

# Frequência Cardíaca Elevada está Associada com Desnervação Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Um Estudo com Cintilografia Miocárdica com <sup>123</sup>Iodo-MIBG

*Elevated Heart Rate is Associated with Cardiac Denervation in Patients with Heart Failure: A <sup>123</sup>Iodine-MIBG Myocardial Scintigraphy Study*

Aline Sterque Villacorta, Humberto Villacorta Junior, Jenne Serrão de Souza, José Antônio Caldas Teixeira, Maria Clara S. S. Muradas, Christiane Rodrigues Alves, Bernardo Campanário Precht, Pilar Porto, Letícia Ubaldo, Cláudio Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** No SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial*, ou Estudo do Tratamento da Insuficiência Cardíaca Sistólica com o Inibidor de If Ivabradina), a redução da frequência cardíaca (FC) com ivabradina associou-se com melhor sobrevida e redução das hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Os mecanismos pelos quais a FC elevada aumenta a mortalidade não são totalmente compreendidos.

**Objetivo:** Avaliar a relação da FC basal com atividade clínica, neuro-hormonal e simpática cardíaca em pacientes com IC crônica e FC elevada.

**Método:** Pacientes com IC crônica em ritmo sinusal e FC  $\geq 70$  apesar de tratamento adequado foram incluídos em um estudo duplo-cego, randomizado, que comparou ivabradina com piridostigmina. Este artigo refere-se a dados basais dos primeiros 16 pacientes. A FC basal (antes da randomização para um dos medicamentos) foi avaliada, e os pacientes classificados em dois grupos, com FC abaixo ou acima dos valores médios. A atividade simpática cardíaca foi avaliada por cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123.

**Resultados:** A FC média foi  $83,5 \pm 11,5$  bpm (intervalo 72 a 104), e sete pacientes (43.7%) tinham FC acima da média. Esses pacientes apresentaram menor distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos ( $292,3 \pm 93$  vs  $465,2 \pm 97,1$  m,  $p=0,0029$ ), valores mais altos de N-terminal do pró-BNP (mediana 708,4 vs 76,1,  $p=0,035$ ) e menor relação coração/mediastino tardia, indicando desnervação cardíaca ( $1,48 \pm 0,12$  vs  $1,74 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A FC de repouso elevada em pacientes com IC em tratamento médico adequado associou-se com desnervação cardíaca, pior capacidade funcional e ativação neuro-hormonal. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):455-459)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca; Denervação; Insuficiência Cardíaca; Miocárdio / cintilografia; Sistema Nervoso Simpático.

## Abstract

**Background:** In the *Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIFT), heart rate (HR) reduction with ivabradine was associated with improved survival and reduced hospitalizations in patients with heart failure (HF). The mechanisms by which elevated HR increases mortality are not fully understood.

**Objective:** To assess the relationship of baseline HR with clinical, neurohormonal and cardiac sympathetic activity in patients with chronic HF and elevated HR.

**Method:** Patients with chronic HF who were in sinus rhythm and had resting HR  $\geq 70$  bpm despite optimal medical treatment were included in a randomized, double-blind study comparing ivabradine versus pyridostigmine. This report refers to the baseline data of 16 initial patients. Baseline HR (before randomization to one of the drugs) was assessed, and patients were classified into two groups, with HR below or above mean values. Cardiac sympathetic activity was assessed by <sup>123</sup>I-iodine-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy.

