o pico de enchimento diastólico (*time to peak filling rate*) está também prolongado em comparação com os valores normais.

Nos casos de miocardiopatia restritiva, o ventrículo esquerdo pode estar normal em dimensão, porém se observa fração de ejeção reduzida ou no limite inferior da normalidade. A cavidade ventricular direita pode estar aumentada ou normal e a fração de ejeção do ventrículo direito pode estar normal ou diminuída.

O ecocardiograma é o método de escolha na avaliação das valvulopatias, pois, além de estabelecer o grau funcional, permite estimar o gradiente de estenose valvar e avaliar a anatomia das diferentes valvas e das cavidades cardíacas. Entretanto, os métodos funcionais, como a ventriculografia radioisotópica, permitem estimar de forma mais acurada o real estado funcional dos ventrículos (Figura 2). Isso é muito importante no caso de insuficiência aórtica, em que a monitoração funcional é fundamental no sentido de determinar o melhor momento de troca cirúrgica da válvula[10]. Embora a avaliação clínica seja essencial para determinar qual a classe funcional em que o paciente se encontra no momento da avaliação, por vezes verifica-se que essa classificação clínica não se espelha na determinação funcional obtida por meio da ventriculografia. Assim, recomenda-se que os pacientes sejam monitorados sequencialmente com ventriculografia radioisotópica de repouso e em exercício, principalmente quando existe dissociação entre o grau de avaliação clínica e a evolução do paciente. Uma das críticas à metodologia reside no fato de que não há forma precisa de se determinar qual a fração de ejeção efetiva, descontando a fração de regurgitação naquele momento da investigação. Apesar dessa limitação, a cintilografia pode, juntamente com outras variáveis analisadas, determinar o melhor momento para modificar o regime de tratamento do paciente (Figura 3).

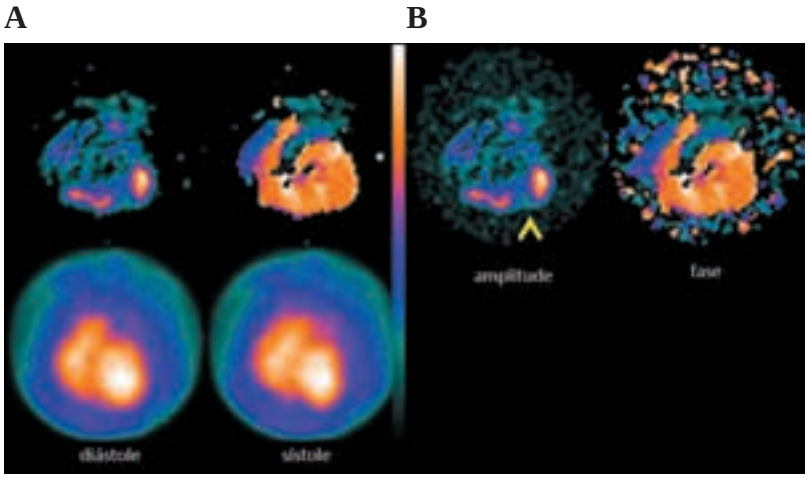


Figura 1. Paciente portador de insuficiência cardíaca congestiva submetido a ventriculografia radioisotópica para avaliação para transplante cardíaco. Em A, a imagem mostra aumento do volume de ambos os ventrículos (mais evidente à esquerda), hipocinesia difusa e acinesia do ápice do ventrículo esquerdo. Em B, a imagem de amplitude (que mostra em uma escala de cores a intensidade do movimento ventricular) destaca em preto a região acinética (seta amarela), e a imagem de fase (que mostra em uma escala de cores a sincronia da movimentação ventricular) evidencia sequência normal de movimentação das câmaras cardíacas. A fração de ejeção do ventrículo direito é de 28% e a do esquerdo é de 21%, denotando disfunção grave.

No caso das valvulopatias que induzem mais sobrecarga de pressão que de volume, como na estenose aórtica, observam-se parâmetros e achados distintos. Quando ocorre sobrecarga de pressão, sem que haja dilatação do ventrículo, o equilíbrio entre o estresse da parede e a fração de

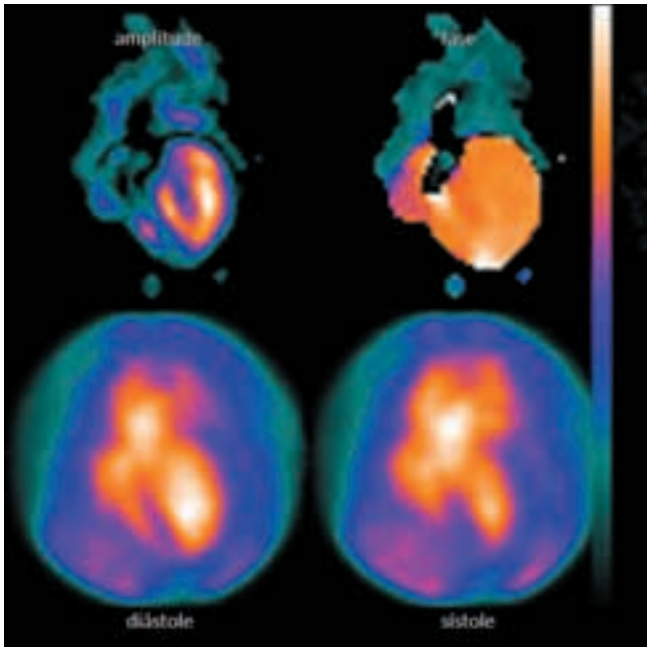


Figura 2. Exame realizado em paciente portador de insuficiência aórtica. Observa-se ventrículo direito de volume e função normais e ventrículo esquerdo com volume acentuadamente aumentado e motilidade conservada. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é de 76%, a do direito é de 44% (limítrofe), e a fração de regurgitação é de 72%.

ejeção é mantido pelas leis de Laplace, em que:
estresse da parede = pressão intracavitária x raio da câmara/espessura da parede.

O aumento da espessura da parede ventricular, portanto, atua de forma a diminuir a tensão e o estresse da parede, reduzindo, consequentemente, o desgaste e o consumo metabólico da parede. Normalmente nessas condições existe relação indireta entre estresse da parede e fração de ejeção, e quando não há hipertrofia adequada observam-se quedas progressivas da fração de ejeção. Pode-se observar deterioração da fração de ejeção ou da função sistólica; porém, quando essa ocorre, é difusa e pode estar associada a sobrecarga volumétrica por outra natureza associada. Discute-se se existe significativo valor prognóstico da ventriculografia radioisotópica, pois quando estão assintomáticos os pacientes, em geral, apresentam boa evolução clínica com tratamento conservador. Usualmente esses pacientes são mais bem acompanhados com métodos anatômicos de imagem com o objetivo de avaliar o gradiente de estenose valvar. O aparecimento de sintomas, associado a outros fatores, geralmente indica tratamento cirúrgico.

A hipertensão, como observado na estenose aórtica, provoca hipertrofia miocárdica. Diante de aumentos súbitos e agudos da resistência periférica, pode-se observar transitória queda da função ventricular. No entanto, à medida que ocorre hipertrofia do ventrículo esquerdo, essa hipertrofia possibilita ao ventrículo superar o aumento da pós-carga e manter a função contrátil.

Igualmente, pode-se observar evolução assintomática dos pacientes por anos sem qualquer ocorrência clínica. Em geral, a fração de ejeção em repouso se mostra dentro dos limites da normalidade, porém a resposta em esforço pode estar alterada. Como grande parte dos estudos demonstra função sistólica preservada, muita atenção tem sido depositada na avaliação da função diastólica.

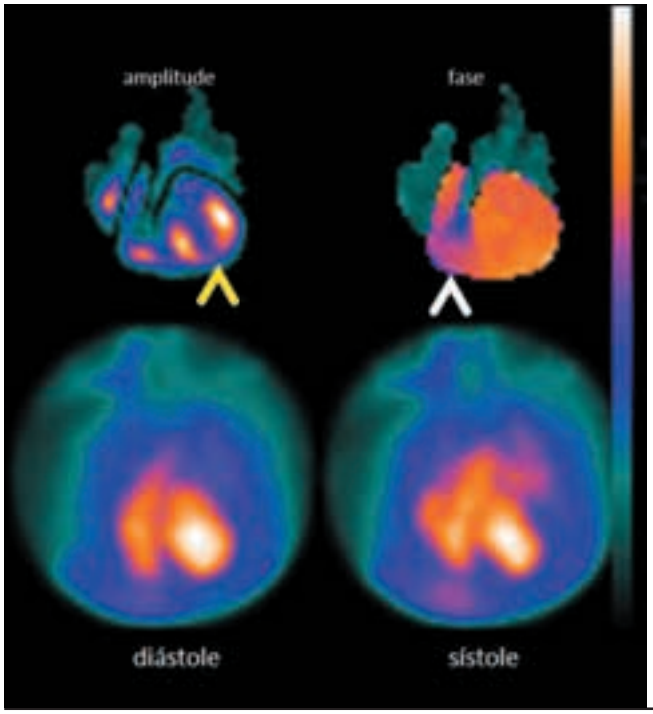


Figura 3. Exame realizado em paciente portadora de doença reumática crônica. A ventriculografia radioisotópica mostra ventrículo direito com volume e função normais. O ventrículo esquerdo apresenta aumento do volume em grau acentuado, hipocinesia difusa com predomínio apical (evidenciado na imagem de amplitude pela seta amarela), e fração de ejeção de 43%. A imagem de fase mostra retardo na movimentação do ventrículo esquerdo em relação ao direito (ventrículo direito em tom vermelho-azulado, mais precoce; ventrículo esquerdo em tom vermelho-alaranjado, mais tardio).

A última indicação é na avaliação funcional de cardiopatias congênitas (Figuras 4 e 5). Nas cardiopatias congênitas cianóticas, o método pode quantificar o grau de *shunt* direita-esquerda, bem como avaliar o grau de repercussão funcional de ambas as câmaras ventriculares. No seguimento tardio de correções cirúrgicas, como no caso da transposição congênita dos grandes vasos, o método novamente permite estimar com precisão o estado funcional do músculo cardíaco (Figuras 6 e 7).

Contudo, o ecocardiograma e a ressonância magnética avaliam de forma adequada a função cardíaca, ao mesmo tempo que oferecem dados extremamente importantes sobre a anatomia cardíaca, o que não é possível exclusivamente pela ventriculografia radioisotópica.

Concluindo, quando a informação requerida pelo clínico for essencialmente a determinação funcional contrátil, a ventriculografia talvez seja o método com melhor relação custo-benefício.

CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM GÁLIO-67

Princípios

O citrato de gálio-67 foi introduzido na prática clínica em 1971 e presta-se à avaliação de processos inflamatórios em atividade e detecção de alguns tumores malignos. As aplicações da cintilografia com gálio-67 em cardiologia incluem o diagnóstico não-invasivo de processos inflamatórios/infecciosos cardíacos, de diferentes etiologias, incluindo a rejeição do transplante cardíaco, a avaliação da resposta à terapia e a avaliação de processos inflamatórios/infecciosos no arcabouço e na cavidade torácica. A técnica tem dado contribuições importantes na detecção e no acompanhamento das miocardites em geral, e na avaliação de endocardites, abscessos miocárdicos, pericardites, abscessos na cavidade torácica e, ainda, osteomielite de esterno após cirurgias torácicas.

O coração normal não apresenta captação de gálio-67. O acúmulo de gálio-67 nos processos inflamatórios se dá por aumento da permeabilidade vascular com extravasamento do gálio, ligação à lactoferrina e ferritina, e, ainda, captação pelas bactérias do sítio inflamado. O citrato de gálio-67 é administrado por via venosa, na dose de 4-8 mCi (148-296 MBq) para adultos. A dose para crianças deve ser reduzida de acordo com o peso (cerca de 1,85 MBq/kg). A aquisição das imagens deve ser feita em câmara de cintilação de amplo campo de visão, equipada com colimador de média ou alta energia. Em geral adquirem-se imagens na incidência anterior do tórax, 48 ou 72 horas após a administração do radiofármaco. Imagens em outras incidências do tórax podem ser realizadas quando necessário. Estudo tomográfico (tomografia computadorizada de emissão de fóton único – SPECT) também pode ser realizado.

Estruturas como coração, pulmão, mediastino e vasos não apresentam captação de gálio em condições normais. Estruturas como esqueleto, fígado e baço apresentam captação de gálio em condições normais. Um processo inflamatório apresentará captação aumentada de gálio, que, em geral, é analisada qualitativamente segundo a intensidade de captação, que guarda relação diretamente proporcional à intensidade do processo inflamatório. Por exemplo, uma cintilografia cardíaca com gálio-67 positiva é classificada em discreta, moderada e acentuada, de acordo com a intensidade da captação do gálio no coração (Figura 8). Um exame negativo para processo inflamatório cardíaco em atividade não mostra captação de gálio em projeção cardíaca (Figura 9).

Principais aplicações clínicas

A miocardite é clinicamente definida como uma inflamação no músculo cardíaco. É uma doença comum, porém frequentemente não reconhecida pelas diferentes formas de apresentação clínica e dificuldades diagnósticas, representando verdadeiro desafio diagnóstico e terapêutico. Uma das aplicações importantes da cintilografia com gálio consiste no diagnóstico do processo inflamatório cardíaco em atividade. Vários trabalhos publicados demonstram resultados favoráveis do uso da técnica na detecção do processo inflamatório e na avaliação da resposta à terapia[11].