**Results:** Mean HR was  $83.5 \pm 11.5$  bpm (range 72 to 104), and seven (43.7%) patients had HR above the mean. These patients had lower 6-min walk distance ( $292.3 \pm 93$  vs  $465.2 \pm 97.1$  m,  $p=0.0029$ ), higher values of N-Terminal-proBNP (median 708.4 vs 76.1,  $p=0.035$ ) and lower late heart/mediastinum rate, indicating cardiac denervation ( $1.48 \pm 0.12$  vs  $1.74 \pm 0.09$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Elevated resting HR in patients with HF under optimal medical treatment was associated with cardiac denervation, worse functional capacity, and neurohormonal activation. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):455-459)

**Keywords:** Heart Rate; Denervation; Heart Failure; Myocardium / radionuclide imaging; Sympathetic Nervous System.

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

Correspondência: Humberto Villacorta •

Hospital Universitário Antônio Pedro. Divisão de Cardiologia. Rua Marquês do Paraná 303, CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: [huvillacorta@globo.com](mailto:huvillacorta@globo.com)

Artigo recebido em 28/04/16; revisado em 14/07/16; aceito em 15/07/16

DOI: 10.5935/abc.20160166

## Introdução

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) melhorou consideravelmente com a introdução de inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de receptor mineralocorticoide e betabloqueadores.<sup>1-3</sup> Entre os inúmeros efeitos relacionados aos betabloqueadores, a redução na frequência cardíaca (FC) é reconhecida por muito tempo. Muitos pacientes com IC estão em uso de betabloqueadores, e alguns permanecem com a FC acima de 70 bpm apesar de doses máximas dessas medicações. Uma vez que a FC de repouso na IC está relacionada com risco cardiovascular aumentado,<sup>4</sup> a busca por alternativas para reduzir a FC é importante clinicamente.

No SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial*), ou o Estudo do Tratamento da Insuficiência Cardíaca Sistólica com o Inibidor de *If* Ivabradina), a ivabradina foi comparada com placebo em pacientes com IC e FC acima de 70 bpm, apesar de tratamento médico adequado. O uso da ivabradina associou-se a melhores resultados, definidos como morte cardiovascular ou admissão hospitalar por IC. O SHIFT confirmou o importante papel da FC na fisiopatologia da IC.

A atividade simpática aumentada do miocárdio é uma característica marcante da IC e está associada com remodelação do miocárdio, diminuição da função ventricular esquerda, e piora dos sintomas.<sup>5,6</sup> A liberação neuronal aumentada de noradrenalina (NE) é geralmente acompanhada por uma recaptção neuronal diminuída, por redução (*downregulation*) pós-transcricional do transportador de NE.<sup>7,8</sup>

O mecanismo de diminuição na recaptção de NE é bem avaliado por cintilografia, usando-se o análogo da NE metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (MIBG-123). O transportador de NE media a captação de MIBG-123 nas terminações nervosas simpáticas do miocárdio e, uma vez que o composto não é metabolizado, a quantidade de retenção de MIBG-123 por várias horas após sua administração é um reflexo da integridade neuronal.<sup>9</sup> Foi demonstrado que uma captação reduzida de MIBG-123 no miocárdio é um preditor independente de efeitos adversos de longo prazo, e uma melhor captação de MIBG-123 é observada em resposta ao tratamento efetivo da IC.<sup>10-12</sup>

A atividade simpática cardíaca está fortemente relacionada à IC. Uma vez que os mecanismos pelos quais uma FC elevada aumenta a mortalidade não são totalmente conhecidos, nós buscamos avaliar a relação da FC de repouso com atividades clínica, neuro-hormonal e simpática cardíaca em pacientes com IC crônica e elevada FC, mesmo com tratamento médico adequado.

## Métodos

### População do estudo

Este material é parte de um estudo maior, um ensaio clínico randomizado que compara o uso de ivabradina com piridostigmina. Refere aos dados basais (antes da randomização para um dos tratamentos) dos primeiros 16 pacientes incluídos no ensaio. Os critérios de inclusão foram

presença de IC, ritmo sinusal, fração de ejeção <50% avaliada por ecocardiografia (método Simpson), e FC de repouso maior que 70 bpm apesar de tratamento médico adequado, incluindo doses máximas toleradas de betabloqueadores. Os critérios de exclusão foram pacientes com marca-passo, creatinina >3 mg/dL, miocardite aguda, isquemia miocárdica ativa, asma, glaucoma, obstrução urinária, disfunção da tireoide, e pacientes que seriam submetidos à revascularização do miocárdio ou implantação de aparelho nos 6 meses seguintes. A FC de repouso foi medida no leito, após pelo menos 5 minutos de repouso em duas visitas consecutivas antes da randomização. O comitê de ética de nosso hospital aprovou o protocolo do estudo.