A cardiomiopatia dilatada é uma síndrome clínica que frequentemente culmina em insuficiência cardíaca congestiva e morte prematura. Os pacientes com cardiomiopatia dilatada podem apresentar miocardite não-suspeitada e esse processo pode ser diagnosticado pela cintilografia com gálio-67 com alta sensibilidade (83%) e baixíssimo índice de falsos negativos. O método pode ser usado para identificar uma população de pacientes com alta chance de apresentar miocardite na biópsia endomiocárdica[12]. Com relação à cardiomiopatia dilatada infantil, os dados de Camargo et al.[13] são bastante positivos, indicando sensibilidade de 87% e especificidade de 81% na detecção de miocardite nesse grupo de pacientes, comparativamente aos resultados da biópsia endomiocárdica. O mesmo grupo estudou o valor da cintilografia com gálio na indicação de terapêutica imunossupressora em crianças portadoras de cardiomiopatia dilatada com disfunção ventricular importante e concluiu que a positividade da cintilografia com gálio permite a administração de drogas imunossupressoras, que se mostrou boa alternativa terapêutica para esses pacientes. A cintilografia com gálio

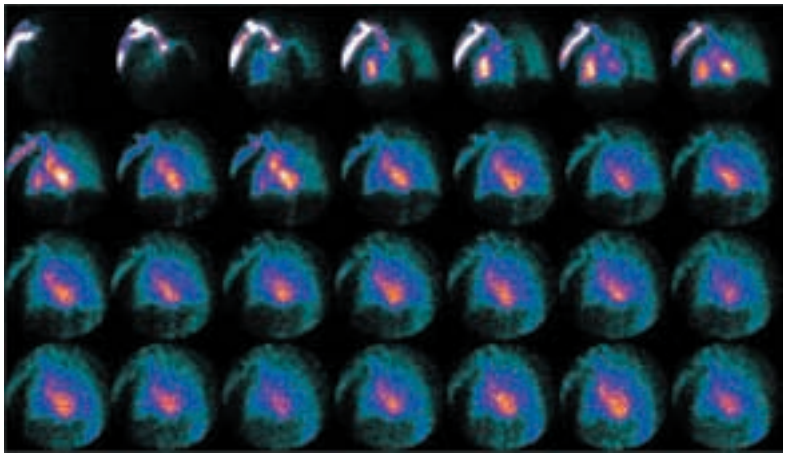


Figura 4. Estudo de angiocardiografia radioisotópica realizada em paciente submetido previamente ao procedimento de Glenn. Nota-se a passagem do radiotraçador sequencialmente de veia subclávia direita para veia cava superior, pulmões, ventrículo à esquerda e circulação sistêmica.

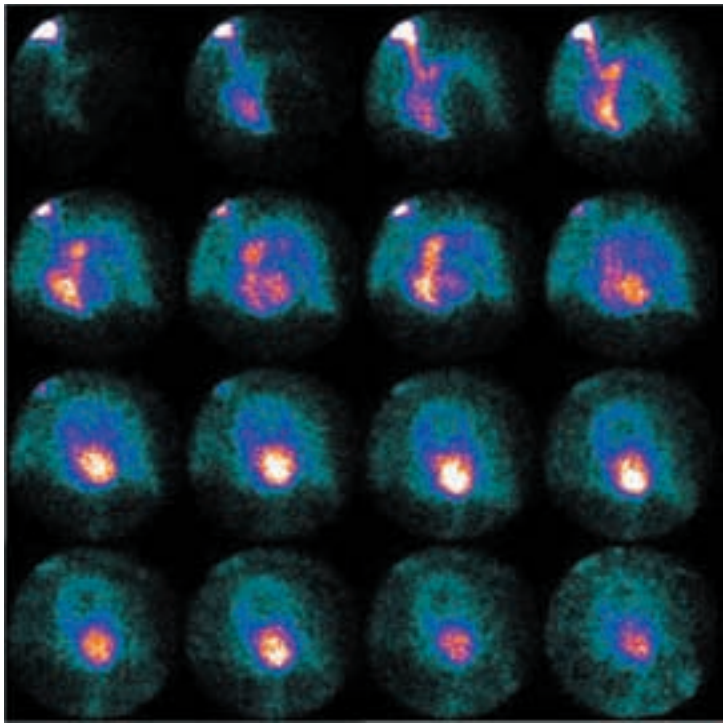


Figura 5. Exame de angiocardiografia radioisotópica realizado em paciente portador de defeito do septo interventricular com passagem direita-esquerda do radiofármaco. Nota-se a chegada do radiotraçador ao ventrículo esquerdo quase imediatamente após a chegada ao ventrículo direito, simultaneamente com a chegada aos pulmões.

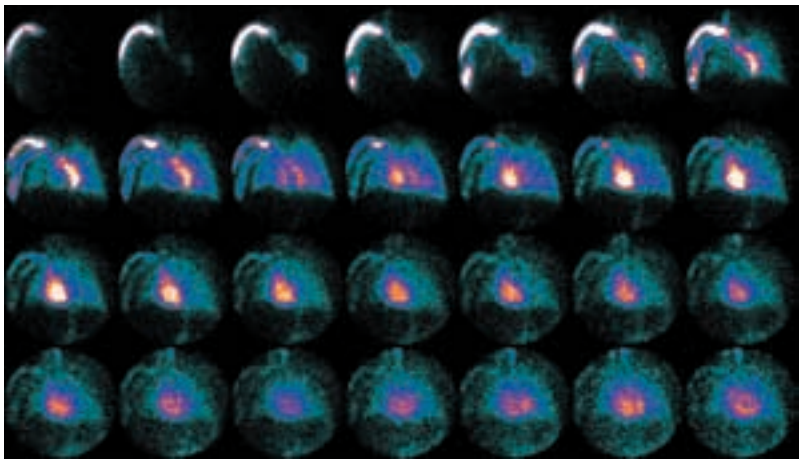


Figura 6. Exame de angiocardiografia radioisotópica realizado em paciente submetido a procedimento de Senning para correção de transposição das grandes artérias. Após a administração venosa, o radiotraçador segue para veia subclávia, cava, ventrículo à esquerda e pulmões, e, então, retorna para ventrículo à direita e progride para circulação sistêmica. As imagens da ventriculografia radioisotópica sincronizada ao eletrocardiograma mostram aumento do volume do ventrículo à direita, que apresenta motilidade conservada; o ventrículo à esquerda apresenta volume e função normais.

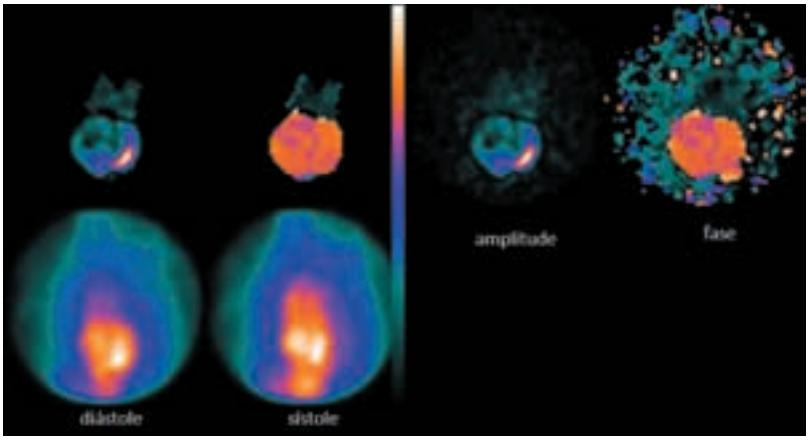


Figura 7. Ventriculografia radioisotópica realizada em paciente portador de transposição das grandes artérias corrigida pelo procedimento de Senning. Comparando-se as imagens de diástole e sístole, verifica-se boa cinética do ventrículo à direita (fração de ejeção de 44%) e hipocinesia discreta do ventrículo à esquerda (fração de ejeção de 48%).

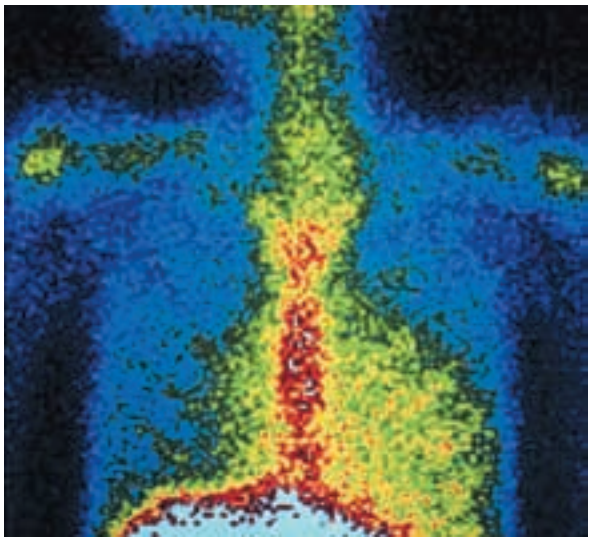


Figura 8. Cintilografia cardíaca com gálio-67 realizada na incidência anterior do tórax. Observa-se captação anormal de gálio no coração, de padrão difuso e intensidade acentuada, compatível com processo inflamatório cardíaco em atividade de grau importante.

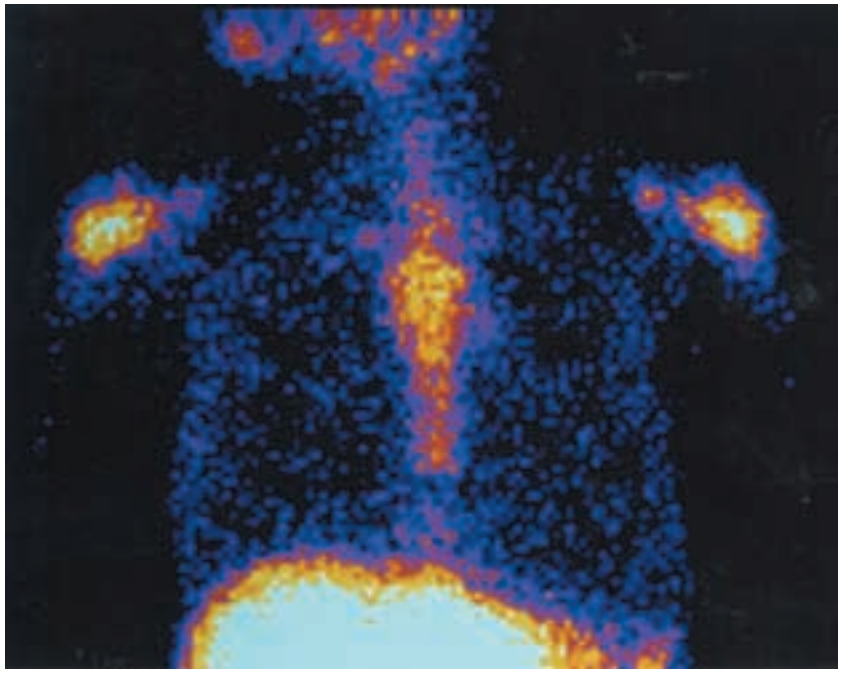


Figura 9. Cintilografia cardíaca com gálio-67 realizada na incidência anterior do tórax para investigação de miocardite. Não se observa captação de gálio no coração, denotando estudo negativo para processo inflamatório cardíaco em atividade.

permite, portanto, diagnosticar o processo inflamatório cardíaco e acompanhar a evolução do mesmo durante e após o tratamento. A Figura 10 ilustra um exemplo prático desse emprego.

Há grande dificuldade clínica no diagnóstico de cardite reumática aguda e, principalmente, de cardite em atividade em pacientes crônicos, já portadores de valvopatias, que apresentam episódios de reagudização da doença reumática. A cintilografia cardíaca com gálio apresenta-se bastante útil para essa finalidade. Soares et al.[14] demonstraram, por meio de correlação com biópsia endomiocárdica realizada em pacientes nas fases aguda e crônica da doença reumática, que o método apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de cardite, podendo ser utilizado com segurança no diagnóstico e acompanhamento do processo inflamatório cardíaco. Houve concordância entre os achados cintilográficos e histopatológicos em 83,3% dos casos na fase aguda e em 79% dos casos na fase crônica da doença reumática. A Figura 11 apresenta um exemplo no qual a cintilografia com gálio-67 foi decisiva no diagnóstico de cardite em atividade em paciente