Os pacientes foram classificados de acordo com a FC basal em dois grupos: a) grupo 1, pacientes com FC menor ou igual à FC média da população; e 2) grupo 2, pacientes com as FCs mais elevadas, acima da FC média. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem foram comparados entre os grupos. A prescrição de medicamentos não mudou nos últimos 3 meses. Os pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento após receberem informação verbal e por escrito sobre o estudo.

### Cintilografia do miocárdio, biomarcadores, e avaliação da capacidade funcional

A atividade simpática cardíaca foi avaliada por cintilografia do miocárdio com MIBG-123I. Foram adquiridas imagens planares anteriores precoces e tardias do miocárdio, aos 30 minutos e 4 horas após a infusão do marcador radioativo, respectivamente. Derivados das imagens planares da cintilografia, a captação semi-quantitativa do MIBG-123 e *washout* do miocárdio refletiram a inervação funcional/estrutural cardíaca e o tônus simpático respectivamente. A relação coração / mediastino (C/M) foi determinada a partir da contagem/pixel em uma região de interesse do mediastino 7x7 pixels, no tórax superior localizado na linha média e posicionado para refletir o local com atividade mais baixa, i.e., fundo (*background*) inespecífico.

A ativação neuro-hormonal foi avaliada pela medida da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) (Roche Diagnostics, Inc., Indianápolis, Indiana) nas amostras sanguíneas. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos.

### Teste de exercício cardiopulmonar

Foi utilizado o analisador metabólico MedGraphics (MGC) VO2000 (Imbrasport, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), com o sistema Ergo PC Elite 13 e esteira Centurion 300 (MicroMed, Brasília, DF, Brasil). O analisador de gases foi calibrado antes de cada teste pelo sistema Autocal em condições ventiladas, e a calibração biológica foi realizada mensalmente. A manutenção do equipamento era conduzida por um representante a cada três meses (CAEL, Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

O teste de exercício cardiopulmonar consistiu no registro de parâmetros basais nos primeiros dois minutos, um minuto de aquecimento a 1 km/h, seguido pelo protocolo de rampa.

Os dados foram analisados pelo programa ErgoPCElite para Windows 13W (MicroMed, Brasília, Brasil).

A cada minuto, foram medidas variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas, bem como a percepção de estresse utilizando-se a escala de Borg (0 a 10). A fase de recuperação ocorreu com o paciente sentado. A análise foi realizada por dois juízes, que avaliaram os seguintes critérios: inclinação VE/VCO<sub>2</sub>, presença de ventilação periódica, e limiar ventilatório I, que passou a ser chamado de limiar anaeróbico (LA). Para o LA, foram consideradas as curvas ventilatórias equivalentes para VO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, além das curvas das frações expiradas de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub>. O pico de VO<sub>2</sub> foi definido como o maior valor obtido até os trinta segundos finais, ou durante os dez segundos da fase de recuperação imediata.

### Avaliação da água corporal total

Utilizou-se a análise vetorial de bioimpedância (BIVA) para avaliar a água corporal total. Esse método utiliza o software EFG Renal (Akern, Pontassieve, Florença, Itália) para estimar a parâmetros de resistência, reactância e ângulo de fase. O índice de hidratação (IH) foi então calculado para estimar a água corporal total. O intervalo normal do IH é 72,7% a 74,3%; valores acima desse intervalo indicam congestão, e valores abaixo indicam desidratação.

### Análise estatística

Os dados são apresentados em média ± DP, exceto dados referentes a NT-proBNP, apresentados em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. O teste *t* de Student bicaudal não pareado foi realizado para identificar diferenças significativas entre grupos nas variáveis com distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi usado para dados sem distribuição normal. A significância estatística foi aceita ao nível 0,05. As análises estatísticas foram realizadas usando-se o software MedCalc® (versão 14.12.0, Oostende, Bélgica).