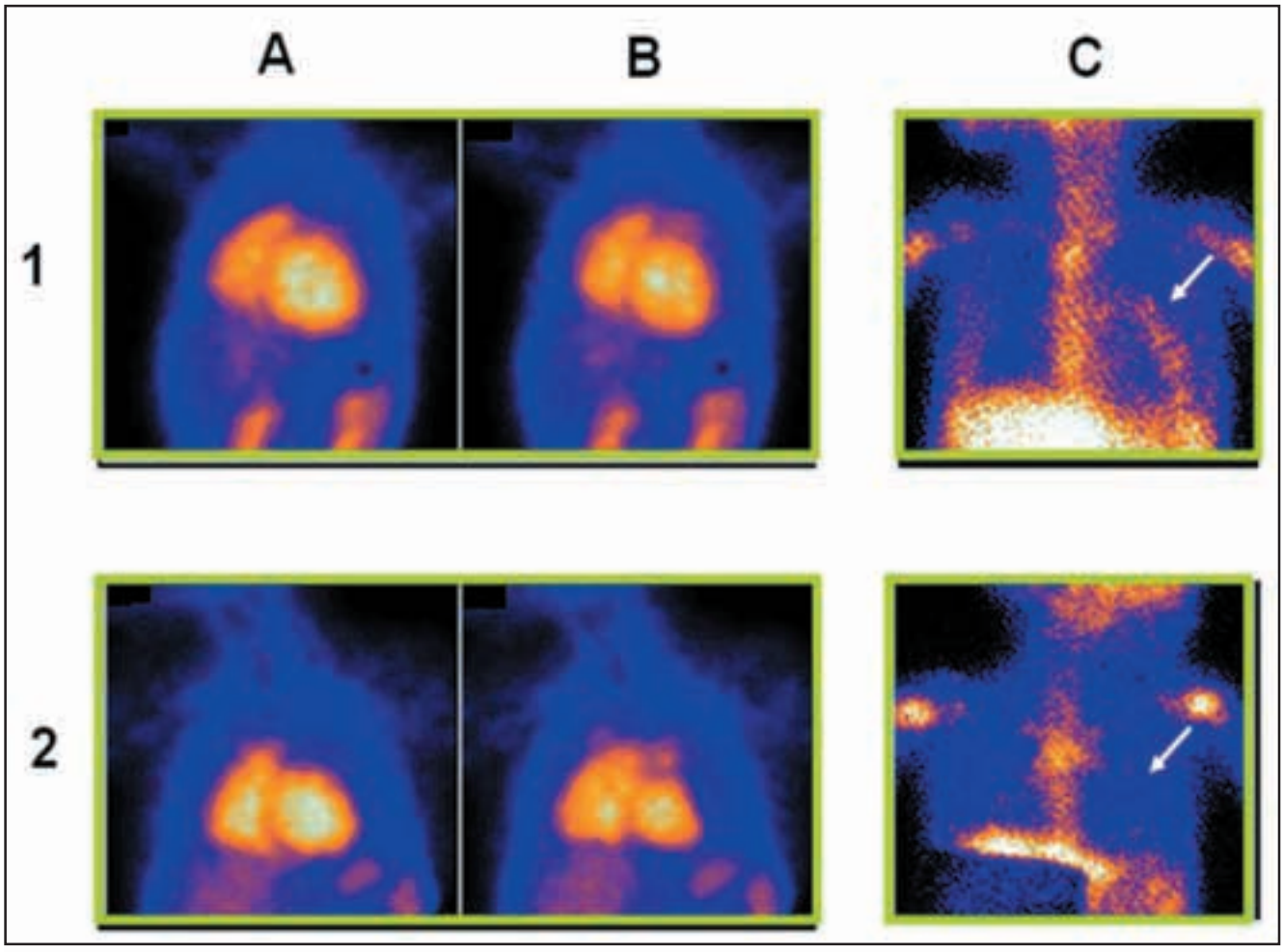


Figura 10. No painel superior (1), ventriculografia radioisotópica (A e B) e cintilografia com gálio-67 (C) realizadas para avaliação da função ventricular e pesquisa de atividade inflamatória cardíaca em criança portadora de cardiomiopatia dilatada. Em A (diástole máxima) e B (sístole máxima), observam-se dilatação significativa e hipomotilidade difusa das paredes do ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo = 20%). Em C (cintilografia com gálio-67), presença de captação anormal de gálio-67 no coração (seta), traduzindo processo inflamatório cardíaco em atividade. No painel inferior (2), ventriculografia radioisotópica (A e B) e cintilografia com gálio-67 (C) realizadas no ano seguinte, após a criança ter sido submetida a terapia imunossupressora. Em A (diástole máxima) e B (sístole máxima), pode-se observar a redução dos volumes e a melhora significativa da função ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo = 45%). Em C (cintilografia cardíaca com gálio-67), observa-se o desaparecimento do processo inflamatório cardíaco (seta).

portador de valvopatia reumática crônica.

A cintilografia com gálio-67 vem sendo utilizada com grande sucesso na detecção da rejeição ao transplante cardíaco, pois trata-se de um fenômeno eminentemente inflamatório. Dados relativos à correlação entre cintilografia com gálio e biópsia endomiocárdica em pacientes submetidos a transplante demonstraram: sensibilidade da cintilografia de

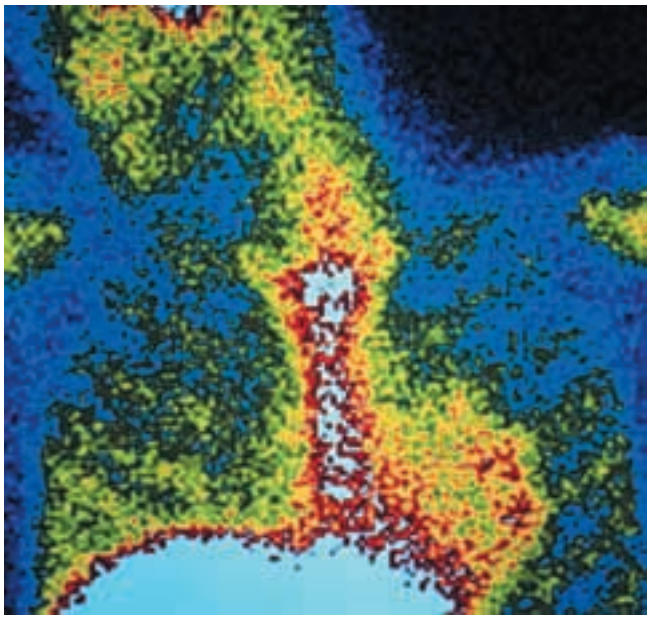


Figura 11. Paciente masculino de 20 anos de idade, portador de valvopatia reumática crônica. Procurou o setor de emergência com quadro de dispneia aos pequenos/médios esforços e sinais de insuficiência cardíaca congestiva. As provas séricas de atividade inflamatória foram positivas. Diante desse quadro, levantou-se a possibilidade de reagudização da atividade reumática e a hipótese de cardite precisaria ser confirmada ou descartada. A cintilografia cardíaca com gálio-67 mostrou intensa captação no coração, confirmando a hipótese de processo inflamatório cardíaco em atividade.

83,37%; especificidade de 93,75%; acurácia de 87,5%; valor preditivo positivo de 93,1%; e valor preditivo negativo de 89,06%.[15] Resultados também bastante encorajadores são obtidos em crianças submetidas a transplante cardíaco, em que a concordância entre cintilografia com gálio-67 e biópsia endomiocárdica para o diagnóstico de rejeição é elevada (95,5%), permitindo com que essa técnica não-invasiva seja utilizada rotineiramente e com sucesso no acompanhamento seriado de crianças submetidas a transplante, com a vantagem de reduzir significativamente o número de biópsias realizadas[16].

Vários estudos têm demonstrado ainda a utilidade do gálio na avaliação da miocardite chagásica, bem como na sarcoidose cardíaca, uma vez que a captação de gálio nesses casos reflete a atividade do granuloma e pode predizer a eficácia da terapia com corticosteroides[17,18].

Pacientes submetidos a cirurgias torácicas podem evoluir aguda ou cronicamente com processos inflamatórios ou infecciosos na cavidade torácica. Em geral os métodos anatômicos de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, podem apresentar dificuldades na avaliação de massas e/ou conteúdos líquidos intratorácicos, uma vez que os mesmos podem ser decorrentes da manipulação cirúrgica em si e não conter necessariamente tecido inflamado/infectado ou mesmo abscesso. A cintilografia com gálio pode ser bastante útil nessas situações, pois pode fazer a diferenciação entre tecido cicatricial/fibrótico e tecido infectado.

Outra importante aplicação clínica da cintilografia com gálio-67 é a avaliação de osteomielite do esterno em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Nessas situações, o diagnóstico, em geral, é difícil e depende de métodos complementares de imagem. A combinação de cintilografia com gálio e cintilografia do esqueleto (realizada com MDP-^{99m}Tc) permite o diagnóstico com sucesso, pois os dois componentes presentes podem ser adequadamente avaliados: o componente de remodelação óssea causado pelo trauma cirúrgico (avaliado pela cintilografia óssea com MDP-^{99m}Tc) e a presença de eventual processo infeccioso ósseo, foco de osteomielite (detectado pela cintilografia com gálio). A Figura 12 mostra um exemplo do uso da cintilografia combinada – com MDP e com gálio-67 – para o diagnóstico de osteomielite de esterno em paciente submetido a cirurgia de revascularização miocárdica.

CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM MIBG

Introdução

A inervação autonômica cardíaca (simpática e parassimpática) tem importante papel na função cardíaca. O sistema autônomo atua em conjunto com as catecolaminas circulantes, por exemplo a noradrenalina, regulando o débito cardíaco de acordo com as funções basais e durante os períodos de aumento de demanda. Na presença de doença cardiovascular ou mesmo em algumas doenças neurológicas, o sistema autonômico também se altera, refletindo a gravidade da doença e podendo se transformar em fator agravante, com piora da condição clínica preexistente.

Vários radiofármacos vêm sendo testados quanto a sua

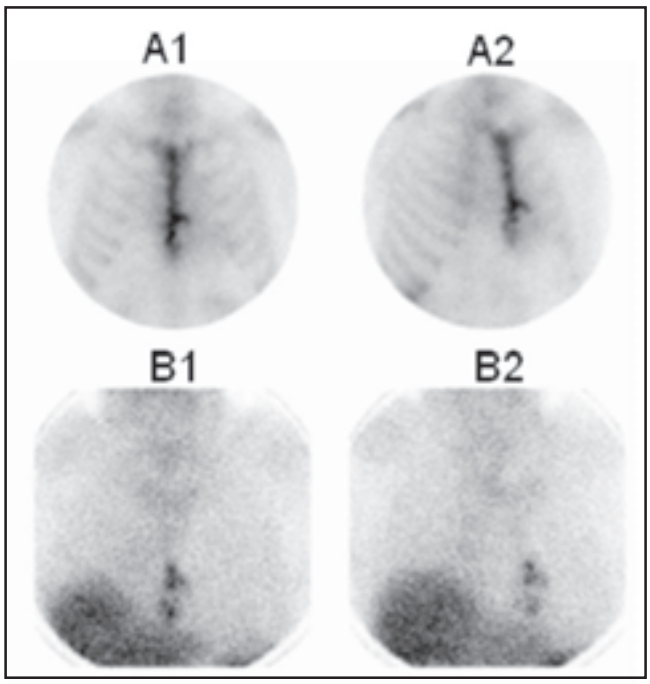


Figura 12. Paciente masculino de 46 anos, submetido a cirurgia de revascularização miocárdica há quatro meses. Vem apresentando saída de secreção purulenta (esverdeada) no terço distal da cicatriz esternal. Foi submetido a antibioticoterapia, sem sucesso. Foi solicitada ao setor de medicina nuclear uma avaliação de foco inflamatório/infeccioso. Foram realizadas: cintilografia do esqueleto com MDP-^{99m}Tc nas incidências anterior do tórax (A1) e oblíqua anterior direita (A2); cintilografia do tórax com gálio-67 nas incidências anterior do tórax (B1) e oblíqua anterior direita (B2). Na cintilografia do esqueleto observa-se captação difusa e heterogênea de MDP no esterno, com áreas hipercaptantes irregulares em sua região inferior. A cintilografia com gálio-67 mostra áreas focais com hipercaptação de gálio na região inferior do esterno. A correlação das imagens da cintilografia do esqueleto e com gálio-67 permite afirmar a presença de processo intenso de remodelação óssea no esterno (A1/A2), com sinais de focos inflamatório/infecciosos na região inferior do esterno (B1/B2).

utilidade no estudo do sistema autônomo cardíaco. Entre eles, a meta-iodo-benzil-guanidina marcada com iodo-123 (MIBG) é um análogo da noradrenalina que vem sendo utilizado para avaliar a integridade tanto estrutural como funcional do sistema nervoso simpático cardíaco *in vivo*, com melhores resultados. Essa substância utiliza o mesmo mecanismo de captação na fenda sináptica que a noradrenalina, chamado de "mecanismo de captação 1" (específico). Aparentemente o "mecanismo de captação 2" (não-específico) não contribui significativamente para sua concentração na terminação nervosa e não tem boa correlação com a atividade cardíaca simpática[19,20].

Imagem cardíaca com MIBG I-123

A necessidade de preparo previamente ao exame é mínima e consiste na suspensão de antidepressivos, antipsicóticos e alguns bloqueadores dos canais de cálcio 24 horas antes do exame. As imagens são obtidas 15 minutos e 3 horas após a administração venosa de uma dose de 3 mCi a 10 mCi (100 MBq a 700 MBq) do radiofármaco na incidência anterior de tórax. Se o objetivo for avaliar a distribuição regional da inervação, em seguida são realizadas aquisições tomográficas. A imagem inicial (precoce) representa a somatória da distribuição neuronal cardíaca e intersticial e a imagem tardia representa a distribuição neuronal mais adequadamente. Para análise das imagens são utilizados os seguintes parâmetros semiquantitativos obtidos das imagens precoces e tardias: relação coração/mediastino (sendo o valor obtido na imagem tardia considerado mais representativo da função simpática) e taxa de clareamento do miocárdio (*washout rate*). A Figura 13 mostra um exemplo de imagem obtida em indivíduo normal e a colocação das áreas de interesse para obter esses índices. Embora exista certa variação na colocação das áreas de interesse nos diferentes estudos, os valores normais da relação coração/mediastino vão de 1,9 a 2,8 (média de 2,2) e os do *washout rate* ficam em torno de 5% a 20%.