### Resultados

As medicações para IC usadas pelos pacientes do estudo estão apresentadas na Tabela 1. A FC basal média foi 83 ± 11,5 bpm. Sete (43,7%) pacientes encontravam-se no grupo com FC mais elevada (FC acima de 83 bpm). Como apresentado na Tabela 2, os pacientes com FCs mais elevadas tinham maior chance de estarem na classe funcional III/IV (NYHA, *New York Heart Association*), e apresentavam capacidade funcional significativamente pior no teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença entre grupos quanto à congestão sistêmica, avaliada tanto por edema de membros ou por BIVA. Pacientes com as FCs mais altas também apresentaram maiores valores de NT-proBNP e menor relação C/M tardia (Figura 1), indicando desnervação cardíaca. Não foi observada diferença entre grupos quanto à relação C/M precoce ou taxa de *washout*.

### Discussão

O principal achado de nosso estudo foi que, em pacientes com IC crônica em tratamento medicamentoso adequado, a FC elevada correlacionou-se com ativação

**Tabela 1 – Medicamentos para insuficiência cardíaca usada pela população do estudo**

Medicamentos para insuficiência cardíaca	Resultados n=16
Carvedilol	16 (100%)
Dose (mg/dia)	47,4±7,8
Enalapril	8 (50%)
Dose (mg/dia)	34,4±11,3
Captopril	2 (12,5%)
Dose (mg/dia)	150±0
Losartan	6 (37,5%)
Dose (mg/dia)	100±0
Espironolactona	15 (93,7%)
Dose (mg/dia)	25±0
Furosemda	13 (81,2%)
Dose (mg/dia)	53,3±24,7
Dinitrato de isossorbida e hidralazina	8 (50%)
Dose de hidralazina (mg/dia)	157±85,8
Dose of isossorbida (mg/dia)	32,6±6,7
Digoxina	5 (31,2%)
Dose (mg/dia)	0,18±0,08

neuro-hormonal e desnervação cardíaca. Foi demonstrado que anormalidades na atividade simpática cardíaca preveem alguns desfechos na IC. No estudo ADMIRE-HF (*Adre View Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*), 961 indivíduos com IC, classe funcional NYHA II/III e fração de ejeção ≤ 35% foram incluídos e acompanhados por até 2 anos.<sup>13</sup> As taxas de eventos foram mais elevadas em pacientes com relação C/M tardia ≤ 1,60, em comparação a pacientes com valores superiores a esse limiar (35% vs 15%, *p*<0,001). Vale ressaltar que a relação C/M foi preditor de eventos causados pela progressão da IC e eventos relacionados à arritmia. É importante mencionar que, no presente estudo, pacientes com FC mais alta apresentaram relação C/M de 1,48, valor que se encontra dentro do intervalo que, no estudo ADMIRE-HF, foi preditor de eventos.