A análise das imagens tomográficas obtidas por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*) demonstra que a distribuição do traçador acompanha a distribuição da inervação autonômica cardíaca, sendo mais intensa nas paredes anterior e lateral e menos na septal e na inferior[21,22].

A alteração da captação cardíaca de MIBG ocorre quando existe alteração anatômica ou funcional do sistema simpático cardíaco. Essa metodologia vem tendo aplicação na avaliação das modificações que ocorrem em muitas situações clínicas, como a insuficiência cardíaca e a cardiopatia que se manifesta em algumas doenças neurológicas (por exemplo, na doença de Parkinson).

Doença coronária

As fibras simpáticas cardíacas correm no epicárdio acompanhando as artérias coronárias. Elas são mais sensíveis à hipóxia que os miócitos e sofrem lesão mais extensa e intensa quando ocorre obstrução coronária. Essas alterações acontecem na síndrome coronária aguda e, quando ocorrem concomitantemente ao infarto do miocárdio, podem demorar a

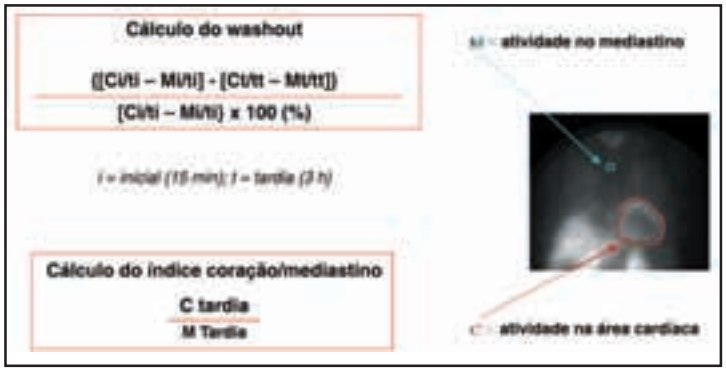


Figura 13. Imagem plana de um indivíduo com captação normal de MIBG. Nota-se delineamento claro das paredes do ventrículo esquerdo e captação presente também em órgãos esplâncnicos. As contagens obtidas nas áreas de interesse desenhadas permitem o cálculo dos parâmetros de avaliação semiquantitativa.

desaparecer, pois o miocárdio peri-infarto sofre um processo lento de reinervação.

Alguns estudos demonstram que, quando ocorre infarto do miocárdio, a lesão das fibras neuronais é mais extensa que a área infartada, abrangendo também a área peri-infarto[23]. Isso cria uma região de miocárdio denervado com hipersensibilidade às catecolaminas, aumentando o risco de arritmias. A área de denervação observada com MIBG em pacientes previamente infartados tem sido associada a maior frequência de arritmias graves, o que se correlaciona a pior prognóstico.

Insuficiência cardíaca

A prevalência de insuficiência cardíaca vem aumentando no mundo todo, inclusive no Brasil. As principais causas disso são o aumento da expectativa de vida e o aumento da sobrevivência com a melhora das terapias tumorais (em especial a quimioterapia) e das doenças coronárias.

Na presença de disfunção cardíaca há ativação do sistema simpático cardíaco e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com liberação de vários hormônios, entre eles endotelina, vasopressina e citocinas, como mecanismo de compensação. A manutenção desse quadro leva a redução dos receptores, remodelamento miocárdico, apoptose, necrose e fibrose, piorando ainda mais a função cardíaca. A cintilografia com MIBG em portadores de insuficiência cardíaca evidencia diminuição difusa da captação em todo o miocárdio, seja pelo aumento do tônus simpático seja pela diminuição dos receptores nos miócitos.

Em uma revisão de 18 estudos (1.755 pacientes) Verberne et al.[24] verificaram que pacientes com piores índices na cintilografia com MIBG apresentam prognóstico significativamente pior em comparação com os de melhores índices. Verificaram ainda que a relação coração-mediastino estava associada a maior incidência de eventos cardíacos, mas não a morte cardíaca. O aumento do *washout*, por outro lado, está associado a ambos[24].

Merlet et al. demonstraram que a informação prognóstica fornecida pelo índice coração/mediastino é de grande valor: o índice de 1,2 identificou pacientes com alto risco de morte cardiovascular, tendo poder prognóstico maior que o valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo[25].

A cintilografia com MIBG pode ser usada na avaliação de portadores de insuficiência cardíaca antes e após diferentes terapias. Estudos demonstram que a cintilografia com MIBG mostra aumento dos valores da relação coração-mediastino com a terapia com espironolactona, betabloqueadores e terapia de ressincronização cardíaca. Um índice coração-mediastino maior que 1,36 antes da terapia de ressincronização cardíaca permite prever boa resposta ao tratamento, o que pode evitar que um paciente com pouca chance de melhora seja submetido a esse procedimento, que, além de ser invasivo, apresenta alto custo[26].

A Figura 14 exemplifica o caso de um paciente portador de cardiomiopatia dilatada idiopática em classe funcional III antes de ser submetido a terapia de ressincronização cardíaca.

A forma crônica da doença de Chagas apresenta um aspecto interessante com relação à imagem obtida com MIBG. Podem-se observar regiões com captação de MIBG normal e outras com hipocaptação na fase em que o paciente apresenta função cardíaca normal (Figura 15). Quando o paciente desenvolve insuficiência cardíaca, as imagens ficam semelhantes às dos demais pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

Outras doenças

A alteração funcional ou estrutural do sistema simpático cardíaco já foi descrita em várias doenças. A disfunção do sistema simpático se associa a alteração da resposta de vasodilatação dependente do endotélio, levando a disfunção endotelial e piorando a miocardiopatia preexistente.

Já foi descrita a diminuição da captação de MIBG com diminuição da relação coração-mediastino no diabetes meli-

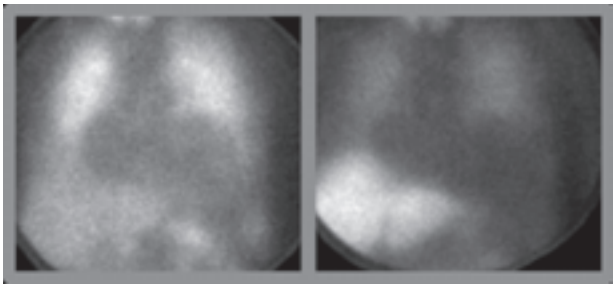


Figura 14. Imagens planas de tórax obtidas 15 minutos (à direita) e 3 horas (à esquerda) após a administração do MIBG em um paciente portador de cardiomiopatia dilatada em classe funcional III da *New York Heart Association* (NYHA) (fração de ejeção do ventrículo esquerdo = 13%) antes de ser submetido a terapia de ressincronização cardíaca. O índice coração/mediastino na imagem de 3 horas era de 0,99. Quatro meses após a terapia o paciente se mantinha em classe funcional III e apresentava relação coração/mediastino de 0,98, evidenciando ausência de resposta ao procedimento. Isso poderia ser previsto pelo valor baixo do índice obtido antes da terapia.

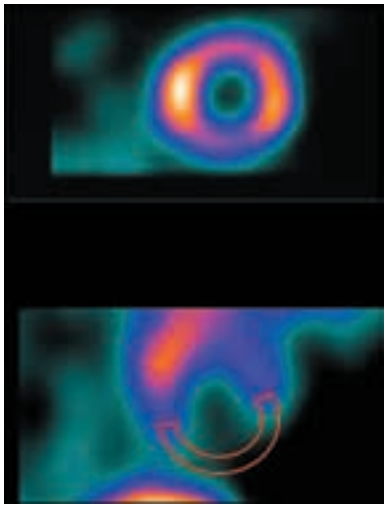


Figura 15. Exame realizado em paciente portadora de doença de Chagas com função cardíaca normal (fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao *gated*-SPECT realizado com MIBI-^{99m}Tc de 57%). A imagem superior mostra um corte médio do eixo curto do ventrículo esquerdo obtido com o traçador de perfusão miocárdica. A imagem inferior mostra um corte na mesma posição obtido com imagem tomográfica 3 horas após a administração de MIBG: nota-se hipocaptação nos segmentos ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e lateral do ventrículo esquerdo (o contorno vermelho evidencia os segmentos hipocaptantes).

to (padrão difuso), na displasia arritmogênica do ventrículo direito (alteração focal, provavelmente no local da alteração da condução), na síndrome do QT longo (hipocaptação na parede inferior e/ou ínfero-septal), na hipertrofia ventricular (padrão difuso), na síndrome de Brugada (defeitos de captação difusos ou focais), na cardiomiopatia tipo takotsubo (balonamento da região apical do ventrículo esquerdo: defeito de captação nessa região), etc.

A doença de Parkinson e a demência com corpúsculos de Lewy apresentam diminuição difusa da captação de MIBG no miocárdio. Na doença de Alzheimer, esse fato não ocorre, e alguns autores sugerem que a cintilografia com MIBG pode ter papel importante no estabelecimento do diagnóstico diferencial dessas afecções. Em um estudo realizado com 257 pacientes com doença de Parkinson verificou-se que, considerando-se um índice coração-mediastino de 0,92 na imagem tardia como valor de corte na curva ROC, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico foram de 90,1% e 89,8% nos indivíduos que apresentavam a doença há mais de três anos (182 pacientes). Para os que tinham a doença há três anos ou menos e considerando-se um índice de 0,85, obtiveram-se valores de sensibilidade e especificidade de 73,3% e 87,5%, respectivamente.[27]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Myers RW, Drasin E. EKG gated first-transit radionuclide angiocardiography. Clin Nucl Med. 1980 Apr;5(4):143-8.
2. Adam WE, Clausen M, Hellwig D, Henze E, Bitter F. Radionuclide ventriculography (equilibrium gated blood pool scanning) – its present clinical position and recent developments. Eur J Nucl Med. 1988;13(12):637-47.
3. Karsch KR, Schicha H, Rentrop P, Kreuzer H, Emrich D. Validity of different gated equilibrium blood pool methods for determination of left ventricular ejection fraction. Eur J Nucl Med. 1980 Oct;5(5):439-45.
4. Villari B, Betocchi S, Pace L, Piscione F, Russolillo E, Ciarmiello A, et al. Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of contrast ventriculography and equilibrium radionuclide angiography. J Nucl Med. 1991 Oct;32(10):1849-53.
5. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patients with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images. Comparison with as-

sessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. J Am Coll Cardiol. 1996 Jan;27(1):173-81.

6. Rocco TP, Dilsizian V, Fischman AJ, Strauss HW. Evaluation of ventricular function in patients with coronary artery disease. J Nucl Med. 1989 Jul;30(7):1149-65.
7. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003 Aug 20;42(4):736-42.
8. Fresco C, Franzosi MG, Maggioni AP, Tognoni G. The GISSI-2 trial: premises, results, epidemiological (and other) implications. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Clin Cardiol. 1990 Aug;13(8 Suppl 8):VIII32-6.
9. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiography in the current era. J Nucl Cardiol. 2003 Mar-Apr;10(2):132-9.
10. Tarasoutchi F, Grinberg M, Parga Filho J, Cardoso LF, Izaki M, Lavitola P, et al. The relationship between left ventricular function and the precipitation of symptoms in severe chronic aortic insufficiency. Arq Bras Cardiol. 1995 Apr;64(4):301-9.
11. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM. Immunosupressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. Circulation. 1981;64:780-6.
12. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Subramanian R, Path MRC, Scanlon PJ, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. Circulation. 1984;70:58-62.
13. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R, Higuchi ML, Meneghetti JC, Soares Jr J, et al. Correlation between gallium-67 imaging and endomyocardial biopsy in children with severe dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1990;28:293-8.
14. Soares Jr J, Snitcowsky R, Assis RVC, Izaki M, Giorgi MCP, Hironaka FH, et al. Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis and follow-up of rheumatic carditis. World J Nucl Med. 2002;1(S1):138-9.
15. Meneghetti JC, Camargo EE, Soares Jr J, Bellotti G, Bocchi E, Higuchi ML, et al. Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. J Heart Transplant. 1987;6:171-6.
16. Azeka E, Marcial MB, Soares Jr J, Camargo PR, Jatene M, Auler JOC, et al. The importance of noninvasive methods on the evaluation of acute rejection in pediatric heart transplantation: Gallium-67 scintigraphy as an option. Proceedings of the Second World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery; 1998. p. 133-6.
17. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, Higuchi ML, Meneghetti C, Magalhães A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. Echocardiography. 1998;15(3):279-88.
18. Futamatsu H, Suzuki J, Adashi S, Okada H, Otomo K, Ohara T, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. Int J Cardiovasc Imaging. 2006 Jun-Aug;22(3-4):443-8.
19. Sisson JC, Wieland DM. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. Am J Physiol Imaging. 1986;1(2):96-103.
20. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. Neurology. 2002;58(8):1247-55.
21. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. Am Heart J. 1993 Aug;126(2):390-8.
22. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. J Nucl Med. 1997 Jan;38(1):49-52.
23. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, Haase HU, Barthel P, Schmidt G, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2000 Jun 6;101(22):2579-85.
24. 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 May;29(9):1147-59.
25. Merlet P, Benvenuti C, Moyse D, Pouillart F, Dubois-Randé JL, Duval AM, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. J Nucl Med. 1999;40(6):917-23.
26. 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.
27. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Kitagawa N, Mizuta E, Hosokawa R, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. Eur J Neurol. 2009;16(2):174-82.