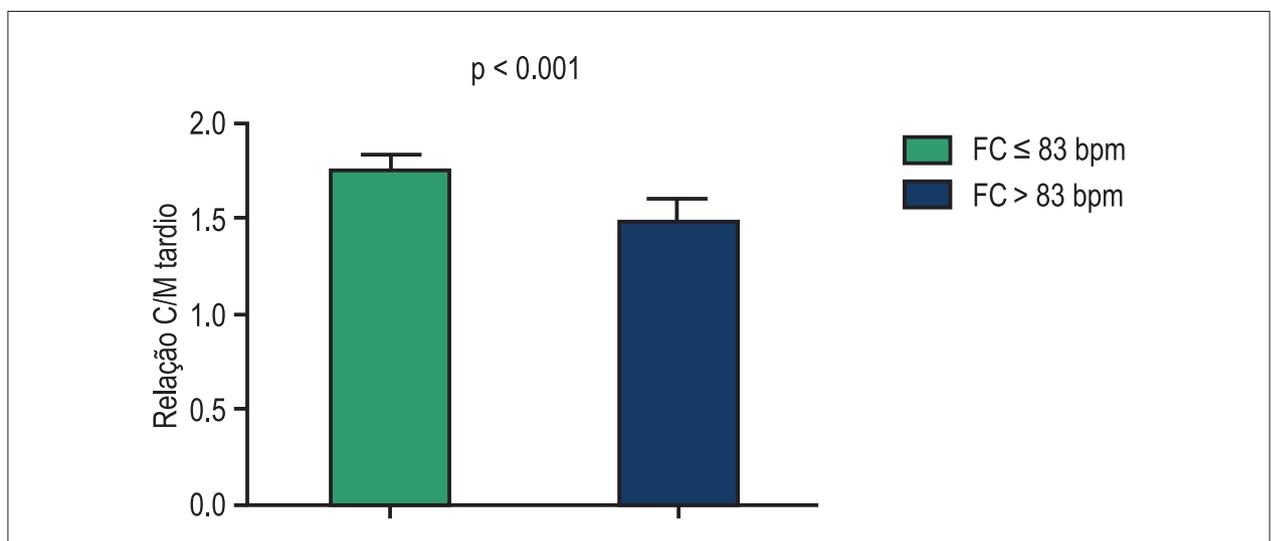
A desnervação cardíaca regional, avaliada por tomografia por emissão de pósitrons também foi associada à parada cardíaca repentina. No estudo PAREPET (*Prediction of Arrhythmic Events with Positron Emission Tomography*, ou Predição de arritmia com tomografia por emissão de pósitrons), os pacientes no tercil mais alto apresentaram taxas mais altas de parada cardíaca repentina.<sup>14</sup> Assim, tanto uma desnervação cardíaca regional como global indica um prognóstico adverso em pacientes com IC.<sup>13,14</sup>

No presente estudo, os pacientes com FC mais alta também eram os pacientes mais doentes quando avaliados pela classe funcional NYHA, teste de caminhada de 6 minutos, e níveis de NT-proBNP. Vale ressaltar que tais alterações não poderiam ser explicadas por um estado

**Tabela 2** – Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com insuficiência cardíaca separados em dois grupos de acordo com valores abaixo e acima da média (83 bpm)

Variável	FC≤83 bpm n=9	FC>83 bpm n=7	Valor de p
Idade (anos)	50,1±13,6	52,4±12,5	0,48
Sexo masculino	4 (44,4%)	5 (71,4%)	0,35
Classe funcional NYHA III/IV	1 (11,1%)	4 (44,4%)	0,10
Edema de membros	3 (33,3%)	0 (0%)	0,21
Cardiomiopatia isquêmica	2 (22,2%)	1 (14,3%)	0,68
Bloqueio do ramo esquerdo	5 (55,6%)	2 (28,6%)	0,35
Questionário de Minnesota	36,7±18,2	29,7±7,2	0,47
Creatinina (mg/dL)	1,06±0,26	0,97±0,29	0,55
Distância em 6 minutos de caminhada (m)	465,2±97,1	292,3±93	0,0029
VO <sub>2</sub> (mL/min)	17,23±3,62	14,5±5,19	0,58
Fração de ejeção do VE (%)	35,4±15,6	40,5±18,8	0,57
Índice de hidratação (BIVA)	75,8±3,75	73,6±0,05	0,28
NT-proBNP (pg/mL)	378 (140 - 745)	800 (589 - 990)	0,04
Relação C/M precoce	1,76±0,15	1,69±0,13	0,34
Relação C/M tardia	1,74±0,09	1,48±0,12	<0,001
Taxa de washout (%)	37,4±9	34,3±5	0,42

BIVA: análise vetorial de bioimpedância; VE: ventrículo esquerdo; NT-proBNP: fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; C/M: coração/mediastino; VO<sub>2</sub>: pico de consumo de oxigênio.

**Figura 1** – Relação coração / mediastino (C/M) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de acordo com valores de frequência cardíaca (FC) abaixo ou acima da média da população.

de congestão. Nosso estudo não permite fazer qualquer especulação sobre uma relação de causa e efeito entre FC elevada e desnervação cardíaca. A FC poderia ser somente um marcador dessas anormalidades. No entanto, a hipótese de que a FC seria a causa de desnervação e de níveis elevados de peptídeo natriurético é corroborada pelos resultados do

SHIFT, em que a redução da FC com o uso de ivabradina, um medicamento sem atividade neuro-hormonal, levou à melhora dos desfechos.<sup>4,15</sup> Além disso, foi demonstrado que o uso de ivabradina diminuiu os níveis de peptídeos natriuréticos e melhora a capacidade funcional.<sup>16</sup> Essa hipótese, contudo, precisa ser confirmada em estudos futuros.

Nós encontramos que uma simples ferramenta utilizada na beira do leito relacionou-se com baixa relação C/M tardia, refletindo um miocárdio desnervado. Assim, uma FC elevada poderia servir como uma ferramenta de rastreamento para uma avaliação mais completa que incluísse exames como a cintilografia do miocárdio com MIBG-I-123 em pacientes com IC. Ainda, a FC é um alvo do tratamento da IC crônica e, qualquer medicamento que reduz a FC pode ter um impacto favorável sobre os desfechos. Uma limitação do presente estudo refere-se ao pequeno número de pacientes e o delineamento transversal do estudo.

## Conclusão

Em resumo, encontramos que em pacientes com IC crônica e disfunção sistólica, uma FC elevada a despeito de um tratamento adequado esteve associada com desnervação cardíaca avaliada por cintilografia do miocárdio com MIBG-I-123 e ativação neuro-hormonal. Tais alterações podem explicar, ao menos em parte, os piores desfechos observados nesses pacientes.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ).

## Referências

1. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):294-302.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
3. Pitt B, Zannad F, Remme J, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone in morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford Y, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. Erratum in: *Lancet.* 2010;376(9757):1988.
5. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-23.
6. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986;73(5):913-9.
7. Ungerer M, Hartmann F, Karoglan M, Chlistalla A, Ziegler S, Richardt G, et al. Regional *in vivo* and *in vitro* characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation* 1998;97(2):174-80.
8. Backs J, Haunstetter A, Gerber SH, Metz J, Borst MM, Strasser RH, et al. The neuronal norepinephrine transporter in experimental heart failure: evidence for a post-transcriptional downregulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(3):461-72.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Nóbrega ACL; Obtenção de dados: Villacorta AS, Souza JS, Teixeira JAC, Muradas MCSSS, Alves CR, Precht BC, Porto P, Ubaldo L, Mesquita CT; Análise e interpretação dos dados: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Mesquita CT, Nóbrega ACL; Análise estatística: Villacorta Junior H, Nóbrega ACL; Obtenção de financiamento: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Mesquita CT, Nóbrega ACL; Redação do manuscrito: Villacorta AS, Villacorta Junior H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Souza JS, Teixeira JAC, Muradas MCSSS, Alves CR, Precht BC, Porto P, Ubaldo L, Mesquita CT, Nóbrega ACL.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Aline Sterque Villacorta pela Universidade Federal Fluminense.

9. Sisson JC, Wieland DM. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. *Am J Physiol Imaging.* 1986;1(2):96-103.
10. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1757-67.
11. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med.* 2002;43(10):1279-85.
12. Agostini D, Belin A, Amar MH, Dorlas Y, Hamon M, Grollier G, et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a 123I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med.* 2000;41(5):845-51.
13. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (Adre View Myocardial Imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(20):2212-21.
14. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, Michalek SM, Baldwa S, Mashtare TL Jr, 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.
15. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in Chronic Heart Failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9744):886-94.
16. Sarullo MF, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, et al. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):349-55.